



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 45

USAGE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ELEVAGE
DES VOLAILLES ET LA RESISTANCE BACTERIENNE
ET SON IMPACT SUR LA SANTE HUMAINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

Monsieur Abdeladim ABOUELFADL

Né le 10 Septembre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Antibiotique; Résistance; Santé ; Surveillance; Volaille

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحاننا لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie-Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique
Anesthésie-Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie-Réanimation - Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie Galénique
Ophtalmologie
Gynécologie-Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie - Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie Thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale - Doyen de FMPT
Anesthésie-Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie-Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie-Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - *Directeur CHIS -Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Gynécologie-Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie - *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie-Obstétrique
Traumatologie-Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie-Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie-Obstétrique
Gynécologie-Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie

Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Néphrologie
Cardiologie - Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie - Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie-Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie - Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-Phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie - Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-Phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJILIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-Phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Saïd	Pédiatrie - <u>Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat</u>
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie-Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie - <u>Directeur Hôpital Ibn Sina</u>
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURLARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie-Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed

Urologie
Traumatologie-Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie-Orthopédie
Gynécologie-Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie-Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie - **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Gynécologie-Obstétrique
Histo-Embryologie-Cytogénétique
Gynécologie-Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie-Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Biochimie
Pneumo-Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale - **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation Médicale
Pneumo-Phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Anesthésie-Réanimation - **Directeur ERSSM**
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie Galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*

Chirurgie Générale
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie-Réanimation
Microbiologie
Réanimation Médicale
Radiologie
Pneumo-Phtisiologie
Hématologie Biologique
Virologie
Biochimie-Chimie
Médecine Interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine Interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-Chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-Chirurgie - **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie-Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie Clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pédiatrie
Hématologie Biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie Biologique
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-Phtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie-Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie Biologique
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie-Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-Chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie-Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik*	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI Nezha	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* Enseignants Militaires

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie Moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces

*Je m'incline devant Dieu tout puissant
qui m'a ouvert la porte du savoir
et m'a aidé à la franchir.*

Je dédie mon travail :

A Mes Très Chers Parents

*C'est pour moi un jour d'une grande importance,
car je sais que vous êtes à la fois fiers et heureux de me voir,
grâce à DIEU et à vos conseils, vos efforts inlassables,
et les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction
et mon bien être, accomplir ma formation et concrétiser un de mes rêves.
Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ;
l'amour, le dévouement et le respect que je vous porte.*

Mon père

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifices
déployés pour notre éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques
et moraux à notre égard.*

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris
à compter sur nous-mêmes.*

*vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix
« Père Exemplaire ».*

Je t'aime 'Father'.

A la mémoire de ma chère mère FARB Malika:

Je dédie mon travail à la plus belle femme qui a existé sur cette terre, à toi ma très chère maman. Tu es partie très tôt et tu as laissé un énorme vide dans ma vie que personne ne pourra combler. Mes larmes ne cessent de couler et les mots me manquent ... Jamais je ne pourrais exprimer tout l'amour que je porte pour toi même avec tous les mots de la terre. Tu étais toujours au petit soin pour nous, toujours prête à offrir de ton temps et ton amour sans rien attendre en retour. Tu es pour moi le symbole de la bonté, de la tendresse, du dévouement et du courage, car Oui ! Même devant la maladie tu as été d'un courage sans égal. Ton plus grand rêve était de me voir devenir Pharmacien, aujourd'hui et grâce à dieu, je le réalise enfin. J'espère que tu es fière de moi et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours. Que Dieu, tout puissant, t'ait dans sa sainte miséricorde.

Je t'aimerai pour toujours

Je t'aime 'Mother'.

A Mon frère SABER

*En témoignage de toute l'affection
et des profonds sentiments fraternels que
je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite du bonheur et du succès
dans toute votre vie.*

Je t' aime ' Brother'

A mes ami(e)s de toujours

*Il me serait difficile de vous citer tous,
vous êtes dans mon cœur, affectueusement.*



Remerciements

A notre maitre et Président de thèse

Mr. ZOUHDI MIMOUN

Professeur de Microbiologie

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider
notre jury de thèse, nous vous remercions du grand honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail
et être membre de notre jury, vous nous avez toujours été
d'une grande aide lors des examens en acceptant tous les étudiant en
détresse par modestie et parole paternelle j'ai moi-même était l'
un de ses étudiant frappant à vos portes .
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude
et notre profond respect,
Veuillez accepter nos sincères reconnaissances.*

A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Mr. SEKHSOKH YASSINE

Professeur de Microbiologie

*Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail
et d'apporter votre contribution à ce jury.*

Je tiens à vous remercier pour l'enseignement dispensé

Au cours de ces années et pour vos conseils avisés.

*Votre encadrement et votre confiance ont été mes précieux
atouts pour l'élaboration de ce travail.*

Votre sympathie, votre modestie et vos qualités

Professionnelles ne peuvent que susciter l'estime et le respect de tous.

*Veillez trouver ici, Monsieur le professeur, l'expression de ma haute
considération, et de mon profond respect.*

A notre maitre et membre de jury

Mr. GAOUZI AHMED

Professeur de pédiatrie.

Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez acceptés notre travail, nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

J'ai souvent entendu parler de votre gentillesse et de tous vos qualités sur le plan personnel et professionnel auprès des étudiants lors de mon parcours en pharmacie, aujourd'hui

je me permets de vous remercier au nom de tous les étudiants en pharmacie,

Veillez trouver ici cher professeur, le témoignage de notre gratitude et notre respect.

***A notre A notre maître et Juge de thèse
Madame le Médecin Colonel Sakina EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie***

*Sa présence parmi le jury de cette thèse m'a honoré.
Je la remercie pour sa disponibilité, sa modestie et sa gentillesse,
qui sont de grands atouts à côté de sa rigueur scientifique.
Je lui dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance
et de mes respectueux sentiments.*

A notre maitre et juge de thèse
Madame le Medecin Colonel Saida TELLAL
Professeur de Biochimie

*Je vous remercie pour le privilège
que vous nous avez accordé en siégeant parmi ce jury.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de mon profond respect.*



Liste des abréviations

Liste des abréviations

ACD	: Animal Course Dose
ACD	: Animal Course Dose
ADD	: Animal Daily Dose
AGP	: Activateurs de croissance antibactériens
ALEA	: Animal Level of Exposure to Antimicrobials
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
AUC	: Area Under the Curve
BLSE	: β -Lactamase à Spectre Etendu
CMB	: Concentration minimale bactéricide
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
COFRAC	: Comité français d'accréditation
DANMAP	: Danish Programme for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals
EFSA	: European Food Safety Authority – Autorité Européenne de la Sécurité des Aliments
EMA	: European medicines Agency
ESVAC	: European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO	: Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDA	: Food and Drug Administration
FSE	: Fiches Sanitaires d'Elevages
GERMAP	: German programme for monitoring the consumption of antimicrobials and the extent of resistances against antimicrobials in human and veterinary Medicine

GMQ	: gain moyen quotidien
ICA	: Informations sur la Chaine Alimentaire
LMR	: Limites Maximales de Résidus
NAHMS	: National Animal Health Monitoring System
Office	: Internationale des Epizooties = OIE
OIE	: Office Internationale des Epizooties
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OMS	: organisation mondiale de la santé
PCU	: Population Correction Unit
SARM	: Staphylocoque Résistant à la Méricilline
SARM	: staphylocoques résistants à la méricilline
SIMV	: Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires
UE	: Union européenne
UEMOA	: Union économique et monétaire ouest-africaine



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure1 : Evolution de l'exposition des Volailles par formes Pharmaceutique depuis 1999 .	14
Figure 2 : Indices PK/PD	16
Figure3 : Evolution du tonnage d'antibiotiques vendus à destination des volailles et du rapport quantité de principe actif / masse de viande produite (mg/kg) de 1999 à 2015.....	25
Figure 4 : Evolution de l'exposition (ALEA) des volailles par familles d'antibiotiques	26
Figure 5 : Mécanismes de transfert des résistances entre bactéries	35
Figure 6 : Origines du sous-dosage en antibiothérapie dans les élevages de volailles	50
Figure 7 : Système d'abreuvement (pipettes) en élevage de poulets de chair.....	51
Figure 8 : Apparition de mutations responsables de résistances en fonction de la charge bactérienne au moment de l'initiation d'un traitement antibiotique	54
Figure 9 : <i>Notion de fenêtre de sélection des mutants</i>	56
Figure 10 : Interactions entre les différentes classes d'antibiotiques.....	60
Figure 11 : <i>Transmission des résistances à l'environnement et à l'Homme</i>	70

Liste des tableaux

Tableau I : Principales classes d'antibiotiques et d'anti-infectieux autorisées dans l'Union européenne	10
Tableau II : Répartition des ventes en 2014 par espèce animales en tonnage d'antibiotiques vendus et en quantité de principe actif par kg de poids vif.....	24
Tableau III : Evolution des ventes d'antibiotiques à destination des volailles entre 1999 et 2015	25
Tableau IV : voie d'administration et de résistance.....	53
Tableau V : Schéma thérapeutique et résistances.	58



Sommaire

Sommaire

Introduction	1
Partie I :Les usages des antibiotiques chez l'élevage des volailles :	4
1. Préambule :.....	5
1.1 Définitions	5
1.1.1 Anti-infectieux ou antimicrobiens :.....	5
1.1.2 Antibiotiques :.....	5
1.2 Classifications des antibiotiques :.....	5
1.3 Antibiotiques utilisés comme « promoteurs de croissance ».....	6
1.4 Antibiotiques vétérinaires :.....	7
1.4.1 Antibiotiques vétérinaires autorisés :.....	8
1.4.2 Antibiotiques vétérinaires prohibés :.....	8
2. Pharmacologie des antibiotiques utilisés en filières aviaires :	11
2.1 Propriétés chimiques des antibiotiques :	11
2.1.1 Structure chimique :	11
2.2 Pharmacodynamie :.....	11
2.2.1 Activité : bactériostatique ou bactéricide	11
2.2.3 Mécanismes d'actions :	12
2.2.4 Mode d'action : concentration ou temps-dépendant :.....	13
2.2.5 Voie d'administration :.....	13
2.2.6 Notions de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et de Concentration Minimale Bactéricide (CMB) :.....	14

2.3	Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de prédiction de l'efficacité d'un traitement antibiotique :.....	15
2.3.1	Les paramètres PK/PD :	15
2.3.2	Modes d'actions des antibiotiques et indices d'efficacité :	16
2.4	Bactéries sur lesquelles agissent les antibiotiques et conséquences :	17
2.5	Problématique des résidus d'antibiotiques :	17
2.5.1	Origine des résidus :	17
2.6	Résidus des médicaments vétérinaires :	18
2.6.1	Définition :	18
2.6.2	Pharmacocinétique et résidus :	18
2.6.3	Élimination des médicaments vétérinaires :	18
2.6.4	Risques sanitaires liés aux résidus contenus dans les denrées d'origine animale :	19
2.7	Paramètres fixés pour la protection du consommateur :	19
3.	Suivi des ventes d'antibiotiques à destination des volailles en France.....	20
3.1	Principe en France :	20
3.2	Exposition aux antibiotiques :	21
3.3	Indicateurs :[36]	22
3.4	Résultats pour les filières avicoles et discussions :	24
3.5	Suivi de l'usage des antibiotiques en élevages :	27
4.	Suivi des ventes d'antibiotiques à destination des volailles au Maroc :	28

Partie II : L'antibiorésistance Dans Les Filières Avicoles :	31
1. Généralités :	32
1.1 Définitions :	32
1.1.1 Résistance naturelle :	32
1.1.2 Résistance acquise :	33
1.2 Histoire :	33
1.3 Support génétique et transfert des résistances :	34
1.4 Existence des résistances dans le milieu :	36
1.5 Niveaux de résistances :	36
1.6 Coût biologique de la résistance :	37
1.7 Méthodes de mesures de la sensibilité des bactéries :	37
1.7.1 Méthode qualitative : diffusion en milieu gélosé.....	38
1.7.2 Méthodes quantitatives :	39
1.7.3 Lecture de l'antibiogramme :	39
1.7.4 Utilités individuelle et collective de l'antibiogramme :	39
1.8 Notions de criticité	40
1.8.1 Critères de l'OMS	40
1.8.2 Critères de l'OIE	41
2. Mécanismes et supports génétiques des résistances :	41
2.1 Résistance aux tétracyclines :	41
2.2 Résistance aux sulfamides :	42
2.3 Résistance aux quinolones :	43
2.4 Résistance à la colistine :	44

2.5	Résistance aux macrolides et apparentés	45
2.6	Résistance aux aminosides	45
2.7	Résistance aux β -lactamines	46
3.	Facteurs influençant l'apparition des résistances en élevages avicoles	47
3.1	Diminution de la quantité d'antibiotique absorbée et résistance chez les bactéries pathogènes	47
3.1.1	Postulats	47
3.1.2	Sous-dosage de l'antibiotique	47
3.1.3	Diminution de la disponibilité de l'antibiotique :	48
3.1.4	Diminution de la consommation de l'antibiotique	49
3.1.5	Diminution de la résorption orale	49
3.1.6	Bilan :	50
3.2	Voies d'administrations et résistances :	50
3.2.1	Voie orale	50
3.2.2	Voies parentérales :	52
3.2.3	Bilan :	53
3.3	Schéma thérapeutique et résistance	53
3.3.1	« Frapper vite » et résistances	53
3.3.2	« Frapper fort » et résistances	55
3.3.4	« Frapper longtemps » et résistances	57
3.3.5	Bilan	58

3.4 Classes d'antibiotiques et résistances	58
3.5 Associations d'antibiotiques et résistances	59
3.6 Facteurs non pharmacologiques et résistances :	61
3.6.1 Génériques, impact économiques et résistances	61
3.6.2 Contraintes réglementaires et résistances	62
3.6.3 La mondialisation au service de l'antibiorésistance :	62
3.7 Pratiques à risque	63
3.7.1 Pratiques à abandonner sans attendre.....	63
3.7.2 Pratiques à abandonner à terme :	64
3.7.3 Pratique à encadrer :	64
Partie II : Enjeux Sur La Sante Publique.....	65
1. Transmission de l'antibiorésistance à l'environnement et l'homme.....	66
1.1 Emergence et transmission des résistances au sein de la flore digestive :	66
1.2 Transmission des résistances à l'environnement.....	67
1.3 Transmission des résistances à l'Homme.....	68
1.4 Bilan	70
Conclusion:	71
Résumés :	74
Bibliographie	78



Introduction

L'utilisation des antibiotiques en tant que médicaments chez l'Homme et l'animal est relativement récente dans l'histoire contemporaine (70 ans), et elle est considérée comme l'un des progrès majeurs de la médecine car elle a permis de réduire de manière spectaculaire la morbidité et la mortalité dues à de nombreuses maladies infectieuses d'étiologie bactérienne. Cependant les antibiotiques sont des médicaments très particuliers du fait de la diversité de leurs cibles sur les bactéries et de la capacité évolutive de ces dernières vers la résistance. Ce développement de la résistance aux antibiotiques dans différents contextes médicaux a fait prendre conscience aux médecins d'un risque global de pertes d'efficacité de ce réservoir thérapeutique essentiel pour l'Homme [1].

Plusieurs agents antibactériens utilisés en médecine vétérinaire et humaine, appartiennent aux mêmes familles d'antibiotiques, et les différentes pressions exercées dans l'environnement pourraient contribuer à la sélection et à la diffusion de gènes de résistance similaires [2]. L'augmentation de la prévalence des bactéries résistantes aux antibiotiques est devenue un problème majeur de la santé publique dans le monde entier.

De plus de nombreux facteurs sont impliqués dans l'émergence de souches résistantes; parmi ces facteurs on constate l'usage abusif des antibiotiques chez les humains et les animaux [3].

Au cours de ces dix dernières années, le problème des résistances bactériennes aux médicaments antimicrobiens est devenu un sujet de préoccupation croissant pour le grand public et a fait l'objet d'un intérêt scientifique accru. On craint de plus en plus en effet que le recours aux antimicrobiens en médecine vétérinaire et pour les besoins de l'élevage ne se répercute sur la santé humaine en cas de développement de bactéries résistantes chez les animaux et de transmission à l'homme par la chaîne alimentaire ou l'environnement. Les données expérimentales, épidémiologiques et moléculaires indiquent cependant un rapport entre l'utilisation des antimicrobiens et l'émergence de souches bactériennes résistantes chez les animaux, puis leur propagation à l'homme, notamment par la chaîne alimentaire [4].

La médecine vétérinaire et notamment la médecine des animaux d'élevages peut elle aussi profiter de ces précieux médicaments afin de maintenir les troupeaux en bonne santé. Les filières avicoles s'articulent autour de plusieurs acteurs allant de la sélection génétique à l'abattage et la transformation des produits, en passant par la filière reproduction, l'accoupage

et l'élevage des volailles. Des vétérinaires exerçant dans le milieu de l'aviculture assurent la gestion sanitaire de ces élevages à tous les étages de cette pyramide. En élevage avicole, les animaux sont élevés en groupe, et la zootechnie, les maladies et la médecine sont raisonnés selon ce principe. Si des antibiotiques pouvaient être utilisés comme additifs alimentaires afin de promouvoir la croissance des animaux, cette pratique est interdite depuis 2006 [5]. L'ajout de certaines molécules ionophores dans l'aliment des jeunes volailles est cependant toujours réalisé afin de prévenir les coccidioses. Les antibiotiques sont désormais utilisés à titre curatif et parfois préventif afin de traiter les infections bactériennes en élevage

L'utilisation des antibiotiques tant en médecine humaine que vétérinaire s'est accompagnée de l'apparition de résistances dont le corolaire est la diminution de l'efficacité de ces molécules et l'incapacité de guérir certaines maladies bactérienne. Ce phénomène est devenu d'autant plus inquiétant que l'offre en nouveaux antibiotique s'est tarie en l'absence de découverte de principes actifs intéressants pour la médecine. La sélection de bactéries multirésistantes en milieu hospitalier est extrêmement préoccupante. L'OMS estime que l'antibiorésistance est à l'origine de 700 000 décès chaque année, et qu'en l'absence d'actions coordonnées et efficaces, ce phénomène entrainera la mort de 10 millions de personne par an d'ici 2050 [6]. Ce constat alarmant légitime les plans mis en place afin de raisonner l'usage des antibiotiques en médecines humaine et vétérinaire, notamment chez tous les animaux d'élevage.

L'utilisation des antibiotiques tant en médecine humaine que vétérinaire s'est accompagnée de l'apparition de résistances dont le corolaire est la diminution de l'efficacité de ces molécules et l'incapacité de guérir certaines maladies bactérienne. Ce phénomène est devenu d'autant plus inquiétant que l'offre en nouveaux antibiotique s'est tarie en l'absence de découverte de principes actifs intéressants pour la médecine. La sélection de bactéries multirésistantes en milieu hospitalier est extrêmement préoccupante. L'OMS estime que l'antibiorésistance est à l'origine de 700 000 décès chaque année, et qu'en l'absence d'actions coordonnées et efficaces, ce phénomène entrainera la mort de 10 millions de personne par an d'ici 2050 [7]. Ce constat alarmant légitime les plans mis en place afin de raisonner l'usage des antibiotiques en médecines humaine et vétérinaire, notamment chez tous les animaux d'élevage.



Partie I :

*Les usages des antibiotiques
Dans l'élevage des volailles :*

1. Préambule :

1.1 Définitions

1.1.1 Anti-infectieux ou antimicrobiens :

La famille des anti-infectieux regroupe les désinfectants, les antiseptiques, les antibiotiques et les antiviraux.

1.1.2 Antibiotiques :

En 1957, Turpin et Velu- , nommeront "antibiotique" « tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio-thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard de microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires ». Cette définition englobe les antibiotiques antifongiques, antiparasitaires et enfin antibactériens [8].

Les modes de production des antibiotiques sont : les organismes vivants tel que : les champignons, les bactéries, les végétaux supérieurs et aussi la synthèse chimique à partir des molécules naturelles ; par exemple : la pénicilline est produite par un champignon *Penicillium notatum* et l'érythromycine est produit par la bactérie *streptemyses erythreus*, par contre le chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique [9].

1.2 Classifications des antibiotiques :

De nombreuses classifications des antibiotiques existent et se recoupent. Ces classifications, basées sur la chimie et la pharmacodynamie des molécules, permettent de prédire leurs modes d'action et leur efficacité chez un hôte et sur une espèce bactérienne donnée. Les critères de classifications énoncés ci-dessous seront développés par la suite [10] :

- Structure chimique
- Activité
- Cible de l'antibiotique
- Spectre d'activité

1.3 Antibiotiques utilisés comme « promoteurs de croissance »

Les promoteurs de croissance sont des antibiotiques qui, administrés à faibles doses dans l'alimentation animale ont un effet préventif sur certaines infections bactériennes et modifient la composition du microbiote intestinal entraînant une meilleure assimilation des aliments par les animaux. Ces effets protecteurs entraînent un effet zootechnique sous forme d'une augmentation de la vitesse de croissance [3].

Par souci de protection du consommateur, les instances européennes responsables de l'autorisation de mise sur le marché des additifs destinés à l'alimentation animale ont considéré que le bénéfice zootechnique ne justifiait pas cette utilisation. En effet, il existe un risque de sélection de bactéries résistantes pouvant avoir un effet désastreux sur la santé publique. Cependant aux États-Unis, un grand nombre d'antibiotiques reste autorisé à faible dose comme facteurs de croissance [3].

Aujourd'hui, dans l'Union Européenne, les antibiotiques ne sont utilisés chez les animaux qu'en tant que médicaments vétérinaires, soumis à prescription vétérinaire. Plus aucune molécule antibiotique n'est utilisée en production animale comme promoteurs de croissance. Seuls les antibiotiques ionophores (Monensin, Narasin, Salinomycine, Lasalocid A) sont autorisés, comme coccidiostatiques, en tant qu'additifs à l'alimentation animale [1].

Les producteurs et vétérinaires marocains impliqués dans la production de poulets de chair sont des utilisateurs réguliers d'antibiotiques et il est bien connu que l'utilisation d'antimicrobiens (à des fins thérapeutiques ou préventives) est devenue une mesure courante pour assurer la rentabilité économique des producteurs de poulets de chair, De plus, les activateurs de croissance antibactériens (AGP) sont toujours autorisés au Maroc et sont utilisés régulièrement sur ordonnance vétérinaire par les fabricants d'aliments pour animaux. Ces AGP comprennent des arsenicaux, des antibiotiques comme la virginiamycine, la bacitracine, l'oxytétracycline, la tylosine et les coccidiostatiques. Cependant, des études antérieures ont montré des échecs de traitement associés à des rapports d'augmentation de la résistance aux antibiotiques [11].

En outre, bien que les autorités marocaines appliquent un programme de surveillance de certains antimicrobiens utilisés chez les volailles, tels que le chloramphénicol et la gentamicine, depuis 2001[12]. ils ne contrôlent pas efficacement l'utilisation et la consommation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation par rapport au Danish Programme for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals (DANMAP) et à German programme for monitoring the consumption of antimicrobials and the extent of resistances against antimicrobials in human and veterinary Medicine (GERMAP) en Europe ou dans le National Animal Health Monitoring System (NAHMS) aux États-Unis. Ces programmes sont responsables de la collecte, de l'analyse et de la publication de données sur les ventes et la consommation d'antibiotiques chez les animaux d'élevage [13, 14].

1.4 Antibiotiques vétérinaires :

Les antibiotiques sont la principale classe de médicaments vétérinaires utilisés depuis les années 50 pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne chez les animaux producteurs de denrées alimentaires et les animaux de compagnie. Les substances utilisées appartiennent aux mêmes familles que celles utilisées en médecine humaine [1]. Ces médicaments sont utilisés pour prévenir et traiter des maladies infectieuses pouvant entraîner une morbidité importante et être associées à la mortalité. Les affections les plus souvent traitées sont digestives et respiratoires [15]. Pour plusieurs types d'élevages intégrés où les animaux (volaille, porc, veau et poisson) sont élevés en groupe dans des bâtiments, les conditions d'élevage amènent les vétérinaires à prescrire des traitements de groupe à des fins préventives et curatives. Pour d'autres types de production, les traitements sont individuels et sont le plus souvent prescrits à des fins curatives. Les trois modes d'intervention utilisés en médecine vétérinaire [1] sont les suivants :

- les traitements préventifs (prophylaxie) administrés à un moment de la vie de l'animal où l'apparition d'infections bactériennes est considérée comme très probable.
- les traitements curatifs administrés aux animaux malades.
- les traitements de contrôle (métaphylaxie) prescrits à des groupes d'animaux en contact avec les animaux malades [16].

1.4.1 Antibiotiques vétérinaires autorisés :

Dans l'UE, la liste des antibiotiques pouvant être utilisés comme médicaments vétérinaires fait partie des substances répertoriées dans l'annexe 1 du règlement de la Commission (UE) 37/2010 [17]. Les médicaments utilisables en médecine vétérinaire, contenant ces antibiotiques autorisés, sont ceux ayant satisfait au processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Autorité compétente à l'échelle nationale ou européenne. Ainsi, après l'évaluation des données scientifiques prouvant l'efficacité du produit et son innocuité pour la santé humaine et animale ainsi que pour l'environnement, l'Autorité compétente autorise son importation, sa distribution, et son utilisation [18]. Dans la plupart des pays africains, la disposition légale d'AMM est pratiquement identique. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché s'il n'a reçu au préalable une autorisation de l'Autorité en charge. Toutefois, la mise en oeuvre présente d'énormes lacunes car l'évaluation technique d'une demande d'AMM se limite à une procédure uniquement administrative. En effet, ces pays ne disposent pas d'outils scientifiques de contrôle pour s'assurer de la validité des données fournies par le demandeur. De plus, ces procédures ne couvrent pas toutes les spécialités vétérinaires commercialisées dans ces pays [18]. Dans l'espace de l'UEMOA, le système d'homologation des médicaments vétérinaires a été mis en place en 2006, mais son fonctionnement n'a débuté qu'en 2010. Les principales classes d'antibiotiques et d'anti-infectieux autorisés dans l'UE, dans l'UEMOA et au Bénin sont résumées dans le Tableau I.

1.4.2 Antibiotiques vétérinaires prohibés [19]:

Les antibiotiques prohibés sont des substances pour lesquelles il n'est pas possible de déterminer la LMR.

Ils font partie de l'annexe 2 du Règlement 37/2010 de la Commission européenne [17]. Il faut également prendre en compte le fait que les substances antibiotiques qui ne sont pas listées dans l'annexe 1 de ce règlement ne sont pas utilisables chez les animaux producteurs de denrées alimentaires.

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

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

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

Tableau I : Principales classes d'antibiotiques et d'anti-infectieux autorisées dans l'Union européenne[17].

Classe	Spectre d'activité
Sulfamides	Cocci à Gram positif
Quinolones	Large spectre sur <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (fluoroquinolones, en combinaison avec d'autres antimycobactériens)
Bêta-lactamines	Cocci à Gram positif Bactéries à Gram positif et Gram négatif, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia</i>
Tétracyclines	<i>Treponema pallidum</i> , Chlamydia, <i>Borrelia</i> , Rickettsia, <i>Plasmodium falciparum</i>
Aminoglycosides	Bactéries à Gram positif et Gram négatif (comportant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Phénicolés	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Samonella Typhi</i>
Macrolides	Cocci à Gram positif, <i>Treponema pallidum</i> , pathogènes intracellulaires, <i>Mycoplasma</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>
Lincosamides	Cocci à Gram positif, anaérobies (clindamycine), <i>Plasmodium falciparum</i> (clindamycine)
Polypeptides	Bactéries à Gram positif et Gram négatif, <i>Bacillus polymyxa</i> , <i>Bacillus subtilis</i>
Orthosomycines	Bactéries à Gram positif
Rifamycines	Coques à Gram positif et à Gram négatif, bacilles à Gram positif large spectre
Ionophores	Bactéries à Gram positif, coccidiostatique
Novobiocine	Coques à Gram positif et à Gram négatif, bacilles à Gram positif, <i>Haemophilus</i> , <i>Pasteurella</i>
Pleuromutilines	Large spectre

2. Pharmacologie des antibiotiques utilisés en filières aviaires :

2.1 Propriétés chimiques des antibiotiques :

2.1.1 Structure chimique :

La structure chimique est déterminante dans le mode d'action des molécules, et donne bien souvent son nom aux familles. Nous présentons ci-dessous les principales familles chimiques utilisées en thérapeutique aviaire :

- Tétracyclines : quatre cycles à six carbones accolés.
- Sulfamides: famille de molécules très variées, toutes issues du sulfanilamide : cycle aromatique, fonction amine et fonction sulfonamide en para.
- Diaminopyrimidines : cycle pyrimidine et un cycle benzénique méthoxylé.
- Aminoglycosides : hétérosides aminés libérant un aminocyclitol lors de l'hydrolyse.
- Quinolones et fluoroquinolones : noyau quinoléine avec fonctions cétone et acide carboxylique.
- Pénicillines : noyau Bêta-lactame substitué : la chaîne latérale permet de différencier les pénicillines.
- Pleuromutilines : La tiamuline est composée d'un squelette diterpénique obtenu à partir de la pleuromutiline.
- Polypeptides : La colistine est constituée d'un cycle de sept acides aminés relié à une chaîne de trois acides aminés.
- Macrolides : lactones macrocycliques reliés à des groupements osidiques aminés.

2.2 Pharmacodynamie :

2.2.1 Activité : bactériostatique ou bactéricide [20]

- Antibiotiques bactériostatiques : Ces molécules inhibent la croissance des colonies bactériennes dans l'organisme. Les bactéries seront ensuite détruites par le système immunitaire de l'hôte, en particulier par le mécanisme de phagocytose.
- Antibiotiques bactéricides sur les bactéries au repos et en multiplication : L'activité de ces antibiotiques débouche sur la mort des bactéries, par un mécanisme de lyse ou non. La colistine, les aminoglycosides, les aminocyclitols (spectinomycine) ainsi que les quinolones et fluoroquinolones appartiennent à cette catégorie.
- Antibiotiques bactéricides sur les bactéries en multiplication seulement : Les bêta-lactamines agissent uniquement sur les germes en multiplication.

2.2.3 Mécanismes d'actions [21] :

Il est possible de classer les familles d'antibiotiques selon leur cible dans la cellule bactérienne. Cette cible est déterminante dans le mode d'action de l'antibiotique.

- Tétracyclines : Ces molécules se fixent de manière réversible à la sous-unité 30S du ribosome ce qui affecte la synthèse des protéines cytoplasmiques bactériennes.
- Sulfamides et triméthoprimine : Les sulfamides et le triméthoprimine agissent à deux niveaux de la voie de synthèse d'un précurseur des bases azotées (l'acide folique) en inhibant des enzymes de cette voie métabolique.
- Macrolides : Ces antibiotiques diffusent dans le cytoplasme bactérien et se fixent sur la sous-unité 23S des ribosomes, bloquant la synthèse de protéines indispensables à la croissance cellulaire.
- Quinolones et fluoroquinolones : Ces molécules planes s'intercalent dans l'ADN à l'emplacement des gyrases (Gram -) ou des topoisomérases II (Gram+), bloquant la réplication de l'ADN.
- Aminoglycosides : Après passage de la paroi et de la membrane plasmique, ces molécules se fixent de manière irréversible à l'ARN 16S et à la sous-unité 30S des ribosomes, menant à l'arrêt de la synthèse des protéines bactériennes.
- β -lactamines : Ces antibiotiques se fixent de manière covalente à des enzymes à activité trans-peptidase qui interviennent normalement dans la fabrication de la paroi bactériennes, notamment le peptidoglycane. Ces derniers ne détruisent pas la paroi déjà constituée, ainsi seuls les germes en multiplication seront détruits par cette famille d'antibiotiques.
- Colistine : Cette molécule polycationique désorganise la membrane plasmique de la bactérie en interagissant avec le LPS.
- Tiamuline : Cet antibiotique agit en se liant à l'ARN 50S des bactéries. La tiamuline est un puissant inhibiteur des peptidyl-transferases.

2.2.4 Mode d'action : concentration ou temps-dépendant [22] :

Ces notions développées récemment permettent de définir deux catégories. Notons cependant que ces modes d'action s'appliquent à un couple bactérie-antibiotique.

- Concentration-dépendant : Ces antibiotiques éradiqueront d'autant plus facilement les bactéries que leur concentration au foyer infectieux est importante. Les bêta-lactamines sur les Gram-, les quinolones sur les Gram- ainsi que les aminosides et la colistine ont un mode d'action concentration-dépendant.

Les fluoroquinolones, les aminoglycosides ainsi que la colistine ont un effet post-antibiotique significatif : un effet antibactérien est encore observé lorsque l'antibiotique n'est plus en contact avec la population bactérienne ou lorsque les concentrations sont en deçà de la CMI.

- Temps-dépendant : Les antibiotiques temps-dépendant verront leur efficacité augmenter avec le temps d'exposition : il convient de fractionner le traitement en plusieurs administrations afin d'en garantir l'efficacité. Les quinolones sur les Gram+, tous les antibiotiques sur *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que les macrolides sur certains germes ont un mode d'action temps-dépendant.

Les macrolides, les lincosamides ainsi que les tétracyclines ont un effet post-antibiotique significatif. Les pénicillines, les sulfamides ainsi que le triméthoprim ont un effet post-antibiotique nul.

2.2.5 Voie d'administration :

Cette figure montre l'évolution de l'exposition des volailles aux antibiotiques selon la forme pharmaceutique entre 1999 et 2015. Les traitements par eau de boisson sont largement prédominants dans ces filières [23].

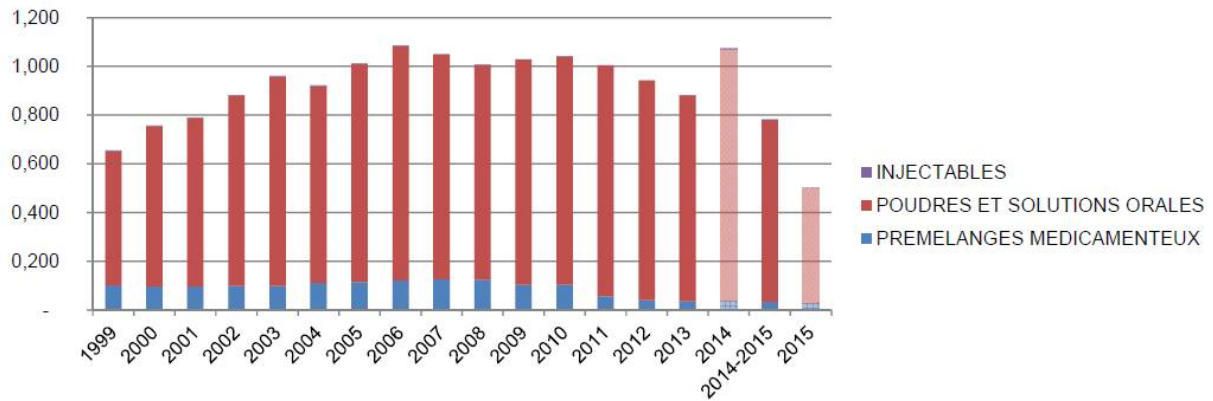


Figure1 : Evolution de l'exposition des Volailles par formes Pharmaceutique depuis 1999[24].

2.2.6 Notions de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et de Concentration Minimale Bactéricide (CMB) :

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'un antibiotique sur une souche bactérienne est la plus faible concentration de cet antibiotique capable d'inhiber toute croissance visible à l'oeil nu de cette souche. Elle permet de mesurer l'activité bactériostatique de l'antibiotique sur la souche étudiée dans les conditions standards [25].

Un autre test permet de calculer la Concentration Minimale Bactéricide d'un antibiotique afin de mesurer son activité bactéricide. Un inoculum initial de 10^6 UFC/mL est mis en contact avec un antibiotique. La concentration minimale bactéricide (CMB) est la plus faible concentration d'antibiotique grâce à laquelle il reste moins de 0.01% de bactéries après 24h de contact. Si la CMB et la CMI sont équivalentes, on dit que l'antibiotique est bactéricide. Il ne l'est pas si la $CMB \gg CMI$, autrement dit s'il faut beaucoup augmenter sa concentration pour obtenir un effet bactéricide [26].

2.3 Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de prédiction de l'efficacité d'un traitement antibiotique :

2.3.1 Paramètres PK/PD [27, 28] :

Actuellement, l'antibiothérapie est envisagée selon l'approche PK/PD. Les paramètres dits PK/PD combinent des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La pharmacocinétique décrit l'exposition des tissus à l'antibiotique et donc la capacité de la molécule à atteindre le foyer infectieux à des concentrations suffisantes en termes de durée. Les informations à caractère pharmacodynamiques décrivent l'action de l'antibiotique sur le pathogène ainsi que la sensibilité de celui-ci au traitement, cette dernière étant le plus souvent représentée par la CMI.

Ces indices PK/PD sont des critères de substitution pour les essais cliniques permettant de prédire l'efficacité d'un traitement sur la guérison clinique mais aussi bactériologique de l'individu. La corrélation entre efficacité d'un traitement et valeurs des indices PK/PD a été montrée par des infections expérimentales de rongeurs pour l'antibiothérapie humaine. Des probabilités de guérison clinique élevées (supérieures à 80 voire 90%) ont été associées à des valeurs seuils d'indices PK/PD, bien que celles-ci puissent varier avec l'état immunitaire du patient ainsi que le stade de l'infection lors de la mise en place du traitement. Cependant, le couple antibiotique-bactérie et le stade de l'infection pouvant être similaires d'une espèce à une autre, il est possible d'extrapoler ces corrélations à d'autres espèces animales et notamment aux animaux d'élevages.

Trois de ces paramètres sont utilisés en antibiothérapie : C_{max}/CMI (la concentration plasmatique maximale divisée par la CMI), AUC/CMI (l'aire sous la courbe divisée par la CMI) et $T_{>CMI}$ (le temps pendant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la CMI). Afin de déterminer quel paramètre est le plus adapté pour prédire l'efficacité d'un traitement, il convient de différencier les antibiotiques selon leur mode d'action : concentration ou temps-dépendant ou encore co-dépendants.

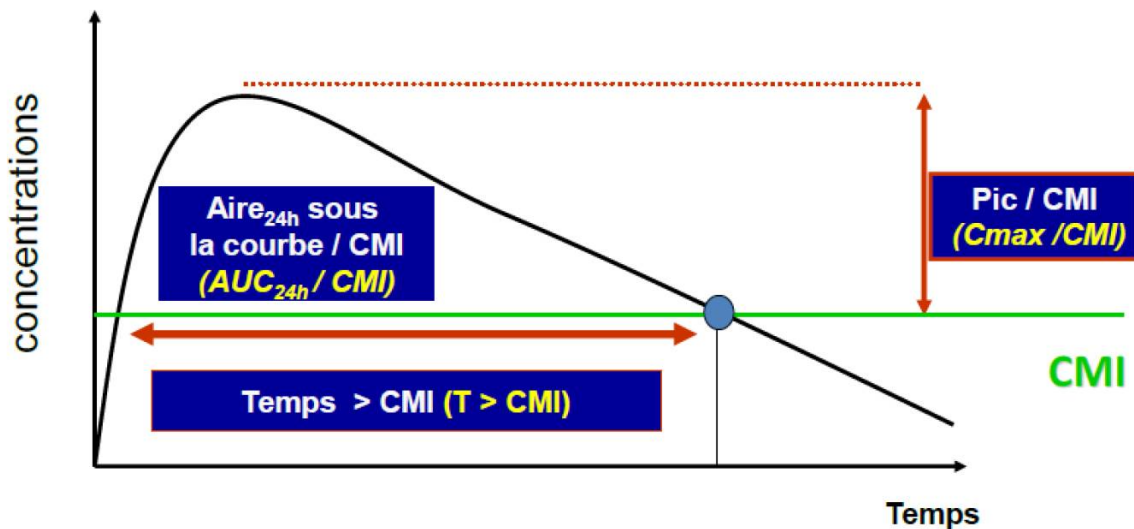


Figure 2 : Indices PK/PD[29]

2.3.2 Modes d'actions des antibiotiques et indices d'efficacité :

Pour les antibiotiques concentration-dépendants, « traiter fort » augmente la probabilité de succès thérapeutique. Les rapports C_{max}/CMI et AUC/CMI sont les paramètres PK/PD les plus adaptés pour prédire le succès du traitement. Leur valeur augmente proportionnellement avec la dose d'antibiotique administrée. Les aminoglycosides sont des antibiotiques concentration-dépendants : l'indice C_{max}/CMI d'une valeur de 10-12 est le plus corrélé au succès thérapeutique. Les quinolones ont un mode d'action concentration-dépendant sur les bactéries à Gram négatif : l'indice AUC/CMI est le plus corrélé avec l'efficacité du traitement [30].

Si on utilise un antibiotique temps-dépendant, $T > CMI$ est l'indice PK/PD le plus à même de prédire l'efficacité du traitement. Sa valeur augmente de façon non proportionnelle avec la dose d'antibiotique administrée. Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps-dépendants. On estime que la probabilité de succès thérapeutique est élevée quand $T > CMI$ est égal à au moins 40% du temps entre deux administrations si on lutte contre une bactérie à Gram positif, 80% pour les bactéries à Gram négatif [22].

AUC/CMI est le paramètre PK/PD qui prédit l'efficacité d'un traitement avec un antibiotique co-dépendant.

2.4 Bactéries sur lesquelles agissent les antibiotiques et conséquences :

Si le but d'une antibiothérapie bien menée est de cibler les bactéries pathogènes impliquées dans un processus morbide, il apparaît évident, au vu de la distribution de l'antibiotique au sein de l'organisme, que d'autres bactéries appartenant aux flores commensales ne seront pas épargnées. C'est le cas notamment de la flore digestive, vaste écosystème bactérien, qui sera directement affecté par les antibiotiques pris par voie orale, voie d'administration privilégiée des traitements chez les oiseaux d'élevages.

A noter cependant que quelle que soit la voie d'administration choisie, les antibiotiques ou leurs métabolites se retrouveront malgré tout dans l'intestin où ils pourront exercer une pression de sélection sur les populations bactériennes présentes. Les antibiotiques injectés par voie parentérale pourront par exemple se retrouver dans les intestins par des mécanismes d'excrétion biliaire ou via des pompes à efflux portées par les entérocytes.

Enfin, quand les traitements et/ou leur métabolites sont excrétés dans l'environnement avec les fèces, les molécules encore actives pourront agir sur les flores des lisiers et des litières en y exerçant une pression de sélection, La grande stabilité de certaines molécules (oxytétracycline, tiamuline, enrofloxacin et la doxycycline) concourt à la dissémination de déterminants de résistance dans l'environnement de l'élevage [31].

2.5 Problématique des résidus d'antibiotiques :

2.5.1 Origine des résidus :

Les résidus sont des substances pouvant apparaître dans les denrées alimentaires par suite de l'utilisation de médicaments vétérinaires ou de produits phytosanitaires. Il s'agit de traces indésirables de médicaments ou de produits phytopharmaceutiques ou de dérivés de ceux-ci dans le produit final [32].

2.6 Résidus des médicaments vétérinaires :

2.6.1 Définition :

Selon le règlement 2377/90/ La Communauté économique européenne (CEE), on entend par résidus de médicaments vétérinaires, toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré [33].

2.6.2 Pharmacocinétique et résidus :

Après administration d'une substance, elle subit successivement les étapes d'absorption, de distribution, de biotransformation et éventuellement de stockage sous forme de résidus, et enfin l'élimination par différentes voies [34].

2.6.3 Elimination des médicaments vétérinaires :

La vitesse d'élimination des substances antibiotiques varie selon les propriétés physicochimiques des composés et leur temps de demi-vie. L'élimination des antibiotiques se fait principalement par voie rénale et faiblement par voie digestive. Dans le cas des poules pondeuses, les oeufs constituent une voie d'élimination importante des antibiotiques. Ce qui explique la limitation voire l'interdiction de certaines substances antibiotiques chez les poulets de chair. Dans la Communauté Européenne (CE), les antibiotiques interdits chez les poulets de chair sont les Bétalactamines, les Tétracyclines, les Sulfamides, les Diaminopyrimidines, les fluoroquinolones, les aminosides, les Phénicols, les Macrolides [35].

2.6.4 Paramètres fixés pour la protection du consommateur :

La présence des résidus d'antibiotiques dans les denrées pose donc un véritable problème de santé. C'est pourquoi, certains paramètres sont mis en place pour protéger le consommateur.

➤ Dose sans effet (DES) :

C'est la dose de substance qui, administrée régulièrement pendant un temps suffisamment long n'entraîne chez l'animal d'expérience aucune anomalie [34]. Elle s'exprime en milligramme (mg) de substance par kilogramme (kg) de poids vif et par jour. Elle est déterminée par un ensemble d'expérimentations réalisées sur des animaux de laboratoire [35].

➤ Dose journalière Admissible (DJA) :

La Dose Journalière Admissible, que l'on appelle également dose journalière acceptable a été définie en 1973 par le comité mixte Food and Agriculture Organization of the United Nations (F.A.O /O.M.S.) d'experts : c'est la dose qui, ingérée quotidiennement par l'homme, même pendant toute une vie, dans son régime alimentaire, ne doit produire aucun effet nocif quel qu'il soit [35].

➤ Limite Maximal de résidus (LMR) :

La limite maximale de résidus est la teneur maximale en résidus légalement autorisée ou reconnue acceptable dans la denrée alimentaire. Elle s'exprime en mg/kg ou en µg/kg sur la base du poids frais [7].

➤ **Délai d'attente :**

Le temps d'attente d'un médicament est le « délai à observer entre l'administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'utilisation des denrées alimentaires provenant de cet animal, garantissant qu'elles ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour le consommateur » [35].

➤ **Réglementations sur les résidus d'antibiotiques :**

Les risques que présentent les résidus en matière de la santé publique font que l'on ne peut pas se passer de réglementer l'usage des antibiotiques, et de contrôler les résidus qu'ils sont susceptibles de former dans les produits d'origine animale.

En Europe la réglementation en matière de résidus est organisée par le règlement (CEE n° 2377/90 du Conseil du 26 Juin 1990) qui fixe les LMR appliquées dans les pays de la CEE.

2 Suivi des ventes d'antibiotiques à destination des volailles en France

L'Agence nationale du médicament vétérinaire, Anses-ANMV, réalise un suivi des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France depuis 1999. Ce suivi est basé sur les recommandations du chapitre 6.8 du code des Animaux Terrestres de l'OIE : « Contrôle des quantités d'agents antimicrobiens utilisées chez les animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine et détermination des profils d'utilisation »[36].

3.1 Principe en France :

Ce suivi est réalisé avec la participation du Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires (SIMV). Il est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition des ventes de médicaments par espèce de destination. Les informations recueillies auprès des laboratoires couvrent 100 % des médicaments autorisés [23].

Par ailleurs, la France participe au projet European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) qui a été lancé par l'Agence européenne du médicament (EMA) à la demande de la Commission Européenne, l'objectif étant de collecter des données de ventes d'antibiotiques harmonisées pour tous les pays de l'Union Européenne, le suivi des ventes d'antibiotiques est basé sur les déclarations des titulaires d'AMM obtenues à la suite d'un accord avec le Syndicat de l'industrie du médicament et du réactif vétérinaires. Tous les antibiotiques vendus en France sont recensés dans le cadre de ce suivi annuel [36].

Les informations recueillies dans le cadre de ce suivi national sont un des éléments indispensables, avec le suivi de la résistance bactérienne, pour permettre une évaluation des risques liés à l'antibiorésistance.

3.2 Exposition aux antibiotiques :

Depuis le début du suivi, l'indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques (ALEA) a diminué de 13,6 % en France (moyenne 2014-2015 par rapport à 1999). Sur les 4 dernières années, l'exposition globale a diminué de 20,1 % (moyenne 2014-2015 par rapport à 2011). Une baisse de l'exposition a été observée pour toutes les espèces par rapport à l'année 2011 (bovins - 9,5 %, porcs - 24,1 %, volailles - 22,1 %, lapins - 17,8 %, chats et chiens - 9,5 %)[36].

En France, de nombreuses initiatives pour promouvoir l'usage prudent des antibiotiques ont été mises en place depuis fin 2010 [23] :

- ✓ Sensibilisation dans de nombreuses filières sur les bonnes pratiques et l'utilisation raisonnée des antibiotiques.
- ✓ Mise en place en médecine vétérinaire du plan national EcoAntibio qui vise une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques (toutes familles confondues) en 5 ans en maintenant durablement l'arsenal thérapeutique.
- ✓ Autosaisine et rapport de l'Anses sur l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale.

- ✓ Loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt qui fixe dans son article 49 un objectif de réduction de 25 % de l'usage des Fluoroquinolones et des Céphalosporines de 3e et 4e générations d'ici à décembre 2016 en prenant comme référence l'année 2013.
- ✓ Modification des politiques commerciales des achats et ventes d'antibiotiques (dans le cadre de la loi d'avenir agricole).
- ✓ Campagnes nationales de communication : « Les antibiotiques pour nous non plus c'est pas automatique » à l'attention des propriétaires d'animaux de compagnie et « Nourri, logé, vacciné » à l'attention des éleveurs bovins.
- ✓ Publication de guides de bon usage des antibiotiques.
- ✓ Rédaction de fiches de bonnes pratiques de prescription par espèces et maladies rédigées par les organisations techniques professionnelles.
- ✓ Avis de l'Anses concernant l'utilisation de la colistine en médecine vétérinaire.
- ✓ Ect

3.3 Indicateurs [36] :

Plusieurs indicateurs répondant à différents objectifs de lecture peuvent être calculés afin d'évaluer la consommation d'antibiotiques au sein des différentes espèces et productions. Ces derniers sont calculés en prenant compte la quantité de principe actif, posologie, la durée de traitement, le poids des animaux traités et le poids des animaux adultes ou à l'abattage.

Le dénominateur du calcul des indicateurs est représentatif de la population animale traitée ou potentiellement traitée par les antibiotiques, et doit prendre en compte les fluctuations de cette population.

- Masse de la population animale (ou WAP pour Weight of Animal Population) en kg produits.
- Masse d'animaux traités ou potentiellement traités en kg produits (ou WAT pour Weight of Animal Treated).
- Masse abattue (en kg abattus).

- Population Correction Unit (PCU) : ce dénominateur utilisé par l'ESVAC est obtenu en multipliant le nombre d'animaux traités d'une espèce donnée par un poids théorique fixé à 1 kg pour les poulets et à 6.5 kg pour les dindes. Ce poids correspondrait au poids des animaux lors du traitement.

Dans le cadre de ce suivi, on utilisera la masse d'animaux traitée ou potentiellement traitée, exprimée en kg.

Les numérateurs doivent quant à eux représenter la quantité de principe actif consommé :

- Qai = quantité de matière active, exprimée en mg, g ou kg. Elle est facilement déduite du nombre d'unités vendues multiplié par la quantité de principe actif dans chaque unité. (L'acronyme Wacti pour Weight of active ingredients est utilisé en anglais.)
- L'ADDkg = Animal Daily Dose kg, qui correspond à la dose nécessaire de principe actif permettant de traiter 1 kg de poids vif pendant une journée.
- L'ADD = Animal Daily Dose, qui correspond à la dose nécessaire de principe actif permettant de traiter un animal type pendant une journée.
- L'ACDkg = Animal Course Dose kg, qui correspond à la dose de principe actif nécessaire pour traiter 1 kg de poids vif pendant toute la durée de traitement.
- L'ACD = Animal Course Dose, qui correspond à la dose de principe actif nécessaire pour traiter un animal type pendant toute la durée du traitement.

❖ Les indicateurs obtenus sont :

- Quantité de matière active en mg de matière active par kg produit traité : cet indicateur est obtenu en divisant la Qai (ou Wacti) par la masse de population animale potentiellement consommatrice (Wacti/WAT), et s'exprime en mg/kg. Il s'agit d'un indicateur « de vente ».
- ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials s'exprime sans unité. Il est obtenu par ce calcul :
- $ALEA = \text{Poids vif traité} / (\text{Nombre d'animaux} \times \text{Poids des animaux à l'abattage})$

L’ALEA est l’indicateur retenu dans le cadre du suivi des ventes d’antibiotiques en France. Ce dernier est calculé en tenant compte des différences d’activité parmi les divers principes actifs, impliquant différentes posologies, ainsi que les variations des populations animales au cours de l’année. A noter que l’ACDkg ainsi que l’ADDkg sont aussi des indicateurs d’exposition.

La méthodologie appliquée ci-dessus ne permet cependant pas d’évaluer l’usage hors AMM de certaines molécules. Par ailleurs, des mesures prenant en compte les différentes espèces de 67 volailles ainsi que le stade physiologique au cours du traitement permettraient de mieux évaluer l’exposition de ces différentes catégories d’animaux aux antibiotiques.

3.4 Résultats pour les filières avicoles et discussions [36] :

Tous les résultats de cette partie figurent dans le rapport du suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015

Tableau II : Répartition des ventes en 2014 par espèce animales en tonnage d’antibiotiques vendus et en quantité de principe actif par kg de poids vif [24]

	Bovins	Petits ruminants	Chats et chiens	Chevaux	Poissons	Lapins	Porcs	Volailles	Autres	Total
Tonnage vendu	124.35	35.51	12.73	7.16	2.55	45.25	185.45	98.98	2.28	514.26
Pourcentage	24.18%	6.91%	2.48%	1.39%	0.49%	8.80%	36.06%	19.25%	0.44%	100%
Vente en mg/kg	13.20	64.17	79.77	24.71	62.53	436.63	65.09	42.61	65.32	32.60

En 2015, 19.25% du tonnage d’antibiotiques vendus étaient destinés des volailles. Si le pourcentage dans le tonnage total varie peu, la quantité d’antibiotique ramené au poids des volailles a nettement diminué en 2015 (de moitié par rapport à 2011). Sur les années 2014 et 2015, 43.5% de la colistine vendue en médecine vétérinaire est destinée aux volailles.

Ce tableau, qui exprime la quantité de matière active sans distinction de molécule ne peut tenir compte de la réelle exposition des animaux.

Par ailleurs, ces données ne prennent pas en compte les différentes productions animales au sein d'une même colonne. Le terme « volailles » regroupe différentes espèces (*Gallus* ponte et chair, dindes, palmipèdes maigres et gras, pintades, cailles...) qui peuvent appartenir à stades de productions différents (reproducteurs, oeufs ou animaux de un jour au couvoir, animaux d'élevage...).

Tableau III : Evolution des ventes d'antibiotiques à destination des volailles entre 1999 et 2015 [24]

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Tonnage vendu	221.4	237.2	249.3	251.0	261.9	251.3	254.6	237.7
Pourcentage dans le tonnage total	16.9%	17.1%	18.1%	18.9%	20.2%	19.9%	19.6%	19.2%
Quantité en mg/kg	76.14	80.92	82.10	89.85	95.15	95.03	99.17	102.02

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Tonnage vendu	254.4	242.2	216.4	203.4	202.0	176.6	156.6	177.2	98.98
Pourcentage dans le tonnage total	19.2%	20.7%	20.4%	20.0%	22.2%	22.6%	22.4%	22.7%	19.25%
Quantité en mg/kg	104.39	101.38	92.89	86.12	84.65	75.32	67.31	78.06	42.61

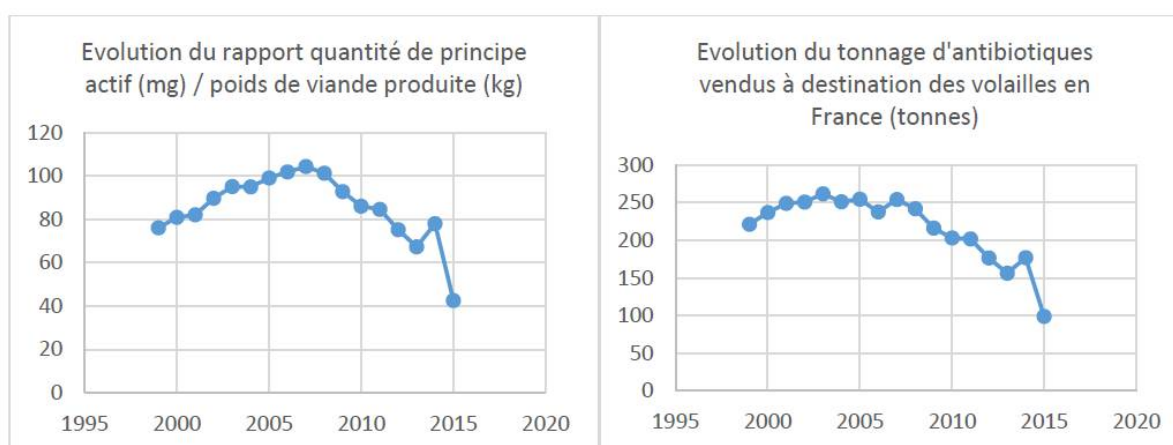


Figure3 : Evolution du tonnage d'antibiotiques vendus à destination des volailles et du rapport quantité de principe actif / masse de viande produite (mg/kg) de 1999 à 2015 [24]

Ce tableau exprime l'évolution du tonnage vendu mais également la quantité en mg/kg. Cette dernière donnée ne reflète cependant pas l'exposition des animaux aux antibiotiques puisque l'activité thérapeutique de chaque molécule n'est pas détaillée.

Par ailleurs, les résultats de l'année 2014 sont à interpréter avec précautions. La promulgation en 2013 de la loi d'avenir agricole qui interdit désormais les pratiques commerciales, dont les remises de marges arrière sur les antibiotiques, rabais et ristournes à compter du 1er janvier 2015, a poussé certaines structures vétérinaires à réaliser de nombreux stocks qui ne reflètent pas l'usage réels de ces antibiotiques chez les animaux.

L'importance de ce stockage serait estimée à 3 ou 4 mois, ce qui surévalue l'exposition des animaux aux antibiotiques en 2014 et la sous-estime en 2015. Cette affirmation se vérifie en observant le chiffre d'affaire réalisé sur la vente d'antibiotiques au premier semestre 2015 par rapport au premier semestre 2014.

❖ ALEA

Les résultats de ces deux dernières années montrent que les volailles sont majoritairement traitées avec des polypeptides (colistine), des tétracyclines, des pénicillines, et enfin des associations sulfamides et triméthoprime.

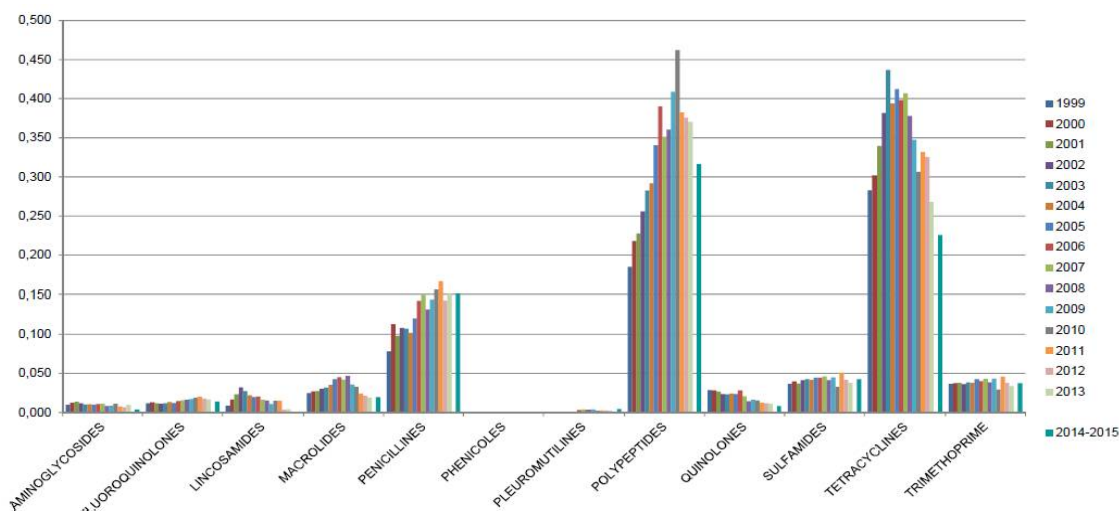


Figure 4 : Evolution de l'exposition (ALEA) des volailles par familles d'antibiotiques [24]

❖ Exposition aux fluoroquinolones :

Parmi cette classe de molécules, seule l'enrofloxacin possède une AMM chez les volailles. L'administration se fait exclusivement par voie orale. Les traitements à base d'enrofloxacin ont augmenté entre 2005 et 2011 puis diminué de 2011 à 2015. Le poids vif traité a augmenté de 15,7% en 2014, mais ce chiffre est à interpréter avec précautions (voir plus haut). Pour les deux dernières années, le poids vif de volailles traitées a diminué de 16.3%.

Entre 2013 et 2015, l'ALEA des volailles aux fluoroquinolones a baissé de 15.2%. En 2014, 1,8% du poids vif de volailles aurait été traité avec des fluoroquinolones.

3.5 Suivi de l'usage des antibiotiques en élevages [37]:

Le programme de surveillance du recours aux antibiotiques en élevages avicoles a été mis en place en France par l'*Observatoire avicole des consommations antibiotiques* en 2003. Les informations portant sur les antibiotiques utilisés ainsi que les modalités d'usages, mais également sur les caractéristiques des lots au moment du traitement sont relevées par l'organisation française de l'inspection *ante-mortem* des volailles via les Fiches Sanitaires d'Elevages (FSE) transmises aux abattoirs par les éleveurs. Des échantillons représentatifs de FSE ont été mensuellement collectés dans les abattoirs bretons de 2004 à 2008. Ce dispositif n'a pu continuer suite au remplacement des FSE par les fiches d'Informations sur la Chaîne Alimentaire (ICA) qui ne répertorient que les traitements au cours des 30 derniers jours d'élevage.

L'usage des antibiotiques dans les élevages avicoles a également été suivi grâce des enquêtes ponctuelles réalisées auprès des éleveurs ou des praticiens pendant dix années d'affilées. Les élevages interrogés sont situés dans le Grand Ouest, principal bassin de production en France. Ces enquêtes permettent de hiérarchiser les différentes familles d'antimicrobiens en termes d'utilisation dans les élevages, d'observer les variations d'utilisation entre les filières, de déterminer les différents facteurs associés à une consommation importante d'antibiotiques par les lots, et finalement de suivre l'évolution des pratiques au fil des années.

Le recueil des données est réalisé grâce à un questionnaire portant sur l'atelier, les pratiques d'élevage et les animaux. Sont également recueillies les informations qualitatives et quantitatives sur les antibiotiques administrés. Ces dernières s'appuient sur les ordonnances, les factures de médicaments et les documents d'élevages. L'analyse des données est réalisée à l'échelle de l'échantillon et les résultats de l'enquête sont extrapolables à l'ensemble des filières.

Cette étude montre que la voie majeure d'administration des antibiotiques est la voie orale, la voie parentérale ne représente quant à elle que 1% des lots traités. Les familles utilisées varient d'une espèce à l'autre : alors que les pénicillines représentent environ la moitié des usages en poulets de chair, le pourcentage ne dépasse pas les 15% en dindes de chair, au profit des tétracyclines.

3 Suivi des ventes d'antibiotiques à destination des volailles au Maroc :

Au Maroc, la production de volaille a considérablement augmenté au cours des cinq dernières années. La production totale de viande de volaille est passée de 320 000 tonnes en 2006 à 610 000 tonnes en 2015 [38]. L'industrie des poulets de chair est le principal fournisseur de protéines animales représentant 54% de la consommation totale de viande [11].

Environ 35 grandes cliniques vétérinaires sont impliquées dans la gestion sanitaire des unités avicoles. Parmi ceux-ci, 20 cliniques consacrent plus de 80% de leur activité à la gestion sanitaire de la volaille. Les 15 cliniques restantes ne comptent que de l'activité avicole entre 35 et 60%, les producteurs de poulets de chair sont tenus de souscrire des contrats de gestion avec les cliniques vétérinaires impliquées dans des activités liées aux maladies de la volaille, conformément à la loi marocaine 49.99 (Loi 49-99; 2002) [11].

tous les producteurs de volaille sont tenus de conserver des documents concernant l'élevage, l'état de santé et les traitements de leurs troupeaux [12].

une enquête réalisée au Maroc a établi que Un total de 484 traitements antimicrobiens (pour des troupeaux entiers) ont été enregistrés; 222 ont été administrés au cours de la première semaine d'âge, 14 à la deuxième semaine, 64 à la troisième semaine et 92 traitements aux semaines 4 et 5 [11].

La majorité des troupeaux (92,5%) ont reçu au moins un traitement, 31,67% ont été traités deux fois, 16,7% ont reçu trois traitements et 5% ont reçu quatre traitements antimicrobiens. Seuls 21 troupeaux totalisant 314 000 poulets de chair (7,5%) n'ont reçu aucun traitement antimicrobien [11].

Selon ces données, le nombre de traitements antimicrobiens allait de 0 à 5, chaque troupeau de poulets de chair recevant une médiane de 1,73 (\pm SD 1,01) traitements antimicrobiens au cours de sa vie de production. L'ALEA était de 94,45% [11].

L'enquête comprenait 280 troupeaux contenant 5 658 600 poussins de poulet de chair élevés entre janvier 2014 et décembre 2015. La taille moyenne des troupeaux était de 25 720, la taille minimale de 5 000 et le maximum de 105 700 oiseaux par troupeau, Les traitements antibactériens étaient destinés à la fois à des fins préventives et thérapeutiques. La prévention contre l'omphalite et la mortalité précoce des poussins était à l'origine de 42,56% des traitements. Prévention contre les maladies respiratoires [en particulier les maladies respiratoires chroniques associées aux mycoplasmes]

représentaient 3,93%; 3,10% des traitements administrés à la 3e semaine et 0,83% à la 2e semaine [11].

L'enquête s'est concentrée sur les données relatives aux ordonnances d'antimicrobiens et aux livraisons des cabinets vétérinaires privés, c'est-à-dire les prescripteurs, impliqués dans les soins de santé des poulets de chair au Maroc, En effet, les vétérinaires sont considérés comme le moyen le plus fiable d'obtenir des informations précises sur la nature des prescriptions, la posologie, le nombre de jours de traitement, l'âge des oiseaux au moment du traitement et la quantité d'antimicrobiens livrés [11].

Conformément à la loi marocaine sur la production de volaille, les vétérinaires responsables des opérations de production de poulets de chair doivent conserver à la ferme des registres des prescriptions, du dosage et de la délivrance d'antibactériens [12]. Il est difficile d'obtenir ces données auprès des producteurs de poulets de chair ou de l'industrie pharmaceutique vétérinaire.

Les résultats de cette enquête ont montré que les antimicrobiens sont généralement administrés aux poulets de chair. En effet, 93% des troupeaux étudiés ont reçu des traitements d'une durée minimale de 3 jours au cours de la période d'élevage [11].

Les raisons de cette consommation régulière sont multiples: mauvaises pratiques d'élevage, et manque de contrôle efficace par les autorités responsables de la sécurité de la production animale [11].

La mauvaise qualité des poussins d'un jour peut être considérée comme le principal facteur pour l'utilisation d'antimicrobiens chez les poulets de chair [11].

Cette étude est la première tentative de surveillance de l'utilisation et de la consommation d'antimicrobiens dans la production marocaine de poulets de chair. Il en ressort que les antimicrobiens sont fréquemment utilisés et que les quantités ont tendance à se rapprocher de celles des pays développés [11].

De nombreux acteurs, dont des producteurs, des vétérinaires privés et des autorités sanitaires, sont identifiés dans cette enquête comme des causes potentielles de cette utilisation régulière [11].

L'autorité nationale responsable du contrôle de la production animale et du contrôle des produits d'origine animale destinés à l'alimentation devrait mettre en place des systèmes de surveillance et de suivi de l'utilisation des antimicrobiens et des niveaux de résistance aux antibactériens chez les animaux producteurs d'aliments.



Partie II :

L'antibiorésistance Dans Les Filières Avicoles :

Les antibiorésistances et leur transfert éventuel à des bactéries humaines par les agents pathogènes présents dans les aliments d'origine animale ont ajouté aux préoccupations du grand public et renforcé l'attention portée par les scientifiques à l'utilisation des antimicrobiens à titre thérapeutique et subthérapeutique chez les animaux. De nombreuses réunions internationales ont été organisées, notamment dans les années 90, pour étudier le problème de l'émergence des antibiorésistances parmi les bactéries pathogènes [4].

1. Généralités :

1.1 Définitions :

1.1.1 Résistance naturelle :

La résistance naturelle ou intrinsèque d'une bactérie à un antibiotique est un phénomène inhérent à la nature même de l'espèce bactérienne, cette dernière détermine le spectre d'activité des familles d'antibiotiques. Par exemple, les mycoplasmes sont des petites bactéries dépourvues de paroi, ce qui les rend donc naturellement résistantes à toutes les bêta-lactamines dont l'activité bactéricide est liée à la destruction des parois bactériennes par inhibition de la synthèse du peptidoglycane [39].

Ce déterminant est à différencier de la résistance adaptative qui est un phénomène transitoire non lié à une modification génétique, apparaissant lorsque l'antibiotique est présent dans le milieu et disparaissant ensuite, la résistance adaptative est un mécanisme qui concourt également à la résistance à certains biocides, tout comme la formation de biofilm qui rend la population bactérienne résistante à certains antibiotiques et désinfectants [40].

1.1.2 Résistance acquise :

Différentes notions de résistance existent selon les points de vue. Ce phénomène concerne une part seulement des souches bactériennes appartenant à une espèce.

- Résistance bactériologique : Selon la définition de Chabbert, « Une souche est dite résistante à un antibiotique lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de tolérer des concentrations d'antibiotique nettement plus élevées que celles qui inhibent la croissance *in vitro* de la majorité des autres souches de la même espèce dites sensibles. » [41].
- Résistance pharmacologique : Une souche sera dite résistante si la concentration d'antibiotique atteinte au site infectieux est inférieure à la CMI [42].
- Résistance clinique : Pour le clinicien, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si la probabilité de succès thérapeutique est faible. Une souche est dite sensible si la probabilité de succès thérapeutique est élevée. Le statut intermédiaire est attribué quand on ne peut prévoir le succès ou l'échec du traitement [39].
- Résistance épidémiologique : Pour l'épidémiologiste, une souche sera dite résistante à un antibiotique si la concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique pour cette souche est significativement plus élevée que celles des populations dites sauvages. Les souches « sauvages » sont séparées des souches présentant un ou des mécanismes de résistance par des seuils épidémiologiques définis par le European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [43].

Les divergences de définitions sont à prendre en compte lorsque le laboratoire rend des résultats d'antibiogrammes, où la catégorisation de la souche se fera selon les critères cliniques et non épidémiologiques.

1.2 Histoire :

Alors que les premiers antibiotiques ont été proposés dans les années 40, c'est peu de temps après que l'antibiorésistance s'est imposée aux médecins. La pénicilline G, qui fut considérée comme le traitement miracle contre les staphylococcies humaines fut rapidement abandonnée en raison de l'émergence et de la dissémination du gène de résistance *bla_Z* confrontant ses

prescripteurs à l'échec thérapeutique [44]. Pour répondre à cette problématique, les laboratoires développèrent la méticilline dont l'utilisation fut suivie de près par l'émergence de staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) en milieu hospitalier[44]. A chaque émergence de résistances, les laboratoires mirent sur le marché de nouvelles molécules afin d'éviter les impasses thérapeutiques, permettant aux médecins de rester efficaces contre les maladies bactériennes pendant une cinquantaine d'années. Cette offre s'est petit à petit tarie et seules trois molécules ont été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) ces trente dernières années: le linézolide de la famille des oxazolidinones, la daptomycine qui est un lipopeptide actif sur les bactéries à Gram positif et la fidaxomicine, une lactone macrocyclique [45]. L'absence d'innovation dans le domaine pharmaceutique ainsi que la diffusion des résistances dans et entre les écosystèmes (humains, animaux et environnement) doit amener les professionnels de la santé à réfléchir à de nouvelles façons d'appréhender les traitements des infections bactériennes. Il faudra en outre réfléchir aux stratégies thérapeutiques et aux schémas posologiques afin de minimiser l'émergence de mutants résistants.

1.3 Support génétique et transfert des résistances [46] :

Les résistances sont le résultat de phénomènes cellulaires complexes et variables avec l'espèce bactérienne et l'antibiotique. Ces mécanismes, souvent liés à des activités enzymatiques où à la cible même de l'antibiotique, sont portés par des gènes dits de résistances codant pour ces enzymes ou cette cible.

Ces gènes peuvent appartenir au chromosome bactérien, un phénotype de résistance peut ainsi apparaître à la faveur d'une mutation spontanée. Ce phénomène est rare et aléatoire mais peut néanmoins voir sa fréquence d'apparition augmenter au sein de populations bactériennes de grande taille importante comme les flores commensales ou digestives, ou au sein d'un foyer infectieux. Dans ce cas, la mutation est soit transmise verticalement à la descendance, soit par transformation d'un fragment d'ADN vers une bactérie réceptrice compétente. Ce fragment sera intégré au génome de celle-ci par recombinaison homologe. Ce dernier événement nécessite de ce fait une certaine ressemblance entre les molécules d'ADN, ce qui ne peut se faire qu'au sein d'une même espèce bactérienne ou entre espèces très proches.

Des éléments génétiques mobiles comme les plasmides peuvent également être porteurs d'un ou plusieurs gènes de résistance. Ces plasmides peuvent être transmis aux bactéries voisines par conjugaison, qu'elles soient de la même espèce ou non (le phénomène a été observé de bactéries à gram positif vers des bactéries à gram négatif). Les plasmides ne se maintiennent pas tous de manière stable au sein des bactéries, notamment à cause de la dépense énergétique que représente l'expression des gènes présents.

Les transposons sont de petits éléments génétiques mobiles capables de s'intégrer dans un génome bactérien ou au sein d'un plasmide. Un gène présent dans le transposon code pour une transposase permettant l'intégration stable dans un réplicon. Ainsi intégré, l'expression des autres gènes, dont certains de résistance, est possible. Ce mécanisme concourt à la dissémination efficace de déterminants de résistances dans les écosystèmes bactériens.

Les intégrons sont des systèmes de capture de plasmides, de transposons ou de cassettes géniques. Le matériel génétique s'insère entre deux parties stables de l'intégron. Plusieurs déterminants génétiques de résistances peuvent s'intégrer à ce système créant alors des îlots de résistances.

Le transfert de gènes entre bactérie peut également être réalisé par un intermédiaire viral, le bactériophage, on parle alors de transduction.

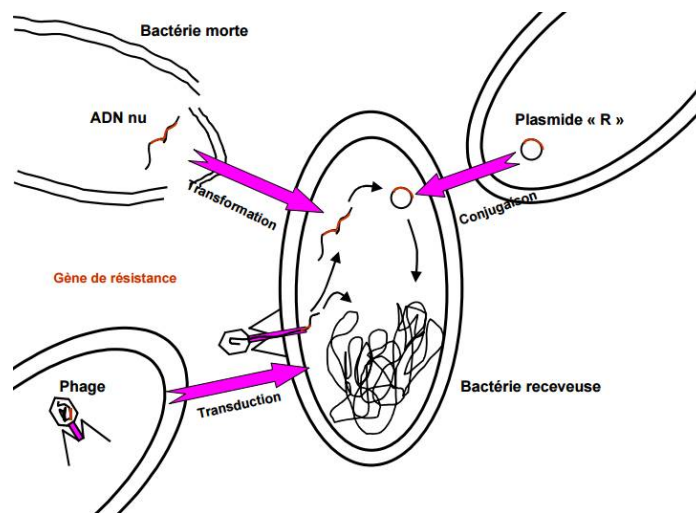


Figure 5 : Mécanismes de transfert des résistances entre bactéries [47]

1.4 Existence des résistances dans le milieu :

L'origine des résistances serait liée à la nécessité des bactéries de se protéger des substances antimicrobiennes produites par d'autres microorganismes. L'analyse d'échantillons d'âges géologiques variables montre que les gènes de résistance étaient déjà présents depuis des milliers d'années, il semblerait donc que leur apparition soit concomitante avec le développement de microorganismes sécrétant des molécules antibiotiques[48]. De plus, de récentes études montrent que l'environnement représente un réservoir massif de gènes de résistances [48]. Ces gènes témoignent de l'incroyable capacité d'adaptation des bactéries à des environnements divers.

Les déterminants de résistance n'apparaissent pas avec l'utilisation des antibiotiques mais sont favorisées par celle-ci. Les bactéries possédant des gènes de résistance, qu'ils soient issus du transfert horizontal de matériel génétique ou d'une mutation, sont initialement minoritaires au sein des écosystèmes microbiens. L'utilisation d'un antibiotique confère un avantage sélectif à ces dernières, leur permettant de coloniser l'espace libéré par les bactéries sensibles. Notons toutefois que cet avantage sélectif s'accompagne d'un coût biologique parfois élevé qui peut limiter cette colonisation si l'antibiotique disparaît du milieu.

1.5 Niveaux de résistances [49] :

L'apparition d'un phénotype de résistance à un antibiotique chez une souche se traduit par une augmentation de la CMI. On parle de bas niveau de résistance quand cette augmentation est moindre, de haut niveau si elle est importante. La sélection de bas niveaux de résistance lors d'un traitement représente un risque non négligeable en antibiothérapie, ce premier palier de résistance pouvant faciliter l'apparition de mutants à hauts niveaux de résistance. Ce phénomène est particulièrement décrit pour la résistance aux quinolones, où plusieurs mutations des gènes codant pour les cibles peuvent s'accumuler et rendre les bactéries de plus en plus résistantes à cette famille.

1.6 Coût biologique de la résistance [50]:

Les mutations chromosomiques ou l'acquisition de gènes permettant à des bactéries initialement sensibles à un antibiotique de survivre en présence de celui-ci s'accompagne d'un coût biologique, se traduisant par une moindre compétitivité vis-à-vis de la colonisation par rapport aux souches sauvages. En effet, il semblerait qu'une partie du métabolisme de la bactérie soit tournée vers la persistance de l'élément génétique acquis .

Plusieurs études ont évalué la persistance de la résistance *in vitro* et *in vivo*, les résultats mettent en lumière que l'arrêt de l'utilisation des antibiotiques ne se solde pas toujours par le retour à la sensibilité. A grande échelle, l'arrêt de l'usage de l'avoparcine comme facteur de croissance en Europe chez les porcs et les volailles s'est accompagné de la diminution de la résistance à cet antibiotique mais le gène de résistance *VanA* est toujours présent. Après l'interdiction de l'utilisation des fluoroquinolones en élevages de volailles aux Etats-Unis, le taux de résistance à la ciprofloxacine chez *Campylobacter jejuni* dans les produits de découpe du poulet est resté stable autour de 15%.

Il existe des mécanismes compensatoires tels que des mutations permettant d'atténuer le coût biologique induit par la résistance acquise et d'augmenter la compétitivité de ces souches. Ces mécanismes sont à l'origine de la stabilisation de la résistance dans la population bactérienne.

1.7 Méthodes de mesures de la sensibilité des bactéries :

Afin de prédire le succès d'un traitement antibiotique, il est possible de réaliser un antibiogramme afin de mesurer la sensibilité *in vitro* de la bactérie visée pour une batterie d'antibiotiques. Plusieurs techniques qui varient par leur facilité de mise en oeuvre, leur coût et le type de résultat existent. Dans tous les cas, l'antibiogramme se réalise en laboratoire par du personnel formé. Le laboratoire, qui n'est pas obligatoirement accrédité par le COFRAC (Comité français d'accréditation), doit cependant pouvoir assurer la reproductibilité du résultat par la standardisation des techniques.

La réalisation de l'antibiogramme se fait en routine en médecine aviaire. Le choix des antibiotiques à tester doit être raisonné et dépend de la bactérie. Sur une entérobactérie, un disque d'acide nalidixique sera suffisant pour tester la résistance à l'ensemble des quinolones dont la fluméquine. Il est également inutile d'utiliser des disques de bêta-lactamines si l'on teste la sensibilité de mycoplasmes.

1.7.1 Méthode qualitative : diffusion en milieu gélosé

Cette méthode, encore appelée la méthode des disques est la plus utilisée en routine par les laboratoires d'analyses vétérinaires [51]. C'est la plus facile à mettre en œuvre et la moins coûteuse. Elle permet de déterminer le statut sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R) de la bactérie pour certains antibiotiques : il s'agit donc d'un résultat qualitatif.

La méthode est décrite dans la norme AFNOR NF U47-107 présente dans les recommandations du CA-SFM [52]. Un milieu gélosé estensemencé avec une culture bactérienne pure. Des disques imprégnés d'antibiotiques judicieusement choisis sont déposés à la surface de la gélose. La boîte est ensuite mise à incuber entre 18 et 24 heures à 37°C.

A l'issue de l'incubation, les cultures bactériennes auront poussé sur la gélose mais des diamètres d'inhibitions correspondant à l'absence de bactéries apparaîtront autour des disques. La longueur d'un diamètre dépend de la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique considéré. Ainsi, plus la bactérie est résistante à l'antibiotique, plus celle-ci pourra pousser proche du disque et plus la zone d'inhibition sera restreinte. Pour chaque couple bactérie-antibiotique, des diamètres seuils ont été déterminés afin de pouvoir classer la bactérie sensible, intermédiaire ou résistante.

En plus du statut de la bactérie, cette méthode permet d'observer certains mécanismes de résistance. Chez les entérobactéries présentant une résistance aux bêta-lactamines, une image de synergie en bouchon de champagne présente entre le disque d'amoxicilline + acide clavulanique et le disque d'une C3G ou C4G est typique d'un phénotype de BLSE [52]. Une meilleure visualisation de cette image est permise par le rapprochement des disques. Une hyperproduction de céphalosporinase est à suspecter quand la synergie n'est pas visible. Dans ces deux cas, il faut considérer la souche bactérienne résistante à toutes les bêta-lactamines disponibles en médecine vétérinaire [51].

1.7.2 Méthodes quantitatives :

Les méthodes dites quantitatives visent à mesurer la CMI d'une souche bactérienne pour un antibiotique donné, exprimée en mg/L. La valeur de la CMI permet de déterminer le statut S, I ou R de la bactérie vis-à-vis de l'antibiotique testé. Cette mesure peut être réalisée en milieu liquide ou solide.

En milieu solide, une culture bactérienne pure est déposée sur des géloses contenant des concentrations croissantes en antibiotique. Il est également possible d'utiliser des bandelettes imprégnées d'un antibiotique à concentration croissante le long de la bandelette. Ces techniques sont assez onéreuses et peu utilisées en routine [53].

La mesure de la sensibilité en milieu liquide est décrite dans la norme AFNOR NF U47-106 et nécessite l'utilisation de plaques de micro-dilution [52]. Les puits contiennent l'antibiotique testé en concentration croissante, et chaque puit estensemencé avec un inoculum bactérien pur et standardisé. La croissance bactérienne est étudiée après 18 à 24 heures d'incubation. Le premier puit où l'on n'observe pas de croissance bactérienne permet de déterminer la CMI de la souche bactérienne pour l'antibiotique testé. Cette méthode est aussi rapide à mettre en oeuvre que la diffusion en milieu gélosé, mais plus coûteuse car elle nécessite autant de plaques que d'antibiotiques à tester, elle sera donc peu utilisée en routine [53].

1.7.3 Lecture de l'antibiogramme :

Les règles de lecture interprétative de l'antibiogramme sont énoncées dans le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Elles permettent de conseiller l'usage d'un antibiotique plutôt qu'un autre qui apparaîtrait sensible *in vitro*. [52]

1.7.4 Utilités individuelle et collective de l'antibiogramme :

L'antibiogramme permet d'orienter un choix thérapeutique. Pour le praticien, au-delà de la prédiction du succès ou de l'échec thérapeutique ponctuel, la réalisation de cet examen permet de connaître les tendances épidémiologiques des résistances au sein du troupeau et de sa clientèle [53].

Cet intérêt peut être extrapolé à l'ensemble d'une région ou du pays. Le Résapath est un organisme qui collecte depuis plusieurs années les antibiogrammes de plusieurs filières animales. Les résultats sont compilés et permettent de tracer l'épidémiologie de l'antibiorésistance par filière en France et d'en suivre l'évolution chaque année [52].

1.8 Notions de criticité [36]:

Les antimicrobiens sont des médicaments de grande importance en médecine humaine et vétérinaire. Le phénomène d'antibiorésistance embrasse de nombreux pays et dépasse allégrement la frontière d'espèce, il représente donc un danger majeur pour la santé publique. Il convient donc aux professionnels des deux secteurs de santé d'agir dans ce sens.

Les réflexions quant aux usages d'antibiotiques ont donné naissance au concept de criticité. Il incombe à l'OMS et à l'Office Internationale des Epizooties (OIE) de définir une liste d'antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire respectivement.

Les modalités d'antibiothérapie pouvant différer d'une médecine à l'autre, la notion de criticité ne sera pas la même pour un antibiotique à usage vétérinaire ou humain. Ces listes d'antibiotiques ne seront donc pas toutes équivalentes même si certaines molécules telles que les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3e et 4e générations y apparaissent toujours.

1.8.1 Critères de l'OMS [54]:

C'est à l'OMS que revient la mission de déterminer quels sont les antibiotiques d'importance critique en médecine humaine. Ces antibiotiques sont utilisés en dernier recours en milieu hospitalier pour traiter les bactéries multi-résistantes, qu'elles soient nosocomiales ou communautaires. Le SARM est un représentant de ces bactéries, sans oublier d'autres bactéries à Gram négatif. Il convient de limiter l'usage de ces antibiotiques afin de préserver leur efficacité, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

Un antibiotique critique répond à plusieurs critères, définis lors de réunion en 2005 (Canberra) puis en 2007 (Copenhague).

Cet antibiotique est le seul recours permettant de soigner une maladie humaine grave.

On utilise cet antibiotique afin de traiter des maladies de sources non humaines, ou causée par des microorganismes pouvant acquérir des déterminants de résistance de sources non humaines.

1.8.2 Critères de l'OIE [55]:

L'OIE définit une liste d'antimicrobiens selon leur importance en médecine vétérinaire, cette liste est parue en mai 2015. Les critères sont différents de ceux donnés par l'OMS. L'OIE a tout d'abord élaboré un questionnaire sur les agents antimicrobiens qui a été transmis aux délégués de tous les pays membres. Ce questionnaire interroge sur le degré d'importance de différentes molécules antimicrobiennes utilisées en médecine vétérinaire.

- Critère 1 : plus de 50% des pays ont jugé que cette classe d'antimicrobiens était importante.
- Critère 2 : lorsque les antibiotiques de cette classe ont été identifiés comme essentiels contre des infections données et que d'autres solutions thérapeutiques sont insuffisantes voire inexistantes.

Sur la base de ces critères, trois catégories d'antibiotiques ont été déterminées :

- Agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire_: ces molécules répondent à la fois aux critères 1 et 2.
- Agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire_: ces agents répondent au critère 1 ou 2.
- Agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire : ces derniers ne répondent ni au critère 1 ni au critère 2.

2. Mécanismes et supports génétiques des résistances :

2.1 Résistance aux tétracyclines :

La résistance aux tétracyclines se retrouve chez des germes pathogènes comme chez des bactéries des flores commensales. Ces dernières représentent de ce fait un réservoir de gènes de résistance pour les tétracyclines. Des bactéries résistantes aux tétracyclines ont été isolées chez l'Homme, les animaux, les denrées alimentaires ainsi que l'environnement [56]. Trois principaux mécanismes sont impliqués dans la résistance à cette famille d'antibiotiques.

Le mécanisme le plus étudié implique la synthèse de pompes d'efflux actif intercalées dans la membrane cytoplasmique et maintenant la concentration intracellulaire de l'antibiotique

suffisamment basse pour permettre à la bactérie d'assumer la synthèse protéique. Ces pompes sont codées par des gènes *tet*. Huit classes de gènes impliqués dans ce mécanisme de résistance ont été décrites. Les classes A à E se retrouvent chez la famille des *Enterobacteriaceae*. La classe P a été décrite chez *Clostridium* spp. Les classes K et L sont quant à elles retrouvées chez les bactéries à gram positif, la classe K étant particulièrement présente chez *Staphylococcus* spp. alors que la classe L est plus typique des genres *Streptococcus* spp. et *Enterococcus* spp. Ces gènes sont portés par des plasmides [57].

Un second mécanisme moins étudié mais qui semble plus fréquent que les pompes d'efflux a été décrit chez les mycoplasmes, les bactéries à gram positif et gram négatif [57]. Il consiste en la synthèse de protéines de 72-kDa protectrices des ribosomes empêchant l'antibiotique d'interagir avec ceux-ci, même à concentration cytosolique élevée [56]. Les trois principales classes de gènes impliqués ont été caractérisées et séquencées : *tet(M)*, *tet(O)* et *tet(Q)* [57]. Ces gènes sont soit portés par le chromosome bactérien, soit par des plasmides [57].

Des enzymes de modification des tétracyclines en formes inactivées ont également été décrites. Ces enzymes de 44-kDa codées par un gène plasmidique *tet(X)* nécessitent la présence de dioxygène et de NADPH [57].

2.2 Résistance aux sulfamides :

Il existe de nombreux mécanismes de résistance aux sulfonamides et au triméthoprim. La majorité concerne la cible de cette famille d'antibiotiques, la résistance acquise est donc croisée pour l'ensemble des molécules de la famille. La cible des sulfonamides est la dihydroptéroate synthase (DHPS), codée par le gène *folP*. La cible du triméthoprim est la dihydrofolate réductase (DHFR), codée par le gène.

Un premier mécanisme concerne les sulfonamides et le triméthoprim. Il résulte de la réduction de la perméabilité pariétale et membranaire ainsi que de la présence de pompes à efflux [58].

Un mécanisme de résistance aux sulfonamides exclusivement est permis par la modification de la cible qui devient moins affine pour les antibiotiques de la famille. Des substitutions et des séquences de répétition au sein du gène *folP* ont été découvertes chez des souches de

Campylobacter jejuni et sont associées à la résistance aux sulfonamides [59]. Un autre mécanisme de résistance aux sulfonamides implique la production de cibles additionnelles qui sont des variants de l'enzyme DHPS. Deux gènes plasmidiques, *sul1* et *sul2* sont impliqués. Ces enzymes ne sont plus affines pour les sulfamides mais le restent pour leur substrat [60].

La résistance au triméthopime peut quant à elle être due à une surproduction de DHFR chromosomale suite à une mutation dans le promoteur du gène [58]. Des mutations dans le gène de la DHFR sont aussi associées à la résistance au triméthopime [58].

2.3 Résistance aux quinolones :

L'augmentation de l'usage des quinolones s'est accompagnée de l'apparition de résistance à cette vaste famille d'antibiotiques. Trois mécanismes sont impliqués dans la résistance aux quinolones [61].

Le premier mécanisme concerne les cibles de l'antibiotique. Les quinolones s'attaquent aux gyrases et topoisomérases qui sont des enzymes impliquées dans les processus de réplication, transcription et réparation de l'ADN bactérien. La majorité des bactéries possèdent les deux enzymes. Les gyrases sont de gros complexes enzymatiques formés de deux sous-unités, dont la protéine GyrA (97-kDa) codée par le gène *gyrA* et la sous-unité GyrB (90-kDa) codée par le gène *gyrB*. Les topoisomérases sont quant à elles formées par les sous-unités ParC (75-kDa) et ParE (70-kDa), respectivement codées par les gènes *parC* et *parE*. Chez les bactéries à gram négatif, les gyrases semblent plus sensibles à l'action des quinolones, au contraire des bactéries à gram positif chez lesquelles c'est la topoisomérases qui semble y être plus sensible. Des mutations spontanées dans l'un de ces gènes. Ainsi, des bactéries à gram négatif atteindront un premier niveau de résistance si une mutation apparaît spontanément sur le gène *gyrA*. Chez les poulets de chair en Espagne, une enquête a montré que des souches de *Campylobacter* résistantes aux fluoroquinolones étaient porteuses de la mutation Thr86Ile dans le gène *gyrA* [49]. Une seconde mutation d'une cible moins sensible augmente le niveau de résistance. Il est supposé que ces mutations diminuent l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

Un second mécanisme de résistance implique les processus qui contrôlent la concentration de l'antibiotique dans le cytosol bactérien. Des porines telles que les protéines OmpC et OmpF chez *E.coli* forment un canal permettant la diffusion passive des quinolones à travers la membrane. Il existe également des pompes à efflux actif non spécifiques qui expulsent les quinolones du cytoplasme. Des mutations des gènes concernés augmentent le niveau de résistance.

La protection de la cible constitue le troisième mécanisme de résistance aux quinolones. Il s'agit là d'un mécanisme de résistance plasmidique. Le gène incriminé est noté *qnr* et code pour une protéine Qnr qui peut se lier aux gyrases et à la topoisomérase IV afin de les protéger de l'action des quinolones. Bien que les mutations du type Qnr n'impliquent que de bas niveaux de résistance, celles-ci facilitent l'apparition d'autres mutations conférant de plus hauts niveaux de résistance aux mutants [61].

2.4 Résistance à la colistine :

On a longtemps pensé que la résistance à la colistine était rare et le fruit de mutations chromosomiques, ce phénomène est ainsi peu documenté. En 2015, un mécanisme de résistance plasmidique a été mis en évidence en Chine [62].

Il existe plusieurs mécanismes de résistance portés par le chromosome bactérien. Le premier implique un changement de structure du LPS de la membrane externe des bactéries à gram négatif. Les phospholipides chargés négativement seraient échangés avec des composés de charge neutre, ce qui limite la liaison entre la colistine et le LPS [63]. Des pompes d'efflux actif seraient également à l'origine de la résistance à la colistine [63].

Depuis peu, la résistance plasmidique a été détectée chez des souches commensales d'*E.coli* chez des animaux de productions. Ce mécanisme de résistance est le fait d'un gène *mcr-1* porté par le plasmide pHNSHP45. Ce plasmide est facilement transférable entre différentes souches de *E.coli* dont certaines déjà résistantes aux carbapénèmes, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* [62].

2.5 Résistance aux macrolides et apparentés [64] :

La résistance aux macrolides est portée par trois principaux mécanismes : des modifications ribosomales, l'expression de pompes à efflux et l'inactivation de l'antibiotique.

La modification de la cible qui est en fait une méthylation de l'ARN23S permet l'apparition de résistance croisée à l'ensemble des molécules de la famille ainsi qu'aux lincosamides et aux streptogramines B. Ce changement de configuration empêche l'antibiotique de se fixer à sa cible. Le gène de résistance est porté par un plasmide. Ce phénotype MLSB codé par le gène *erm* (erythromycin ribosome methylase) est répandu parmi de nombreux microorganismes. Au moins 40 gènes *erm* ont été découverts, la majorité sont portés par des plasmides ou transposons et sont donc transférés par la voie horizontale.

Un second mécanisme de résistance est lié à la réduction de la perméabilité membranaire permise par la modification de pompes à efflux de type ABC (ATP binding cassette). Ces transporteurs sont codés par des gènes *msr(A)* portés par des plasmides.

Un dernier mécanisme consiste en la modification de l'antibiotique. Contrairement aux mécanismes impliquant la cible, l'apparition de celui-ci ne sélectionne pas de résistance à l'ensemble de la famille mais seulement à un groupe plus restreint. Des estérases et phosphotransférases concourent à la résistance à l'érythromycine et à d'autres macrolides à 14 ou 15 carbones mais pas aux lincosamides. Chez certaines souches de *S. aureus*, les phosphotransférases sont codées par les gènes *mph(C)*. La résistance aux lincosamides peut résulter de la production de lincosamide nucleotidyltransferases codées par les gènes *lnu(A)* et *lnu(B)* chez les staphylocoques.

2.6 Résistance aux aminosides

Plusieurs mécanismes de résistance aux aminoglycosides d'importance variable ont été décrits [65].

Le plus important est la production d'enzymes qui modifient voire inactivent ces antibiotiques qui se lieront de manière plus faible à leurs cibles que sont les ribosomes. Il peut s'agir de N-acétyl-transférases (AAC), de O-nucleotidyltransferases (ANT) et de O-phosphotransferases

(APH). Une enzyme peut modifier plusieurs aminoglycosides et un même aminoglycoside peut être inactivé par plusieurs enzymes, la résistance acquise sera donc semi-croisée. La présence d'une de ces enzymes concourt à l'apparition de hauts niveaux de résistance[65].

Un deuxième mécanisme de résistance moins puissant résulte de la diminution de concentration intra-bactérienne de l'antibiotique. La production de pompes à efflux a été décrite pour quelques molécules chez *E.coli* [66]. Il peut également s'agir de modifications des protéines membranaires. Ces mécanismes sont à l'origine de l'apparition d'une résistance modérée.

L'altération du ribosome au niveau du site de liaison a été décrite pour la streptomycine uniquement [65].

2.7 Résistance aux Bêta-lactamines

De nombreux mécanismes sont décrits chez cette famille d'antibiotiques : diminution de la concentration intra-cytoplasmique, mécanismes impliquant la cible et enfin, des modifications enzymatiques.

Chez les bactéries à Gram négatif, la réduction du nombre de porines limite la concentration de céphalosporines dans le cytoplasme. Des mécanismes d'efflux existent [67].

La transformation de fragments d'ADN du gène des Penicillins-Binding-Proteins (PBP) peut aboutir à la formation de gènes mosaïques codant pour des PBP modifiées ayant une affinité moindre pour les β -lactamines. Ce mécanisme est bien décrit chez les pathogènes humains tels que les pneumocoques mais peu chez les animaux [67]. Chez *Streptococcus sp.* la cible peut être modifiée. La CMI de toutes les bêta-lactamines peut alors augmenter de manière variable [39].

Chez *Staphylococcus sp.*, la production d'une cible additionnelle PLP2a codée par le gène *mecA* concourt à la résistance à la pénicilline G, aux aminopénicillines et à toutes les bêta-lactamines actives sur les staphylocoques [39].

3. Facteurs influençant l'apparition des résistances en élevages avicoles

3.1 Diminution de la quantité d'antibiotique absorbée et résistance chez les bactéries pathogènes

3.1.1 Postulats

Les dosages d'antibiotiques sub-thérapeutiques sont ici considérés comme favorisant l'émergence de mutants résistants parmi la population pathogène, en exerçant une pression de sélection au sein du foyer infectieux sans atteindre les concentrations nécessaires à l'éradication de ces mutants.

Par ailleurs, tout traitement administré par voie orale exercera une pression de sélection sur les bactéries de la flore digestive [68].

3.1.2 Sous-dosage de l'antibiotique [69]:

Le calcul de la posologie de tout traitement doit tenir compte de nombreux paramètres physiologiques : âge, sexe, poids... Ce dernier point est particulièrement important en antibiothérapie, où des sous dosages seront à l'origine d'échec thérapeutiques tout en maintenant la pression de sélection de mutants résistants dans les foyers infectieux, tandis que des surdosages potentialiseront la toxicité de certains traitements et pourraient même être un facteur de persistance de résidus dans les tissus et donc dans les viandes.

Il est nécessaire de connaître le poids des animaux le jour de la visite et de tenir compte du gain de poids quotidien des animaux, qui peut être élevé chez les volailles. Les bâtiments d'élevages peuvent être équipés de balances dotées d'un système d'acquisition quotidien du poids des animaux. Ce système calcule le poids moyen des animaux du lot chaque jour et permet d'obtenir le GMQ quotidien en soustrayant le poids moyen du lot la veille au poids moyen du jour. Lors du passage d'une maladie, il est possible que le lot s'hétérogénéise en poids.

Si le traitement est donné dans l'eau de boisson, il est nécessaire de connaître la consommation réelle en eau du lot, en tenant compte du gaspillage. Il peut être recommandé d'augmenter la dose de traitement si le gaspillage est estimé important, notamment dans les filières canards où ces animaux aiment jouer avec l'eau des abreuvoirs.

Si un traitement doit durer plusieurs jours, le calcul d'une dose journalière devient indispensable afin de ne pas être en sous ou sur dosage. Cette dose devra être indiquée sur l'ordonnance. Certains praticiens estiment le poids moyen du lot en milieu de traitement et appliquent la dose correspondante à tous les jours du traitement. Cette méthode, bien que plus facile à mettre en oeuvre n'est pas conseillée.

Le vétérinaire doit par ailleurs s'assurer de la bonne mise en place du traitement en s'assurant du matériel et des systèmes de l'élevage : pompe doseuse ou bac de traitement.

3.1.3 Diminution de la disponibilité de l'antibiotique :

- ❖ Mauvaise dilution : il faut s'assurer que le système qui délivre le médicament dans l'eau de boisson (bac de traitement, pompe doseuse) n'est pas défectueux. Quand le médicament est mal dilué, sa concentration dans l'eau n'est pas homogène. Certains animaux boiront une préparation sous-dosée tandis que d'autres auront accès au médicament en surdosage donnant un mauvais goût à l'eau. Dans les deux cas, les oiseaux peuvent être sous exposés [70].
- ❖ Dégradation de l'antibiotique : Les aminopénicillines sont dégradées par la lumière en 6 à 8h. De plus, certains traitements de potabilité de l'eau (boitiers électriques, oxydants) peuvent fragiliser les molécules médicamenteuses [70]. Enfin, les biocides utilisés pour le traitement de l'eau de boisson peuvent dégrader les molécules antibiotiques. C'est le cas de l'ampicilline qui est dégradée de 10 à 15% par les traitements de l'eau à base de chlore, et à 40% par les traitements à base de peroxyde de sodium [71].
- ❖ Interactions avec le biofilm : celui-ci peut se détacher, boucher les canalisations mais aussi capter l'antibiotique qui ne sera plus disponible pour les animaux. Les canalisations doivent être nettoyées et désinfectées à chaque vide sanitaire [71].

3.1.4 Diminution de la consommation de l'antibiotique [72] :

Des paramètres zootechniques peuvent être à l'origine d'une consommation insuffisante de traitement médicamenteux, incluant les traitements antibiotiques.

- Nombre insuffisant de points d'eau : chez les jeunes animaux les lignes de pipettes doivent être en nombre suffisant afin que tous puissent les trouver de l'eau facilement.
- Mauvais goût de l'eau : Certains traitements dilués dans l'eau de boisson lui confèrent un goût amer, entraînant une baisse de consommation de l'eau et donc un risque de prise insuffisante de l'antibiotique. C'est par exemple le cas des associations sulfamides-triméthoprime. Un surdosage aura un effet similaire.
- Difficulté à se déplacer : De la compétition aux points d'abreuvement ou d'aliment, ou une difficulté à se déplacer jusqu'à ces points (boiterie, faiblesse..) sont deux facteurs diminuant la consommation d'eau ou d'aliment. Outre la déshydratation et la faiblesse induites, la consommation de médicament en sera diminuée.
- Anorexie : Les oiseaux malades ont tendance à diminuer leur consommation d'aliment, peu de traitements médicamenteux sont donc utilisés dans ces filières.

3.1.5 Diminution de la résorption orale [72] :

La résorption orale varie selon les antibiotiques et est directement liée aux propriétés chimiques de chaque molécule. Les macrolides sont globalement bien absorbés par la muqueuse digestive mais ce n'est pas le cas de la colistine.

Des phénomènes d'entérite sont également préjudiciables pour l'absorption des molécules par la muqueuse de l'intestin grêle.

- Entérite non spécifique : mauvaise transition alimentaire...
- Parasitisme : coccidioses, entérite à flagellés, ascaridiose...
- Entérite infectieuse : entérite nécrotique, entérite virale...

3.1.6 Bilan :

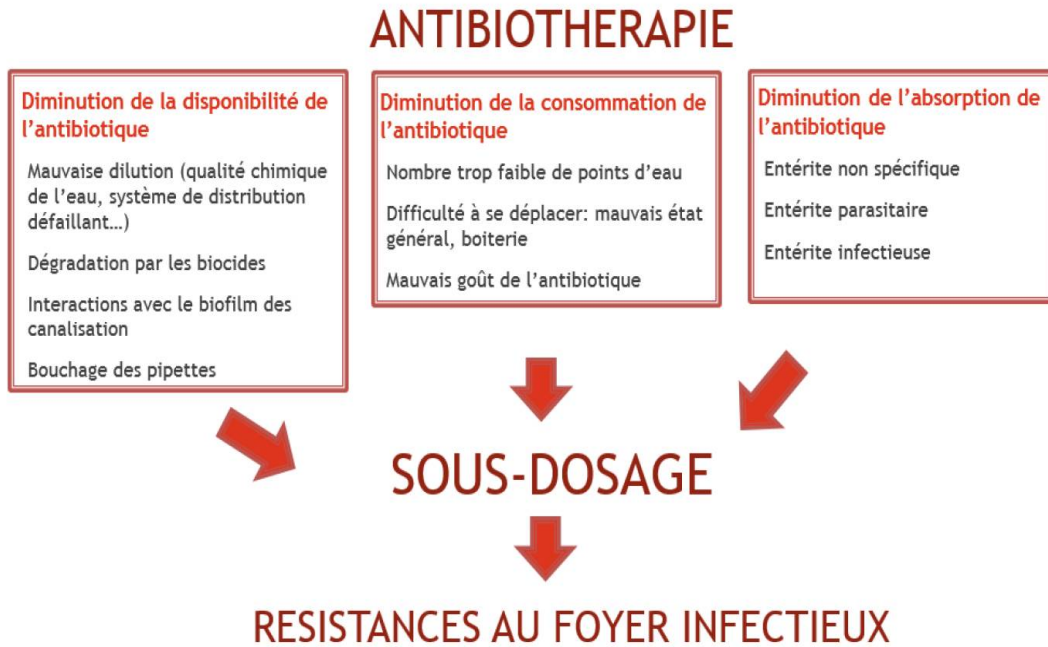


Figure 6 : Origines du sous-dosage en antibiothérapie dans les élevages de volailles [48]

3.2 Voies d'administrations et résistances :

3.2.1 Voie orale

En filières avicoles, la quasi exclusivité des traitements antibiotiques sont donnés par voie orale et plus particulièrement dans l'eau de boisson.



Figure 7 : Système d'abreuvement (pipettes) en élevage de poulets de chair [73]

La résorption orale est un caractère prépondérant à prendre en compte dans la réussite du traitement ainsi que dans l'impact sur la flore digestive. Bien souvent, celle-ci est incomplète.

Ainsi, une fraction non négligeable ne sera pas absorbée, ce qui aura deux conséquences majeures [74] :

La première d'ordre pharmacocinétique concernera l'efficacité du traitement. La voie orale présente d'importantes variations inter-individus quant aux concentrations plasmatiques atteintes, ainsi, une unique dose ne produira pas les mêmes effets chez tous les animaux [74]. Ce point sera renforcé par les variations de consommation d'eau ou d'aliment inter-individus. Il existe donc un risque de sous-exposition pour une partie des oiseaux traités et donc d'émergence de résistance chez les bactéries pathogènes qui pourra ultérieurement se propager à l'ensemble du lot [74].

La seconde concerne l'exposition de la flore digestive aux antibiotiques administrés. La fraction non absorbée et encore active exerce une pression de sélection sur les bactéries commensales du tractus digestif distal. Ces molécules se retrouveront excrétées dans l'environnement et y persister de manière durable tout en y exerçant une pression sur les

flores des litières [74]. Les tétracyclines et les fluoroquinolones sont des molécules particulièrement stables et susceptibles de se retrouver rejetées sous forme active dans l'environnement [74]. L'oxytétracycline peut persister plusieurs mois dans une litière et la tiamuline plusieurs années [75].

Une solution serait de développer des molécules de forte biodisponibilité orale et dont la fraction non résorbée serait inactivée dans l'intestin afin de préserver les flores digestives et de l'environnement [31].

3.2.2 Voies parentérales :

La rareté de ces voies de traitements chez les oiseaux de productions s'explique par la difficulté de mise en oeuvre chez autant d'animaux : installation du chantier, main d'oeuvre, temps, matériel, coût. Ils sont de ce fait réservés à des animaux de forte valeur économique ou génétique. Les voies privilégiées sont les voies intra-musculaire et sous-cutanée. La voie intra-veineuse ne sera pas utilisée chez les volailles.

Les avantages de ces voies d'administrations sont pourtant en faveur d'une certaine efficacité thérapeutique : dosage précis et non dépendant de la consommation en eau ou d'aliment, pas de gaspillage, moins de variabilité inter-individus par rapport à la voie orale quant à la pharmacocinétique des molécules. Ce dernier point est donc garant de l'atteinte des concentrations attendues en antibiotiques au site infectieux, et donc de l'efficacité thérapeutique.

On pourrait penser que de telles voies épargnent la flore digestive et auraient donc peu d'impact en termes d'antibiorésistance dans ce secteur mais il n'en est rien puisque les traitements injectés par voie parentérale se retrouvent en partie dans les intestins. En effet, les tétracyclines, les macrolides ainsi que les fluoroquinolones sont excrétées dans la lumière intestinale par voie biliaire [74]. Il existe également des pompes à efflux portées par les entérocytes qui rejettent certains traitements dans l'intestin [74].

3.2.3 Bilan :

Tableau IV : voie d'administration et de résistance[74]

		Voie orale	Voies parentérales
Succès thérapeutique		Variabilité inter-individus peu maîtrisée. Résorption orale incomplète.	Moins de variabilité interindividuelle qu'avec la voie orale. Bonnes concentrations atteintes au site infectieux.
Emergence de résistance	Site infectieux	Possible	Peu probable
	Flore digestive	OUI	OUI

3.3 Schéma thérapeutique et résistance

3.3.1 « Frapper vite » et résistances [76] :

Cet adage décrit un traitement antibiotique précoce, c'est-à-dire lors d'une infection bactérienne débutante. A ce stade, les animaux ne présentent pas toujours de signes cliniques de la maladie.

Le premier objectif visé est d'agir sur un inoculum bactérien de taille encore peu importante. Différentes études *in vitro* et sur des rongeurs ont en effet montré que la taille de l'inoculum bactérien est prépondérante dans la réussite d'un traitement antibiotique : plus l'inoculum bactérien est de petite taille, plus la probabilité de succès thérapeutique est élevée. Chez les souris atteintes de pneumonies, on observe qu'un traitement précoce de 1 mg/kg de marbofloxacin est plus efficace qu'un traitement tardif à base de 40mg/kg du même antibiotique [77]. Cette stratégie permet en outre de ne pas user de forts dosages en antibiotiques. Par exemple, les quantités d'antibiotiques pouvant inhiber la croissance de 10⁵ bactéries ne seront pas suffisantes pour bloquer la croissance de 10⁸ bactéries [78]. Traiter le plus précocement possible permet ainsi d'agir sur des inocula de « petite » taille et de

maximiser les chances d'efficacité thérapeutique tout en ayant recours à des quantités « acceptables » d'antimicrobiens.

Le second objectif est de limiter l'émergence de bactéries pathogènes résistantes ainsi que la diffusion des déterminants de résistances au sein du foyer infectieux, qui seraient à l'origine d'échec thérapeutique et donc de pertes économiques pour l'éleveur. Des déterminants de résistances peuvent apparaître à la faveur de mutations chromosomiques. Ces phénomènes génétiques sont aléatoires et se produisent à une fréquence d'environ 10^{-8} à 10^{-9} . Cette fréquence tend cependant à augmenter dans les « vastes » populations bactériennes, comme les sites infectieux. Mettre en place une antibiothérapie précoce sur un petit inoculum prend donc tout son sens et permet bel et bien de maintenir cette fréquence de mutation à son niveau basal [76].

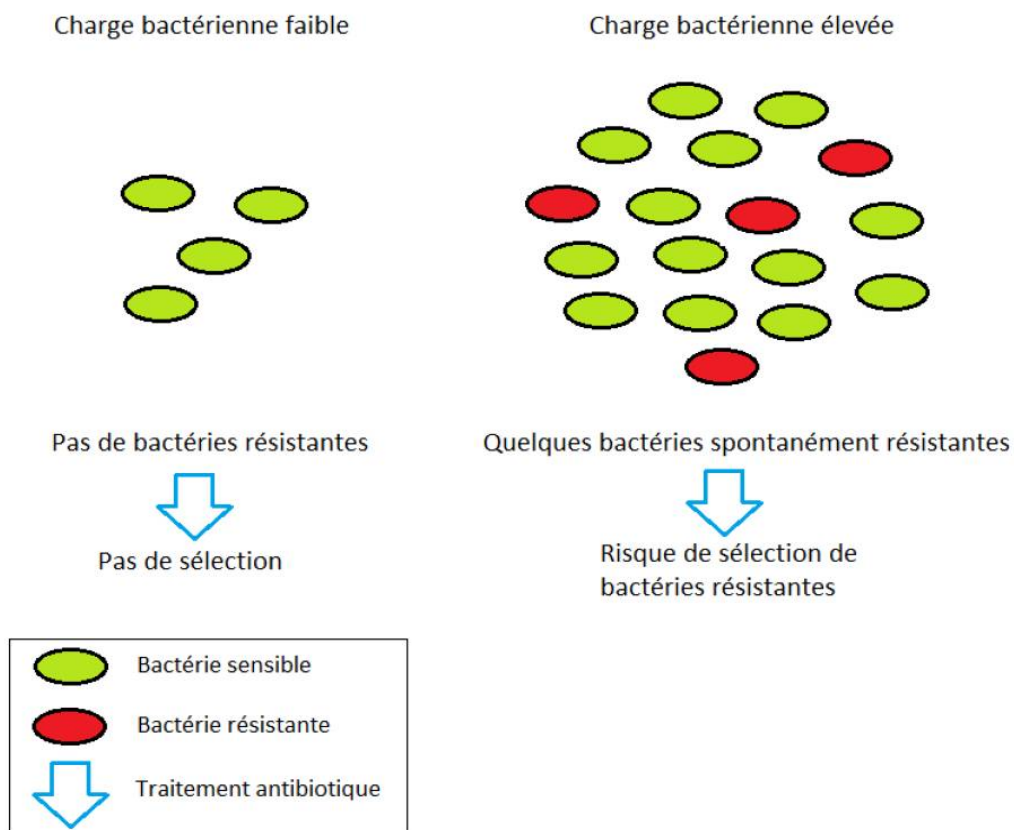


Figure 8 : Apparition de mutations responsables de résistances en fonction de la charge bactérienne au moment de l'initiation d'un traitement antibiotique [76]

En médecine aviaire, les traitements collectifs sont mis en place alors que tous les animaux ne sont pas au même stade d'infection : certains individus manifestent des signes cliniques alors que les autres sont cliniquement non atteints. Les densités atteintes en élevages favorisent cependant la diffusion des pathogènes entre individus puis l'expression clinique, il est donc très probable que les individus cliniquement sains soient en fait porteurs asymptomatiques du germe et les symptômes seront amenés à apparaître sous peu. Il apparaît donc nécessaire d'entamer un traitement collectif le plus tôt possible. On parlera de métaphylaxie lors de l'administration d'un traitement aux animaux malades ainsi qu'aux animaux du même lot. Cette pratique se justifie donc pleinement pour garantir un succès thérapeutique rapide.

Cette stratégie que l'on assimilera à un traitement curatif très précoce des animaux est à ne pas confondre avec l'antibioprophylaxie qui consiste à traiter préventivement les animaux avant une période à risque alors qu'ils ne seront peut-être jamais en contact avec la ou les bactéries visées.

3.3.2 « Frapper fort » et résistances [76] :

Cette stratégie consiste à exposer les bactéries pathogènes à des concentrations d'antibiotiques très supérieures à leur CMI.

Le premier objectif de cette stratégie est d'éliminer toutes les bactéries pathogènes présentes au foyer infectieux. Il s'agit ainsi de préserver la santé animale. L'efficacité du traitement et la guérison bactériologique et clinique peuvent être prédites par l'utilisation des indices PK/PD décrits en Partie 1. Les indices C_{max}/CMI et AUC/CMI utilisés pour les antibiotiques concentration-dépendants sont corrélés proportionnellement avec la concentration plasmatique atteinte et donc la dose. Ainsi, les aminocyclitols et les fluoroquinolones verront leur efficacité améliorée avec l'augmentation de la dose administrée. L'efficacité des antibiotiques co-dépendants comme les tétracyclines sera exprimée par l'indice AUC/CMI et sera tributaire de la dose mais aussi du temps d'exposition. Enfin, pour les antibiotiques dits temps-dépendants comme les β -lactamines, l'indice prédictif utilisé sera $T > CMI$ qui pourra augmenter avec la dose mais de manière non proportionnelle.

Le second objectif de cette manoeuvre est d'éliminer les éventuels mutants résistants apparus à la faveur d'une mutation chromosomique au sein de la population pathogène. Bien que ce phénomène soit rare, sa fréquence peut augmenter au sein de grandes populations bactériennes comme un site infectieux, particulièrement si le traitement est tardif. Les CMI de ces mutants sont plus élevées que la CMI des populations sauvages, on les appellera CPM (Concentration de Prévention des Mutants). Si la concentration plasmatique est supérieure à la CMI de la population sauvage mais inférieure à la CPM, les bactéries sauvages seront éradiquées au profit des mutants résistants qui envahiront le site infectieux et compromettent le pronostic. Malheureusement, ce cas de figure apparaît systématiquement lors des pentes ascendantes et descendantes de la concentration plasmatique au fil du temps : cet intervalle entre la CMI et la CPM est appelé fenêtre de sélection des mutants. L'atteinte d'une C_{max} supérieur à la CPM sera donc absolument nécessaire afin d'éradiquer la population sauvage ainsi que les mutants résistants. La sélection de nouveaux mutants sera de ce fait impossible lors de la phase de décroissance de la courbe de concentration.

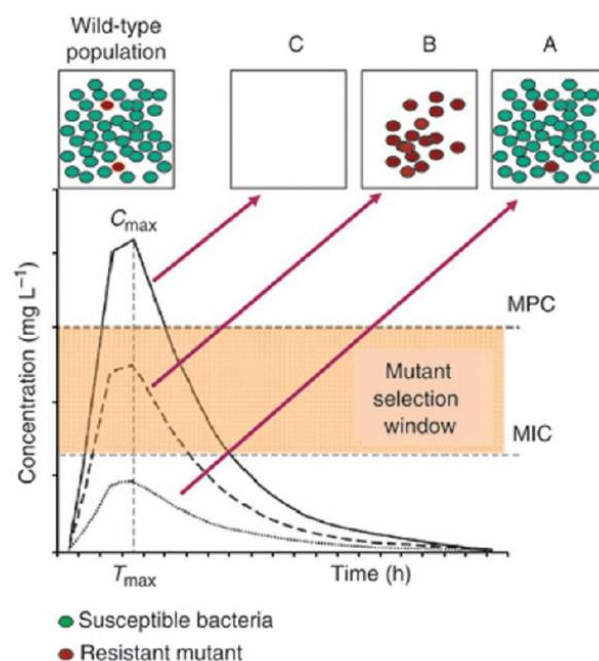


Figure 9: *Notion de fenêtre de sélection des mutants*[79]

Il convient donc d'adapter le schéma posologique afin d'atteindre ces deux objectifs. Sur le terrain, la dose optimale est difficile à appréhender car dépendante du couple bactérie/antibiotique. Il ne faudra jamais sous-doser un antibiotique et administrer les doses maximales permises par l'AMM.

L'impact de cette stratégie en termes d'exposition des flores digestives est toutefois difficile à mettre en évidence et à évaluer à cause de plusieurs facteurs. Il est impossible de connaître avec certitude et de maîtriser la fraction d'antibiotique non résorbée par voie orale et se retrouvant dans les différents segments du tube digestif. De plus, la diversité des espèces bactériennes va de pair avec la diversité de sensibilité (CMI). Enfin, les transferts de déterminants de résistance (chromosomique ou plasmidique) au sein de cette population sont encore obscurs et non maîtrisés. Ces facteurs mettent en lumière la complexité du défi.

3.3.4 « Frapper longtemps » et résistances [76]

Le dernier point soulevé dans le paragraphe précédent pose la question de l'exposition des flores digestives lors d'une antibiothérapie. Si l'impact digestif d'un traitement antibiotique semble peu maîtrisé en termes de délais de mise en place ainsi que de dosage, le dernier levier d'action sera la durée de traitement. Traiter longtemps augmente en effet le risque de sélection de résistance au sein des flores digestives, il faudra donc limiter la durée de traitement à son minimum sans toutefois compromettre la guérison. On peut toutefois difficilement réduire la durée d'un traitement avec un antibiotique temps-dépendant.

3.3.5 Bilan

Tableau V: Schéma thérapeutique et résistances.

		Traiter vite	Traiter fort	Traiter « pas trop » longtemps
Impact sur le succès thérapeutique		Impact positif. Efficacité accrue quand la taille de l'inoculum bactérien est minimale.	Impact positif. Une concentration plasmatique supérieure à la CMI éradique les pathogènes (non résistants).	Minimal sans compromettre le succès thérapeutique.
Impact sur l'émergence de résistance	Site infectieux	Impact positif. Quand l'inoculum bactérien est petit, probabilité d'apparition de mutant résistant réduite.	Impact positif. Une concentration plasmatique supérieure à la CPM éradique les mutants résistants.	X
	Flore digestive	Impact négatif du traitement quelle que soit la vitesse de mise en place. Non maîtrisé.	Impact négatif. Non maîtrisé.	Minimale afin d'exercer une pression de sélection minimale sur la flore digestive.

3.4 Classes d'antibiotiques et résistances

Afin de préserver l'efficacité des molécules récentes en santé humaine, il est courant d'entendre ou de lire que la médecine vétérinaire doit se cantonner aux « vieux » antibiotiques. L'argument avancé est que leur usage présente moins de risque quant au développement de résistance aux molécules plus récentes. Cet adage n'est cependant basé sur aucune preuve scientifique et est remis en question depuis quelques années[31, 80].

Dans les années 1990, la même stratégie a été utilisée par l'OMS, qui recommandait l'usage de l'acide nalidixique dans le traitement des infections à *Shigella spp.* en Asie du sud-est. Suite à cet usage, une mutation sur le gène *gyrA* est apparue et s'est diffusée, conférant aux bactéries porteuses un phénotype de résistance élevée à l'acide nalidixique, mais également

une diminution de la sensibilité à la ciprofloxacine, une fluoroquinolone plus récente. Cette mutation représente un premier niveau de résistance aux fluoroquinolones récentes dont l'usage est désormais compromis pour le traitement de ces infections [80]. Un autre exemple évoque le traitement des infections à *Acinetobacter baumannii* avec la péfloxacin, une molécule à pouvoir pénétrant modéré dont l'usage s'est accompagné de l'augmentation de la résistance à cette dernière mais aussi à la ciprofloxacine [80]. Ces deux exemples montrent bien que l'usage de « vieilles » molécules peut sélectionner des résistances aux molécules plus récentes de la même famille.

La limite entre antibiotique vieux et récent étant tout à fait arbitraire, il apparaît bien que l'usage des molécules selon leur âge ne représente pas un critère de sécurité ou dangerosité pour la santé publique. Toutain et Bousquet-Melou rappellent que les antibiotiques les moins récents sont au contraire autant voire plus risqués en termes d'apparition d'antibiorésistance [31]. La plupart des « vieux » antibiotiques ont en effet une résorption orale faible. Chez les volailles, les tétracyclines ont une biodisponibilité orale variant de moins de 5% à seulement 20% selon les molécules [31]. Une importante fraction se retrouve donc dans les intestins et peut exercer une pression de sélection sur les flores digestives qui contiennent (en proportion limitée) des agents zoonotiques. Ces mêmes molécules seront ensuite excrétées dans l'environnement avec les fèces où elles pourront encore sélectionner des déterminants de résistance dans les flores des litières et des lisiers.

Ainsi, la médecine vétérinaire a au contraire besoin de nouvelles formulations pharmaceutiques[31]. Une première stratégie serait d'améliorer la pharmacocinétique et notamment la résorption orale. Une seconde option serait de créer des formes qui s'inactiveraient dans l'intestin ou dont les métabolites deviennent rapidement inactifs afin de n'avoir aucun effet délétère sur les flores intestinales. Une dernière possibilité serait de développer des formules s'inactivant rapidement dans les lisiers.

3.5 Associations d'antibiotiques et résistances

Il existe plusieurs indications à l'association d'antibiotiques. La recherche d'une synergie entre les molécules permet d'augmenter l'efficacité d'un traitement, notamment l'effet bactéricide. L'on peut également utiliser plusieurs molécules de manière concomitante afin de

prévenir l'apparition de mutants résistants. A noter que l'élargissement du spectre d'activité n'est pas une indication à l'association d'antibiotiques, sauf dans les cas d'infections graves plurimicrobiennes et dont l'urgence ne permet pas d'attendre les résultats d'analyse. Ce sont les deux premiers objectifs résumés par Ganière qui nous intéresseront par la suite [81].

En 1952, Jawetz et Gunisson ont établi des règles simples permettant de choisir les associations optimales en tenant compte de l'activité bactéricide ou bactériostatique des molécules. Ces règles sont résumées dans la figure ci-dessous. Rappelons que les interactions entre deux antibiotiques dépendent des concentrations atteintes dans les tissus infectés, ainsi que de l'espèce bactérienne et de la souche [81]. Par ailleurs, il est difficile de transposer des résultats obtenus *in vitro* à du vivant.

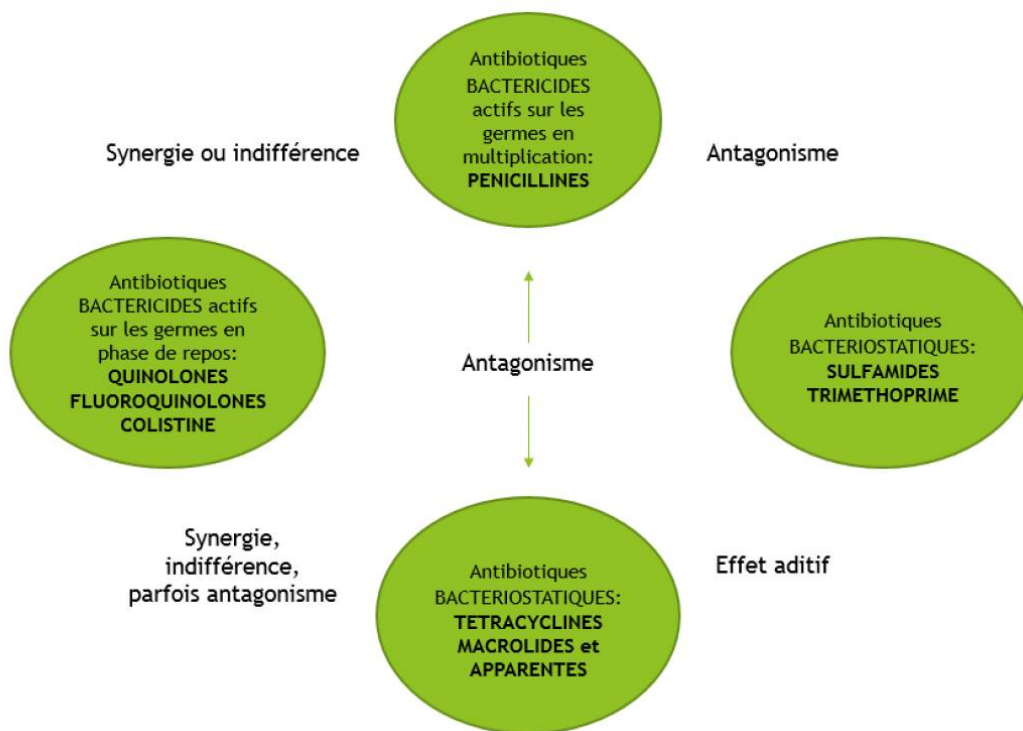


Figure 10: Interactions entre les différentes classes d'antibiotiques [82]

Au sein du foyer bactérien, une souche résistante peut déjà avoir été sélectionnée par une mono-antibiothérapie précédente. L'acquisition de résistance peut également se faire par le biais de mutations chromosomiques, dans ce cas, la probabilité d'apparition d'une mutation est proportionnelle à la taille du foyer bactérien pathogène. L'augmentation de la bactéricidie

permise par une éventuelle synergie entre deux molécules rend l'association de deux molécules antibiotiques intéressante. Cette conduite est également fondée sur la probabilité quasi-nulle de voir apparaître plusieurs mutations sur les gènes de résistance aux deux antibiotiques.

Les associations de molécules peuvent également s'avérer intéressantes dans le cas d'infection par des bactéries modérément sensibles, comme *Pseudomonas aeruginosa* ou des souches d'*E.coli* productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) [81].

L'utilisation de quinolones et fluoroquinolones s'accompagne de l'augmentation des niveaux de résistance par paliers successifs. La notion de Concentration de Prévention des Mutants résistants (CPM) permet de s'adapter à ce phénomène. Nous avons défini la notion de CPM et de fenêtre de sélection des mutants précédemment. La prévention de la sélection des mutants résistants implique de maintenir dans le foyer infectieux des concentrations d'antibiotiques supérieures à la CPM. L'association d'un deuxième antibiotique à la quinolone ou fluoroquinolone permet, dans le cas où la souche bactérienne est sensible à ce deuxième antibiotique, de diminuer la CPM voire de fermer la fenêtre de sélection des mutants.

3.6 Facteurs non pharmacologiques et résistances :

3.6.1 Génériques, impact économiques et résistances

En médecine humaine, Finch a montré qu'une corrélation positive existe entre le nombre de noms commerciaux donnés à un antibiotique oral et sa consommation [83]. Selon lui, l'augmentation de la consommation en antibiotiques va de pair avec l'émergence et la diffusion de résistance. En 2013, Toutain et Bousquet suggèrent également que l'arrivée de nouveaux génériques promeut les mauvaises pratiques vétérinaires en termes d'antibiothérapie [75].

En 2005, une étude rétrospective réalisée au Danemark a montré que l'introduction de génériques de la ciprofloxacine sur le marché danois s'est accompagnée de la diminution du prix d'achat et de l'augmentation de sa consommation (de 0.13DDD/1000 habitants par jour à 0.33DDD/1000 habitants) entre 2002 et 2005 [84]. Parallèlement, les taux de résistance à la ciprofloxacine ont doublé [84]. La consommation de ciprofloxacine et les taux de résistance à cet antibiotique chez des souches d'*E.coli* isolées de l'urine des patients traités est corrélée statistiquement [84].

En médecine aviaire, nous avons évoqué en Partie 1 l'augmentation de la consommation de fluoroquinolones chez les dindes et les poulets suite à l'arrivée de génériques sur le marché français. L'extrapolation de ce qui est observé en médecine humaine suggère fortement un lien de causalité entre le niveau de consommation de l'antibiotique et l'émergence de résistance.

3.6.2 Contraintes réglementaires et résistances [29] :

Le rapport de l'ANSES publié en 2014 souligne les contraintes réglementaires entraînant de « mauvais » usages d'antimicrobiens. Ces contraintes sont souvent liées aux délais d'attente. Les délais d'attente forfaitaires de certaines molécules limitent leur utilisation chez certaines productions où la durée de vie est courte.

L'absence de révision des anciennes AMM est également préjudiciable si les posologies indiquées ne sont aujourd'hui plus adéquates. L'utilisation de ces médicaments selon les posologies de l'AMM conduit alors à un sous-dosage qui est un facteur de risque avéré de l'apparition de résistance. La réactualisation de ces AMM serait nécessaire mais soulève le problème de l'investissement financier que devraient fournir les industries pharmaceutiques, notamment dans la réalisation d'études sur l'impact écotoxicologique d'un changement de posologie. L'Anses va d'ailleurs rendre un rapport sur la « ré-évaluation des posologies des antibiotiques anciens » en utilisant notamment les analyses PK/PD.

3.6.3 La mondialisation au service de l'antibiorésistance :

En Finlande et en Suède, l'importation de poussins futurs reproducteurs porteurs de souches résistantes aux céphalosporines a permis de diffuser cette résistance au sein des cheptels alors que ces pays n'autorisent pas l'usage de ces molécules chez les volailles [85].

Enfin, des éleveurs de dindes du Morbihan ont contaminé leurs oiseaux avec une souche de *Salmonella* du sérotype Kentucky hautement résistante à la ciprofloxacine après un voyage en Afrique [86]. Est suspectée la négligence des règles de biosécurité lors de la mise en place des nouveaux dindonneaux au retour des vacances. Cette souche a également été retrouvée chez un autre troupeau de dindes qui a été transporté à l'abattoir dans le même camion. Cet exemple souligne la nécessité de mettre en place des barrières sanitaires étanches dans

l'élevage mais également à tous les maillons de la filière. Chez l'Homme, les infections à cette souche sont majoritairement reliées à des voyages sur le continent africain [87].

Ces exemples illustrent la capacité des bactéries résistantes à traverser les barrières d'espèces mais également les frontières, à travers les transports de volailles entre pays et les voyages humains.

3.7 Pratiques à risque [29]

Le rapport de l'ANSES publié en 2014 hiérarchise les différentes pratiques en antibiothérapie selon le risque encouru en termes d'apparition d'antibiorésistance. Plusieurs pratiques à risque se dégagent.

3.7.1 Pratiques à abandonner sans attendre

- Les injections de ceftiofur *in ovo* ont été interdites depuis 2012 pour le marché français. Cet antibiotique a été remplacé par la gentamicine dans certains couvoirs. Les exigences en termes d'antibioprévention de certains pays importateurs font perdurer cette pratique dans les couvoirs produisant des poussins dont la viande sera destinée à l'export.
- Utilisations occasionnelles de céphalosporines de 3e et 4e générations en productions de canards : les céphalosporines peuvent dans ce cas être remplacées par des pénicillines.
- Utilisation de céphalosporines de 3e et 4e générations chez les reproducteurs dindes : il est possible d'utiliser d'autres bêta-lactamines combinées à des injections de polypeptides.
- Administration systématique de fluoroquinolones (enrofloxacin) par voie orale aux poussins de 1 jour de la filière poulet de chair : il convient de raisonner les traitements au démarrage avec une analyse bactérienne et épidémiologique de l'infection visée, et si le traitement s'avère nécessaire, de préférer d'autres antibiotiques en première intention.

- Antibioprophylaxie systématique de toute maladie bactérienne : il faut mettre en place les mesures de biosécurité nécessaires afin de diminuer la pression de sélection dans l'élevage

3.7.2 Pratiques à abandonner à terme :

- Traitements préventifs en milieu infecté : ce paragraphe inclue les infections à *Escherichia coli*, *Enterococcus cecorum* et *faecalis*, les mycoplasmoses, les infections *Ornithobacterium rhinotracheale*, à *Pasteurella multocida* et à *Riemerella anatipestifer*. La seule présence du germe dans l'élevage peut justifier la mise en place d'un traitement métaphylactique. Même si l'antibiothérapie est réfléchie et ne cause pas de résistance chez la souche de pathogène visée, c'est l'impact négatif sur les flores digestives que l'on ne peut éviter.
- Usage de la colistine en aérosol pour lutter contre la colibacillose respiratoire.

3.7.3 Pratique à encadrer :

- Usage des fluoroquinolones.
- Usage des quinolones anciennes : la généralisation de cette pratique peut conduire à une diminution de l'efficacité des quinolones de 2e génération mais aussi des fluoroquinolones.
- Injections *in-ovo* d'aminoglycosides au couvoir.



Partie II :

Enjeux Sur La Santé Humaine

1. Transmission de l'antibiorésistance à l'environnement et l'homme

Le problème de santé publique que pose la transmission à l'homme de bactéries résistantes chez les animaux a conduit à l'organisation de plusieurs réunions internationales consacrées à ce sujet au cours des dernières années. En octobre 2005, une réunion parrainée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est tenue en Allemagne, à Berlin, sur le thème suivant : Impact médical de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux servant à la production alimentaire. Il a été recommandé entre autres à cette occasion de ne plus administrer chez les animaux de rente importants pour la santé humaine les produits utilisés comme promoteurs de croissance si ceux-ci ou la classe à laquelle ils appartiennent font partie de l'arsenal thérapeutique disponible en médecine humaine ou sont connus pour engendrer des résistances croisées aux antibiotiques administrés chez l'homme[88].

L'antibiorésistance est un phénomène complexe à prendre dans la globalité des systèmes qu'elle englobe : l'Homme, le monde animal et l'environnement, ces trois entités n'étant pas étanches et capables d'échanger des déterminants de résistance. L'existence de bactéries capables d'infecter les humains et les animaux contribuent à cette perméabilité. A partir de ce constat, il est possible d'appliquer la démarche « une seule santé » (« One Health ») à l'antibiorésistance [89].

1.1 Emergence et transmission des résistances au sein de la flore digestive :

Lorsqu'un traitement est donné à des oiseaux d'élevage, des mutants résistants sont susceptibles d'être sélectionnés au sein de la flore digestive. L'impact d'un traitement à base de tétracycline donné par voie orale sur la flore digestive a été étudié chez les poulets de chair. Les souches d'*E.coli* et d'*Enterococcus spp.* isolées après le traitement voyaient leur CMI pour la tétracycline devenir supérieure à 8 µg/mL tout en exprimant des phénotypes de résistance très variés aux antibiotiques de la même famille, en particulier les gènes *tet(M)*, *tet(O)* et *tet(L)* [90].

Les gènes de résistance peuvent être portés par le chromosome bactérien ou des éléments génétiques mobiles comme des plasmides. La diffusion de ces gènes de résistance s'effectue par les mécanismes décrits en Partie 2 : transfert vertical lors de la multiplication bactérienne, et transfert horizontal d'éléments génétiques mobiles. *Escherichia coli* est une bactérie naturellement présente dans l'intestin des volailles et susceptible d'héberger des plasmides facilement transmissibles à d'autres espèces bactériennes.

1.2 Transmission des résistances à l'environnement

Le milieu digestif étant cependant ouvert sur le milieu extérieur, il est avéré que les mutants résistants sélectionnés sont excrétés dans la litière avec les fèces, puis se retrouvent dans l'environnement des élevages via l'épandage des lisiers.

En Allemagne, des souches d'*E.coli* résistantes ont été isolées dans des échantillons de poussières en élevage. Le profil de résistance testé pour chacune de ces souches montre que 50% d'entre elles sont résistantes à au moins 5 des 10 antibiotiques testés (association amoxicilline et acide clavulanique, ampicilline, cefoxitine, ceftriaxone, chloramphenicol, ciprofloxacine, gentamicine, sulfisoxazole, tétracycline, association sulfaméthoxazole et triméthoprime) [91]. Cette même étude montre que ces souches peuvent survivre dans les poussières pendant 20 ans. La poussière des élevages représente donc un important réservoir de bactéries résistantes. Ces poussières sont alors rejetées dans l'environnement de l'élevage par les systèmes de ventilation des bâtiments. Il serait intéressant d'étudier la distance du poulailler à laquelle on peut encore isoler des bactéries résistantes.

Une autre étude réalisée auprès d'élevages de poulets de chair et de poules pondeuses aux Pays-Bas montre des souches d'*E.coli* résistantes voire multirésistantes peuvent être retrouvées dans les bâtiments d'élevage et dans l'environnement direct des élevages : dans l'air ambiant des élevages, au niveau des systèmes de ventilation, dans les eaux de rinçage, à la surface des eaux à proximité des élevages (notamment pendant le nettoyage des bâtiments ou peu de temps après), au niveau des sols et sur des mouches [92].

1.3 Transmission des résistances à l'Homme

La contamination de l'Homme par les bactéries résistantes peut se faire par contact avec les animaux ou leur environnement (respiration des poussières [91], du duvet...). Les personnes à risque sont les éleveurs ainsi que toute autre personne susceptible de rentrer dans le bâtiment d'élevage ou de manipuler les volailles : le personnel des couvoirs, les techniciens d'élevage, les vétérinaires, le personnel des chantiers d'injection, le personnel d'abattoir. Ainsi, des études ont montré que des éleveurs de poulets de chair et dans une moindre mesure, des éleveurs de poules pondeuses ainsi que des employés d'abattoirs pouvaient être porteurs d'*E.coli* ou d'entérocoques résistants [93, 94]. Récemment, des souches d'*E.coli* porteuses de BLSE et de céphalosporinases de type AmpC ont également été retrouvées chez des poulets et des éleveurs de poulets aux Pays Bas [95].

La voie alimentaire est également en cause dans la transmission d'agents zoonotiques tels que *Salmonella*, *Campylobacter* et même des enterococci. La contamination des carcasses de volaille par des souches intestinales de *Campylobacter* lors du procédé d'abattage est mise en cause. Ces bactéries sont détruites lors de la cuisson, mais la transmission au consommateur peut se faire lors de la préparation de la viande. Lorsque ces bactéries zoonotiques sont porteuses de gènes de résistance, la transmission de l'antibiorésistance à l'Homme ne souffre aucune discussion [96].

1.4 Risques sanitaires liés aux résidus contenus dans les denrées d'origine animale :

La contamination des denrées alimentaires d'origine animale par les résidus présente des problèmes tant sanitaires qu'hygiéniques pouvant affecter la santé du consommateur. Cela peut être dû au non respect des délais d'attente de ces médicaments vétérinaires.

Le danger des résidus se manifeste dans les effets cumulatifs ou chroniques qui résultent de l'ingestion régulière des faibles quantités de substances toxiques. Les risques potentiels liés à la présence des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale sont de plusieurs ordres :

- Risque cancérigène
- Risque allergique
- Antibiorésistance
- Foetotoxicité

3.6.4.1 Risque cancérigène :

Les résidus d'antibiotiques utilisés en thérapeutique ou prophylaxie peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme, suite à une consommation régulière d'aliments contenant ces résidus (furannes) [4].

3.6.4.2 Risque Allergique :

Les résidus des médicaments vétérinaires sont incriminés en allergologie humaine et peuvent être mis en cause dans certains accidents d'hypersensibilité chez les personnes allergiques en entraînant soit un effet sensibilisant soit un effet déclenchant (effet des pénicillines) [97].

3.6.4.3 Antibiorésistance :

La plupart des bactéries résistantes ont émergé suite à des modifications génétiques acquises par mutation ou par transfert de matériel génétique d'une bactérie résistante à une bactérie sensible. Il est généralement reconnu que les bactéries peuvent développer une résistance à pratiquement n'importe quel antibiotique en réponse à son utilisation. L'exposition à des antimicrobiens conduit à une multiplication sélective de bactéries résistantes qui peuvent persister et remplacer les bactéries sensibles [4].

3.6.4.4 Foetotoxicité :

Les nitrofuranes sont soupçonnés de foetotoxicité. Certains sulfamides sont foetotoxiques à forte dose. Ces molécules passent dans le lait maternel, et sont toxiques pour les nourrissons de moins d'un mois [32].

1.5 Bilan

ANTIBIOTHERAPIE

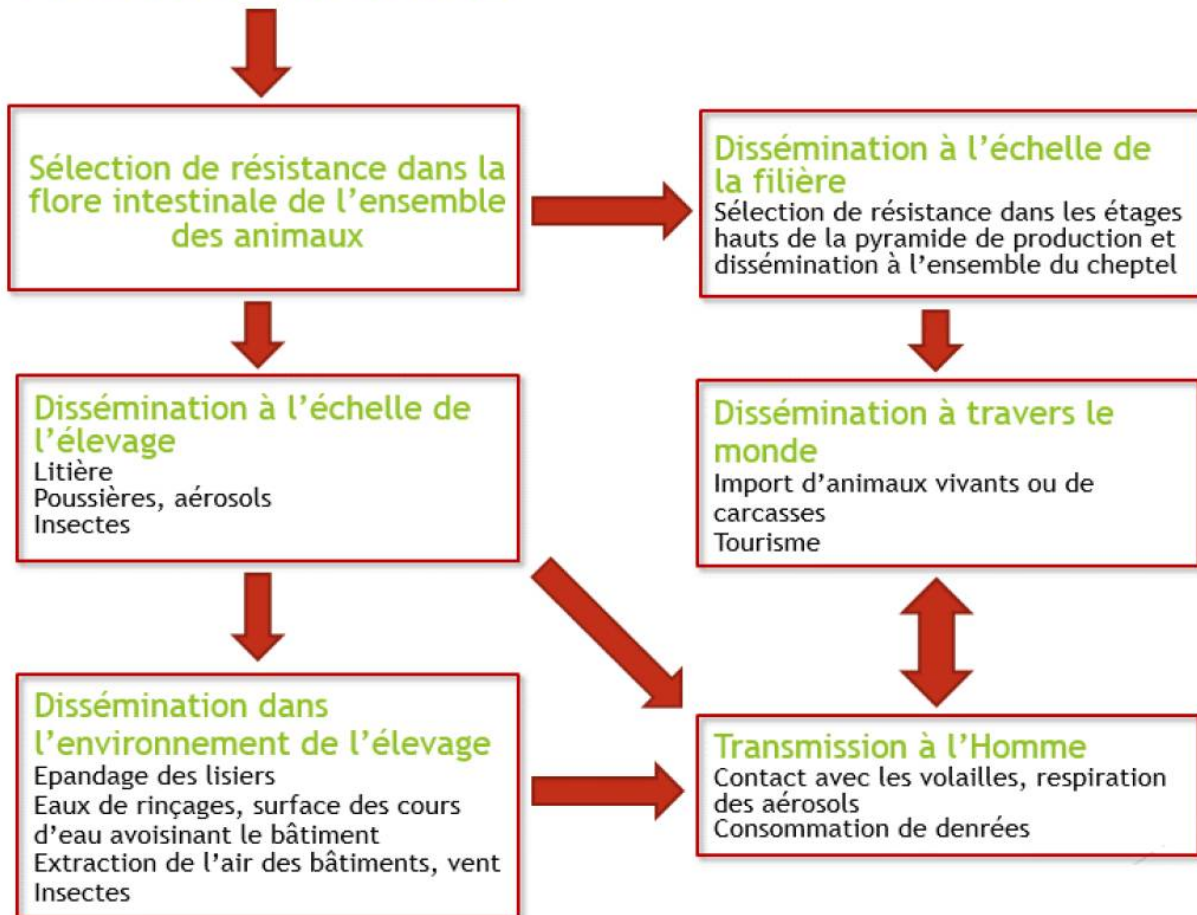


Figure 11 : Transmission des résistances à l'environnement et à l'Homme



Conclusion

La présente synthèse a permis de mettre en exergue les différentes lacunes en ce qui concerne les résidus d'antibiotiques. Elle a également révélé la présence de résidus de divers antibiotiques dans les différentes matrices d'origine animale à de fortes prévalences. Ces constats reflètent une mauvaise utilisation des antibiotiques en élevage. Cette mauvaise utilisation a pour conséquence un risque accru de sélections bactériennes résistantes aux antibiotiques pouvant occasionner des infections graves chez l'homme. Les résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale est préoccupante en raison des risques toxicologiques pour le consommateur et du risque de nonconformité aux exigences réglementaires lors d'échanges commerciaux. Pour répondre à ces préoccupations, la mise en place d'un cadre législatif national, sous-régional et régional en Afrique est obligatoire et doit continuer à progresser. Le contrôle et la surveillance des antibiotiques et de leurs résidus dans les aliments d'origine animale sont particulièrement importants pour garantir l'innocuité des denrées d'origine animale et protéger le consommateur. Toutefois, pour mettre en place ces contrôles il convient préalablement de procéder à la réactualisation des textes législatifs et d'élaborer une réglementation à l'image de celle de l'UE. L'absence de programmes de surveillance conduit au manque de données scientifiques nécessaires pour informer les décideurs politiques, communiquer avec les vétérinaires et les éleveurs et soutenir les politiques de développement durable. Des programmes d'études doivent être élaborés pour documenter tous ces aspects afin de développer des dispositifs réglementaires, des formations professionnelles destinées à atteindre des objectifs de sécurité alimentaire, de sécurité sanitaire des aliments et de développement durable des productions agro-alimentaires des pays en développement, tant en Afrique que dans d'autres régions du monde.

Face à la menace de l'antibiorésistance, la prise de conscience des professionnels de la santé humaine et animale sur l'usage des antibiotiques aboutit à une conclusion commune : il est indispensable de raisonner et de limiter l'utilisation des molécules anti-infectieuses afin de pérenniser leur efficacité. Le Plan EcoAntibio qui vise la diminution de 25% de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire entre 2012 et 2017 a été créé dans ce sens. La mise en oeuvre de cet objectif est un défi à relever par tous les vétérinaires praticiens. Outre la santé publique, le consommateur étant de plus en plus sensibilisé au phénomène de

l'antibiorésistance, la diminution d'usage des antimicrobiens est également au coeur d'une attente sociétale importante.

En productions avicoles, la médecine est collective et l'usage des antibiotiques se démarque par les particularités de l'élevage des volailles : bande unique, densités élevées dans les bâtiments afin d'optimiser la surface, médecine de groupe et prédominance de la médicalisation dans l'eau de boisson. Ainsi, l'antibiothérapie est réalisée selon le principe de la métaphylaxie. La nécessité de traiter un lot entier implique une démarche précise dans le diagnostic de la maladie bactérienne ainsi que la détermination quasi-systématique de l'antibiosensibilité de la souche isolée.

Les bactéries des flores digestives peuvent également développer des phénotypes de résistance. Ces bactéries sont excrétées dans la litière, se retrouvent dans les poussières d'élevage ainsi que l'environnement direct des poulaillers, ou peuvent contaminer les carcasses lors du procédé d'abattage. L'apparition de résistances au sein du microbiote intestinal représente donc le point de départ de leur dissémination dans l'environnement et de leur transmission à l'Homme. Malheureusement, ce phénomène est peu quantifiable à l'heure actuelle. De surcroît, le suivi de la résistance chez les bactéries digestives et zoonotiques sont alarmants, témoins de l'impact des traitements antibiotiques sur la flore intestinale et du manque de maîtrise à ce niveau. Les principaux dangers sont représentés par la résistance aux bêta-lactamines (principalement chez les *Enterobacteriaceae*), aux fluoroquinolones et à la colistine. La résistance aux carbapénèmes est également à surveiller de près, malgré l'interdiction d'utilisation de ces molécules en médecine vétérinaire.

Il incombe au vétérinaire de promouvoir les mesures de prévention sanitaire et médicale afin de limiter encore l'usage des antibiotiques en élevage. Lorsque l'antibiothérapie est inévitable, les seuls leviers d'action sont de minimiser les durées de traitement afin de limiter l'impact des antibiotiques sur la flore digestive ou de disposer de molécules affectant peu cette flore.



Résumé

Titre : Usage des antibiotiques dans l'élevage de volailles et la résistance bactérienne et son impact sur la santé humaine.

Auteur : ABOUELFADL Abdeladim

Rapporteur : Pr. SEKHSOKH Yassine

Mots clé : Antibiotique, Résistance, Santé, Surveillance, volaille.

Les antibiorésistances et leur transfert éventuel à des bactéries humaines par les agents pathogènes présents dans les aliments d'origine animale ont ajouté aux préoccupations du grand public et renforcé l'attention portée par les scientifiques à l'utilisation des antimicrobiens à titre thérapeutique et subthérapeutique chez les animaux.

La surveillance des Quantités d'antimicrobiens utilisées pour la production animale n'existe que dans quelques pays. La plupart des pays ont mis en place des procédures administratives en matière d'autorisations de mise sur le marché mais le degré d'application de ces procédures varie considérablement d'un pays à l'autre. Alors que certains pays sont conscients des effets indésirables possible de l'utilisation des antimicrobiens dans l'élevage, d'autre ne le sont guère.

La réduction de l'usage des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire a été largement initiée à partir des années 2010-2012. L'examen de l'évolution des données quantitatives relatives à usage des antibiotiques critiques entre 2014/ 2015 et 2016 montre toutefois que l'entrée en vigueur des dispositions réglementaires a sensiblement amplifié cette tendance.

Face à la menace de l'antibiorésistance, la prise de conscience des professionnels de la santé humaine et animale sur l'usage des antibiotiques aboutit à une conclusion commune : il est indispensable de raisonner et de limiter l'utilisation des molécules anti-infectieuse afin de pérenniser leur efficacité.

Il incombe au vétérinaire de promouvoir les mesures de prévention sanitaire et médicale afin de limiter encore l'usage des antibiotiques en élevage.

Abstract

Title: Use of antibiotics in poultry farming and bacterial resistance and its impact on human health.

Author: ABOUELFADL Abdeladim

Reporter: Pr. SEKHSOKH Yassine

Keywords: Antibiotic, Health, Poultry, Resistance, Surveillance.

Antimicrobial resistance and its possible transfer to human bacteria by pathogens in animal foods have added to the concerns of the public and increased the attention of scientists to the use of antimicrobials for therapeutic and sub-therapeutic use in animals.

Surveillance of the quantities of antimicrobials used for animal production exists only in a few countries. Most countries have administrative procedures in place for marketing authorizations, but the degree of application of these procedures varies considerably from country to another. While some countries are aware of the possible side effects of antimicrobial use in livestock, others are not.

The reduction of the use of antibiotics critical in veterinary medicine has been largely initiated from the years 2010-2012. An examination of the evolution of quantitative data on the use of critical antibiotics between 2014 and 2015 shows, however, that the entry into force of the regulatory provisions has substantially amplified this trend.

Faced with the threat of antimicrobial resistance, the awareness of human and animal health professionals on the use of antibiotics leads to a joint conclusion: It is essential to reason and limit the use of anti-infectious molecules in order to perpetuate their effectiveness.

It is the responsibility of the veterinarian to promote preventive health and medical measures in order to further limit the use of antibiotics in livestock farming.

ملخص

العنوان: استخدام المضادات الحيوية في تربية الدواجن والمقاومة البكتيرية وأثرها على صحة الإنسان

الكاتب: عبدالعظيم أبو الفضل

المقرر: البروفسور سخسوخ ياسين

الكلمات الدالة: دواجن، صحة، مضاد حيوي، مقاوم، مراقبة

وقد أضافت مقاومة مضادات الميكروبات ونقلها المحتمل للبكتيريا البشرية بواسطة مسببات الأمراض في الأطعمة الحيوانية إلى مخاوف عامة الناس وزادت من اهتمام العلماء باستخدام مضادات الميكروبات للاستخدام العلاجي والفرعي في الحيوانات.

لا توجد مراقبة بكميات مضادات الميكروبات المستخدمة في الإنتاج الحيواني إلا في عدد قليل من البلدان. لدى معظم البلدان إجراءات إدارية معمول بها من أجل التسويق ، لكن درجة تطبيق هذه الإجراءات تختلف بشكل كبير من بلد إلى آخر. في حين أن بعض البلدان تدرك الآثار الجانبية المحتملة لاستخدام مضادات الميكروبات في الثروة الحيوانية، والبعض الآخر ليس كذلك.

وقد بدأ الحد من استخدام المضادات الحيوية الحرجة في الطب البيطري إلى حد كبير من السنوات 2010-2012. بيد أن دراسة تطور البيانات الكمية عن استخدام المضادات الحيوية بين عامي 2014 و 2015 تبين أن دخول الأحكام التنظيمية حيز النفاذ قد أدى إلى زيادة كبيرة في هذا الاتجاه.

في مواجهة تهديد مقاومة الميكروبات للمضادات الحيوية ، يؤدي وعي العاملين في مجال الصحة البشرية والحيوانية إلى استخدام المضادات الحيوية إلى نتيجة مشتركة: من الضروري تحديد والحد من استخدام الجزيئات المضادة للعدوى لإدامة فعاليتها.

ويجب على الطبيب البيطري المكافحة من أجل تعزيز الصحة الوقائية والتدابير الطبية من أجل زيادة الحد من استخدام المضادات الحيوية في تربية الماشية.



Bibliographie

- [1] **Sanders P, Bousquet-Mélou A, Chauvin C, Toutain P-L.** Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. *INRA Productions Animales*. 2011;24(2):199-204.
- [2] **Chaisatit C, Tribuddharat C, Pulsrikarn C, Dejsirilert S.** Molecular characterization of antibiotic-resistant bacteria in contaminated chicken meat sold at supermarkets in Bangkok, Thailand. *Japanese journal of infectious diseases*. 2012;65(6):527-34.
- [3] **Thai TH, Hirai T, Lan NT, Yamaguchi R.** Antibiotic resistance profiles of *Salmonella* serovars isolated from retail pork and chicken meat in North Vietnam. *International journal of food microbiology*. 2012;156(2):147-51.
- [4] **van Vuuren M,** editor *Résistance aux antibiotiques, notamment en aviculture*. Conférence OIE; 2001.
- [5] **Berger T.** Doit-on s' inquiéter de l'usage d'additifs antibiotiques en élevage?: Évolution des questionnements liés à l'antibiorésistance animale. [VertigO] *La revue électronique en sciences de l'environnement*. 2016;16(3).
- [6] Organization WH. *World malaria report 2015*: World Health Organization; 2016.
- [7] **ALIMENTARIUS CDC.** Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires. PROJET. 2007;120:129.
- [8] Turpin R, Velu H. *Thérapeutique antibiotique*: Doin; 1957.
- [9] **Labayle D.** 'Guide Pharmacologie. édition lamare, Paris. 2001;568.
- [10] **Yala D, Merad A, Mohamedi D, Ouar Korich M.** Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*. 2001;91(1).
- [11] **Rahmatallah N, El Rhaffouli H, Lahlou Amine I, Sekhsokh Y, Fassi Fihri O, El Houadfi M.** Consumption of antibacterial molecules in broiler production in Morocco. *Veterinary medicine and science*. 2018;4(2):80-90.

- [12] **ONSSA**. Requirements for poultry production. 10 March 2015.
- [13] **Merle R, Hajek P, Käsbohrer A, Hegger-Gravenhorst C, Mollenhauer Y, Robanus M, et al.** Monitoring of antibiotic consumption in livestock: a German feasibility study. *Preventive veterinary medicine*. 2012;104(1-2):34-43.
- [14] Food U, Administration D. FDA annual summary report on antimicrobials sold or distributed in 2012 for use in food-producing animals. 2014.
- [15] **Cazeau G, Chazel M, Jarrige N, Sala C, Calavas D, Gay E.** Utilisation des antibiotiques par les éleveurs en filière bovine en France. 17ème journées. 2010;3:08-9.
- [16] **Labro M-T.** Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. *Expert review of anti-infective therapy*. 2012;10(3):319-40.
- [17] **Mensah S, Koudandé O, Sanders P, Laurentie M, Mensah G, Abiola F.** Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique: risques de santé publique. *Rev sci tech Off int Epiz*. 2014;33(3):975-86.
- [18] Messomo F. Etude de la distribution et de la qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun: Thèse de Doctorat. Dakar, Sénégal: Ecole Interétats des sciences et ...; 2006.
- [19] **Mensah S, Koudande O, Sanders P, Laurentie M, Mensah G, Abiola F.** Antimicrobial residues in foods of animal origin in Africa: public health risks. *Rev Sci Tech*. 2014;33:987-96.
- [20] **Martin R, Chabbert Y, Sureau B.** Les Associations d'antibiotiques: Étude et valeur de leurs pouvoirs bactériostatique et bactéricide. *Presse m\l= e\ld*. 1953;61:168-71.
- [21] **D.Vital Durand CLJ.** DOROSZ Guide pratique des Médicaments 2018. 76-174 p.
- [22] **Maire P, Corvaisier S, d'Yvoire MB, Claude D, Barbaut X, Carret G, et al.,** editors. Pharmacocinétique/pharmacodynamie clinique des antibiotiques. ESAIM: Proceedings; 2000: EDP Sciences.

- [23] **ANSES-ANMV.** Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. 2015.
- [24] **Méheust D, Chevance A, Moulin G.** Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016. Rapport annuel. 2017.
- [25] **Andrews JM.** Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of antimicrobial Chemotherapy.* 2001;48(suppl_1):5-16.
- [26] **Taylor P, Schoenknecht F, Sherris J, Linner E.** Determination of minimum bactericidal concentrations of oxacillin for *Staphylococcus aureus*: influence and significance of technical factors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1983;23(1):142-50.
- [27] **FERRAN A, TOUTAIN P, BOUSQUET-MÉLOU A.** Vite, fort, longtemps, est-ce toujours d'actualité. *Bulletin des GTV,* 2010, 57: 55.59.
- [28] **Bousquet-Mélou A, Ferran A, Toutain P-L.** Impact du schéma posologique sur la résistance. *Bulletin des GTV.* 2012(64):29-36.
- [29] Guillot J-F, Bastien J, Bertin J, Bousquet-Melou A, Bruneau M, Chauvin C, et al. Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale: ANSES; 2014.
- [30] **Craig WA.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical infectious diseases.* 1998;26(1):1-10.
- [31] **Bousquet-Mélou A.** De vieux antibiotiques ou des antibiotiques innovants pour la médecine vétérinaire? *Bulletin des GTV* 64, 37-42(2012). 2012.
- [32] **Châtaigner B, Stevens A.** INVESTIGATION SUR LA PRESENCE DE RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES VIANDES COMMERCIALISEES A DAKAR.
- [33] établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale., No 2377/90 (1990).

- [34] **Diop M.** Etude des résidus de médicaments vétérinaires dans les produits aviaires de la zone des Niayes (Sénégal). Dakar: Thèse: Méd Vét,(17). 2003.
- [35] **Ben Azzeddine C.** Development of an analytical method for determination of sulfonamide residues in eggs; Mise au point d'une methode analytique de determination des residus de sulfamides dans les oeufs. 2009.
- [36] Méheust D, Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Rapport annuel: Anses; 2016.
- [37] **Chauvin C, Madec F, Sanders P.** Etude de l'usage des antibiotiques en aviculture—approche pharmaco-épidémiologique. Bulletin épidémiologique. 2010;37:5-6.
- [38] FISA. Federation Interprofessionnelle du Secteur Avicole, Production reports 2015.
- [39] **Guérin-Faublée V.** Bacterial resistance to antibiotics: mechanisms and recent trends. Bulletin des GTV. 2009(49):25-36.
- [40] **Wales A, Davies R.** Co-selection of resistance to antibiotics, biocides and heavy metals, and its relevance to foodborne pathogens. Antibiotics. 2015;4(4):567-604.
- [41] Guillot J, editor Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Annales de recherches vétérinaires; 1989.
- [42] **Sanders P, Chauvin C.** Antibiotic use in animal production and public health. Identified issues, current actions and progress to date. Bulletin des GTV. 2009(49):15-24.
- [43] **Kahlmeter G, Brown D, Goldstein F, MacGowan A, Mouton J, Odenholt I, et al.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. Clinical Microbiology and Infection. 2006;12(6):501-3.
- [44] **David Francoz D, Roy J-P, Labrecque O.** Bien utiliser les antibiotiques chez les bovins, pourquoi et comment?
- [45] **Shaw KJ, Barbachyn MR.** The oxazolidinones: past, present, and future. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011;1241(1):48-70.

- [46] **Quincampoix J, Mainardi J.** Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*. 2001;10(3):267-75.
- [47] **Guillemot D.** Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. 214p. Rapport; 2006.
- [48] **Acar J, Moulin G.** Antimicrobial resistance: a complex issue. *Rev Sci Tech*. 2012;31(1):23-31.
- [49] **Perez-Boto D, Herrera-León S, Garcia-Pena F, Abad-Moreno J, Echeita M.** Molecular mechanisms of quinolone, macrolide, and tetracycline resistance among *Campylobacter* isolates from initial stages of broiler production. *Avian pathology*. 2014;43(2):176-82.
- [50] **Kempf I, Jouy E.** Coût biologique et évolution de la résistance aux antibiotiques. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*. 2012(53).
- [51] **Boireau C, Jarrige N, Cazeau G, Jouy E, Haenni M, Philippon C, et al.** Santé animale-alimentation. 2018.
- [52] **Jehl F, Bonnet R, Bru J, Caron F, Cattoen C, Cattoir V.** Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Recommandations 2016 V1 0 Février. 2016:117.
- [53] **Sanders P, Bruneau M, Soumet C.** La méthodologie d'étude de la sensibilité aux antibiotiques par diffusion et par dilution. *Le nouveau praticien vétérinaire canine-féline*. 2014;12(54):17-8.
- [54] **Aidara-Kane A.** Containment of antimicrobial resistance due to use of antimicrobial agents in animals intended for food: WHO perspective. *Rev Sci Tech*. 2012;31(1):277-87.
- [55] **Mondiale de la Santé O.** Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016.

- [56] **Roberts M.** Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS microbiology reviews*. 1996;19(1):1-24.
- [57] **Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA.** Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clinical microbiology reviews*. 1992;5(4):387-99.
- [58] **Eliopoulos GM, Huovinen P.** Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clinical infectious diseases*. 2001;32(11):1608-14.
- [59] **Gibreel A, Sköld O.** Sulfonamide Resistance in Clinical Isolates of *Campylobacter jejuni*: Mutational Changes in the Chromosomal Dihydropteroate Synthase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(9):2156-60.
- [60] **Sköld O.** Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*. 2000;3(3):155-60.
- [61] **Jacoby GA.** Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(Supplement_2):S120-S6.
- [62] **Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al.** Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet infectious diseases*. 2016;16(2):161-8.
- [63] **Loho T, Dharmayanti A.** Colistin: an antibiotic and its role in multiresistant Gram-negative infections. *Acta Medica Indonesiana*. 2015;47(2).
- [64] **Leclercq R.** Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(4):482-92.
- [65] **Mingeot-Leclercq M-P, Glupczynski Y, Tulkens PM.** Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(4):727-37.

- [66] **Edgar R, Bibi E.** MdfA, an Escherichia coli multidrug resistance protein with an extraordinarily broad spectrum of drug recognition. *Journal of bacteriology.* 1997;179(7):2274-80.
- [67] **Giguère S, Prescott JF, Dowling PM.** Antimicrobial therapy in veterinary medicine: John Wiley & Sons; 2013.
- [68] Chaslus-Dancla E, Guillot J, Lafont J, editors. Evolution de l'antibiorésistance bactérienne dans des élevages avicoles. *Annales de Recherches Vétérinaires*; 1979.
- [69] **Corpet DE.** Mechanism of antimicrobial growth promoters used in animal feed. *Revue de Médecine Vétérinaire.* 2000;151(2):99-104.
- [70] **Valere KR.** école inter-etats des sciences et médecine vétérinaires (eismv) année 2013 n 22: université cheikh anta diop de dakar; 1989.
- [71] **LEORAT.** Effect of biocides in water on the stability of a per os antibiotic. (2013).
- [72] **Sanders P, Gicquel M, Humbert F, Perrin-Guyomard A, Salvat G.** Plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et de la volaille 1999-2001. Séance exceptionnelle du jeudi 17 octobre 2002. 2002.
- [73] **El Moustaine R, Chahlaoui A, Bengoumi D, Rour E, Belghiti L.** QUALITE DE L'EAU EN ELEVAGE AVICOLE DANS LA REGION DE MEKNES (MAROC) IMPACT SUR LA SANTE ET LA PROD. *LARHYSS Journal* ISSN 1112-3680. 2013(13).
- [74] **Bousquet-Mélou A.** Quelle voie d'administration des antibiotiques choisir. *Bulletin des GTV*, 2010, 57: 49.53.
- [75] **Toutain PL, Bousquet-Melou A.** The consequences of generic marketing on antibiotic consumption and the spread of microbial resistance: the need for new antibiotics. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics.* 2013;36(5):420-4.
- [76] **Ferran A, Toutain P, Bousquet-Melou A.** Hit "hard, fast and for a long time", is it still what is needed for antibiotic therapy? *Bulletin des GTV.* 2010(57):55-9.

- [77] **Ferran AA, Toutain P-L, Bousquet-Mélou A.** Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical; microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection. *Veterinary microbiology*. 2011;148(2-4):292-7.
- [78] **König C, Simmen H, Blaser J.** Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid--implications for bactericidal activity of antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;42(2):227-32.
- [79] **Cantón R, Morosini M-I.** Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS microbiology reviews*. 2011;35(5):977-91.
- [80] **Amyes SG, Walsh FM, Bradley JS.** Best in class: a good principle for antibiotic usage to limit resistance development? *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;59(5):825-6.
- [81] **JP G.** Associations d'antibiotiques : intérêt et limites pour prévenir la résistance ou/et augmenter l'efficacité. 2009:37-46.
- [82] **Jawetz E, Gunnison J, Bruff J, Coleman V.** STUDIES ON ANTIBIOTIC SYNERGISM AND ANTAGONISM: Synergism among Seven Antibiotics against Various Bacteria in vitro¹. *Journal of bacteriology*. 1952;64(1):29.
- [83] **Finch R.** Generic antibiotics, antibiotic resistance, and drug licensing. *The Lancet infectious diseases*. 2010;10(11):754.
- [84] **Monnet DL, Ferech M, Frimodt-Møller N, Goossens H.** The more antibacterial trade names, the more consumption of antibacterials: a European study. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(1):114-7.
- [85] **Nilsson O, Börjesson S, Landén A, Bengtsson B.** Vertical transmission of *Escherichia coli* carrying plasmid-mediated AmpC (pAmpC) through the broiler production pyramid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(6):1497-500.

- [86] **Guillon F, Chasset P, Le Hello S, Granier S.** Investigation épidémiologique du premier foyer lié à Salmonella Kentucky hautement résistante aux fluoroquinolones détecté en élevage avicole en France. Bulletin Epidémiologique. 2012.
- [87] **Le Hello S, Bekhit AA, Granier S, Barua H, Beutlich J, Zając MM, et al.** The global establishment of a highly-fluoroquinolone resistant Salmonella enterica serotype Kentucky ST198 strain. Frontiers in microbiology. 2013;4:395.
- [88] **Tollefson L, Miller MA.** Antibiotic use in food animals: controlling the human health impact. Journal of AOAC international. 2000;83(2):245-54.
- [89] **Rabinowitz PM, Kock R, Kachani M, Kunkel R, Thomas J, Gilbert J, et al.** Toward proof of concept of a one health approach to disease prediction and control. Emerging Infectious Diseases. 2013;19(12).
- [90] **Fairchild A, Smith J, Idris U, Lu J, Sanchez S, Purvis L, et al.** Effects of orally administered tetracycline on the intestinal community structure of chickens and on tet determinant carriage by commensal bacteria and Campylobacter jejuni. Applied and environmental microbiology. 2005;71(10):5865-72.
- [91] **Schulz J, Ruddat I, Hartung J, Hamscher G, Kemper N, Ewers C.** Antimicrobial-resistant Escherichia coli survived in dust samples for more than 20 years. Frontiers in microbiology. 2016;7:866.
- [92] **Blaak H, van Hoek AH, Hamidjaja RA, van der Plaats RQ, Kerkhof-de Heer L, de Roda Husman AM, et al.** Distribution, numbers, and diversity of ESBL-producing E. coli in the poultry farm environment. PLoS One. 2015;10(8):e0135402.
- [93] **Van den Bogaard A, London N, Driessen C, Stobberingh E.** Antibiotic resistance of faecal Escherichia coli in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001;47(6):763-71.
- [94] **Van den Bogaard A, Willems R, London N, Top J, Stobberingh E.** Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002;49(3):497-505.

- [95] **Hordijk J, Schoormans A, Kwakernaak M, Duim B, Broens E, Dierikx C, et al.** High prevalence of fecal carriage of extended spectrum β -lactamase/AmpC-producing Enterobacteriaceae in cats and dogs. *Frontiers in microbiology*. 2013;4:242.
- [96] **Dierikx CM, van der Goot JA, Smith HE, Kant A, Mevius DJ.** Presence of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production pyramid: a descriptive study. *PloS one*. 2013;8(11):e79005.
- [97] **Diop D.** Etude des résidus d'ampicilline dans les œufs de poule après traitements par voie orale et intramusculaire. Dakar: Thèse: Méd Vét,(27). 1991.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -
قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
وأقسم بالله العظيم



- أن أراقب الله في مهنتي
 - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها ويأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 45

سنة : 2019

استخدام المضادات الحيوية في تربية الدواجن والمقاومة البكتيرية وأثرها على صحة الإنسان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيد عبد العظيم أبو الفضل

المزاد في 10 شتنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : دواجن؛ صحة؛ مضاد حيوي؛ مقاوم؛ مراقبة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية