



République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de Tébessa
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie



Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences biologiques

Département : Biologie appliquée

Option : Microbiologie appliquée

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Intitulé

**Utilisation des antibiotiques en élevage et
impact sur la santé publique**

Présenté par:

KEMACHE Nadjeh

TARTAR Hind

ZEDAIRIA Rahil

Date de soutenance : 27/05/2021

Devant le jury:

Dr Smaali. S	MCB	Université de Tébessa	Présidente
Mme Chadi. H	MAA	Université de Tébessa	Examinatrice
Dr Debabza. M	MCA	Université de Tébessa	Promotrice

Année universitaire : 2020/ 2021

Dédicaces

Puissant ALLAH le créateur du tout pour dédicaces ma première gratitude vu au tout m'avoir donné la vie, la force pour accomplir ce travail que je dédie :

A mes chers parents, pour leur soutien, leur amour, leur compréhension, leur sagesse, et leur tendresse qui sont toujours pour moi sans limite

A mes frères : Haitheme et Abdel hai et mes sœurs : Nesrine , Hanene, Radja et Sadjia , Douha je souhaite un meilleur avenir pour leur soutien infini et leur aide incessante

A ma grande famille Tartar et Lemita

A mes chers amis : Hind , Hadjer, Chourouk, Houda, Hinda et Charafeddine tous ceux que j'aime et que je respecte

A Madame Dr Debabza qui a dirigé ce travail.

Hind

Je dédie ce mémoire

*A mes honorables parents pour leurs efforts
considérables dans notre éducation et dans notre vie,
Peu importe combien vous merci, ce n'est toujours pas
suffisant, Ma mère Djenina Aicha et mon père Lahcen et
à mon cher frère Thabet et Abd EL Mouhaimen*

Je vous souhaite plein succès dans votre vie.

*Je dédie également ce travail à ma grande famille et à
toutes mes belles amies.*

*Sans oublier toutes mes proches collègues , aussi mes
partenaires en ce travail Hind et Nadjeh qui m'ont aidé à
terminer ce travail.*

*Et A tous ceux qui m'ont aidé dans mon parcours
académique.*

Rahil

Je dédie ce travail ,

à mes chers parents pour tous leurs sacrifices , leur amour , leur tendresse , leur soutien et leurs prières tout au long de mes études .

A mes frères et sœurs pour leurs encouragements permanents , et leur soutien moral

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire

A mes binômes et mes chères grandes sœurs Hind et Rahil , que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible, merci d'être toujours là pour moi.

Nadjeh

Remerciements

Nous remercions Dieu qui nous a aidés pour que ce travail soit accompli.

*Nous remercions notre encadreur **Dr. Debabza Manel** d'avoir accepté de nous diriger et qui a tenu à achever le travail avec succès. Nous la remercions également d'avoir porté le fardeau de l'accomplissement, et pour sa disponibilité continue et son aide tout au long du trajet.*

Merci pour vos efforts et votre temps. Nous vous souhaitons beaucoup de succès dans votre vie.

*Nous adressons aussi nos remerciements aux membres de jury **Dr. Smaali .S** et **Mme Chadi. H** , d'avoir accepté de juger ce mémoire.*

Merci à tous ceux qui nous ont aidés pour réaliser ce mémoire.

Résumé :

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont occupé une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique médical. Leur large utilisation a néanmoins entraîné l'émergence de résistances bactériennes à l'égard d'une grande partie de ces antibiotiques. Cette résistance constitue de nos jours une préoccupation sanitaire internationale, tant pour la santé humaine que pour la santé animale. En élevage, les antibiotiques sont utilisés à des fins thérapeutiques ou prophylactiques ou comme promoteurs de croissance. Actuellement, il est démontré que l'utilisation abusive et anarchique des antibiotiques en pratique vétérinaire est impliquée dans la transmission de l'antibiorésistance à l'Homme. En termes de santé publique, les conséquences sont multiples. D'une part, des difficultés thérapeutiques sont rencontrées à cause des souches multirésistantes, plus l'acquisition des gènes de résistance par la microflore intestinale humaine, sont envisagées. D'une autre part, des risques allergiques, toxiques et cancérogènes ont été évoqués. Par ailleurs, l'utilisation des antibiotiques en élevage contribue également à la diffusion de la résistance dans l'environnement, par dissémination des résidus d'antibiotiques et des bactéries résistantes. Pour prévenir tous ces risques, un contrôle rigoureux de l'utilisation des antibiotiques en élevage est donc recommandé : la prescription des antibiotiques doit être adéquate et les doses administrées ne doivent pas dépasser les limites requises.

Mots clés : Antibiotiques, antibiorésistance, élevage, résidus d'antibiotiques.

Abstract :

Since their discovery, antibiotics have occupied an increasingly important place in the medical therapeutic arsenal. Their wide use has nevertheless led to the emergence of bacterial resistance to many of these antibiotics. This resistance is nowadays an international health concern, both for human health and for animal health. In breeding, antibiotics are used for therapeutic or prophylactic purposes or as growth promoters. Currently, it has been shown that the excessive and uncontrolled use of antibiotics in veterinary practice is involved in the transmission of antibiotic resistance to humans. In terms of public health, the consequences are multiple. On the one hand, therapeutic difficulties are encountered because of multidrug resistant strains, plus the acquisition of resistance genes by the human intestinal microbiota, are envisaged. On the other hand, allergic, toxic and carcinogenic risks have been mentioned. Furthermore, the use of antibiotics in animal husbandry also contributes to the spread of resistance in the environment, by dissemination of antibiotic residues and resistant bacteria. To prevent all these risks, rigorous control of the use of antibiotics in breeding is therefore recommended: the prescription of antibiotics must be adequate and the doses administered must not exceed the required limits.

Keywords : Antibiotics, antibiotic resistance, breeding, antibiotic residues.

ملخص :

منذ اكتشافها , احتلت المضادات الحيوية مكانة متزايدة الأهمية في الترسانة العلاجية الطبية. ومع ذلك ، أدى استخدامها على نطاق واسع إلى ظهور مقاومة بكتيرية للعديد من هذه المضادات الحيوية. هذه المقاومة هي في الوقت الحاضر مصدر قلق دولي للصحة العامة , لصحة الإنسان وصحة الحيوان على حد سواء. في تربية الحيوانات تستخدم المضادات الحيوية لأغراض علاجية أو وقائية أو كمحفزات للنمو. حاليًا ثبت أن الاستخدام المفرط وغير المنضبط للمضادات الحيوية في الممارسة البيطرية له دور في انتقال مقاومة المضادات الحيوية إلى البشر. فيما يتعلق بالصحة العامة فإن العواقب متعددة. من ناحية ، يتم مواجهة صعوبات علاجية بسبب السلالات المتعددة المقاومة للأدوية , بالإضافة إلى اكتساب جينات المقاومة بواسطة البكتيريا المعوية البشرية. من ناحية أخرى تم ذكر مخاطر الحساسية والسموم و العوامل المسرطنة. علاوة على ذلك فإن استخدام المضادات الحيوية في تربية الحيوانات يساهم أيضًا في نشر المقاومة في البيئة من خلال نشر بقايا المضادات الحيوية والبكتيريا المقاومة. و لمنع كل هذه المخاطر يوصى بمراقبة صارمة لاستخدام المضادات الحيوية في التربية : يجب أن تكون وصفة المضادات الحيوية مناسبة ويجب ألا تتجاوز الجرعات الحدود المطلوبة.

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية ,مقاومة المضادات الحيوية, تربية الحيوانات , بقايا المضادات الحيوية.

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
I	Classification des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire.	04
II	Liste des antibiotiques utilisés sur le terrain.	09

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Mode d'action des polymyxines.	05
02	Modes d'action des antibiotiques.	06
03	Mécanismes de résistance bactérienne.	12
04	Chronologie du déploiement des antibiotiques et évolution de la résistance aux antibiotiques.	15
05	Voies de transmission potentielles des bactéries résistantes.	18
06	Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques.	22
07	Diffusion de la résistance bactérienne dans l'environnement.	25

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AICV : Agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire

AIV : Agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire

ARNm : Acideribonucléique messenger

ATIV : Agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire

AVIA : Association des médecins vétérinaires en industrie animale

BMR : Bactérie multirésistante

CVP : Compendium of Veterinary Products

Gram - : Gram négative

Gram + : Gram positive

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

OMS : Organisation mondiale de la santé

SARM : *Staphylocoques* dorés résistants à la méthicilline

SOS : Save Our Selves

β -lactamines : bêta-lactamines

Table des matières

Dédicaces

Remerciements

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....01

Chapitre 1 : Usage des antibiotiques en élevage

1. Généralités sur les antibiotiques.....02

2. Classification des antibiotiques.....02

3. Modes d'action des antibiotiques.....04

 3.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.....04

 3.2. Antibiotiques agissant sur la membrane cellulaire.....05

 3.3. Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques.....05

 3.4. Inhibiteurs de la synthèse de protéines.....06

4. Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage.....07

 4.1. Promoteurs de croissance.....07

 4.2. Prévention de maladies.....07

 4.3. Métaphylaxie.....07

 4.4. Traitement.....08

5. Utilisation des antibiotiques en Algérie.....08

Chapitre 2 : Antibiorésistance bactérienne

1. Définition de l'antibiorésistance.....	11
2. Mécanismes de résistance.....	11
3. Types de résistance.....	13
3.1. Résistance naturelle.....	13
3.2. Résistance acquise.....	13
4. Évolution de la résistance	14
5. Problématique de résidus d'antibiotiques.....	15
5.1. Définition de résidus d'antibiotiques.....	15
5.2. Formation de résidus d'antibiotiques.....	15
6. Voies de transmission de la résistance.....	16
7. Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal.....	18

Chapitre 3 : Conséquences sur la santé publique

1. Conséquences de l'antibiorésistance en termes de Santé Publique.....	20
1.1. Les infections nosocomiales et zoonotiques.....	20
1.2. Des gènes de résistance ont été acquis par les bactéries humaines à partir de bactéries animales.....	21
1.2.1. Flux de gènes chez les bactéries.....	22
1.3. Modifications de la flore digestive du consommateur	23
1.4. Risque allergique	23
1.5. Toxicité directe.....	23
1.6. Risque cancérigène.....	24
2. Contamination de l'environnement par les résidus d'antibiotiques et les gènes de résistance.....	24

Conclusion et recommandations

Références bibliographiques

Introduction

Les antibiotiques sont utilisés pour traiter les infections bactériennes humaines et animales. Leur utilisation en élevage suscite toujours de nombreuses interrogations bien que des décisions aient conduites à la réduction de leur utilisation, notamment avec l'interdiction récente de presque tous les additifs antibiotiques alimentaires facteurs de croissance. Leur nécessité dans l'arsenal thérapeutique et leur utilité économique est cependant indéniable. Il convient donc de s'interroger sur les risques qu'encourent les consommateurs liés à leur utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, c'est-à-dire sur les risques liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale pour les consommateurs mais aussi pour l'industrie agro-alimentaire (Stoltz, 2008).

Par ailleurs, la résistance aux antibiotiques est en évolution très rapide et elle connaît actuellement une large diffusion à plusieurs échelles. Chez l'Homme, l'antibiorésistance est principalement due à l'utilisation abusive des antibiotiques, en particulier par automédication. Néanmoins, elle pourrait se transmettre de l'animal à l'Homme par voie alimentaire. Ce risque de transmission constitue aujourd'hui une préoccupation de santé publique. Dans ce contexte, cette recherche bibliographique porte sur l'utilisation des antibiotiques en élevage et son impact sur la santé publique.

Ce manuscrit est divisé en trois chapitres, le premier chapitre à propos de l'usage des antibiotiques en élevage, le deuxième concerne l'antibiorésistance bactérienne et sa propagation, et le troisième discute les conséquences sur la santé publique.

Chapitre 1 :

Usage des antibiotiques en élevage

1. Généralités sur les antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances chimiques, élaborées par des micro-organismes ou par synthèse chimique, capables d'inhiber la multiplication (bactériostatique) ou de détruire (bactéricide) des bactéries (**Caruba et Jaccoulet, 2015**). Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries.

La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillium notatum* et sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une boîte de Pétri.

Au départ de molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont obtenus par semi-synthèse (**Van Bambeke et Tulkens, 2008**).

Les antibiotiques sont donc des médicaments qui permettent de lutter efficacement contre des infections bactériennes. En médecine vétérinaire, ils sont par exemple utilisés en cas de mammite chez la vache ou encore pour certaines infections respiratoires ou digestives chez les veaux. Chez l'Homme comme chez l'animal, les antibiotiques n'ont en revanche aucun effet sur les virus (**Chardon et Brugere, 2014**).

2. Classification des antibiotiques

a) Critères de classification générale :

La classification des antibiotiques peut se faire selon plusieurs critères :

- **L'origine** : bio synthétisés par des champignons, des bacilles ou des *Streptomyces*, ou bien issus du génie chimique.
- **La composition chimique** : dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques.
- **L'activité** : antibactériens, antifongiques, antimitotiques.
- **Le mode d'action** : différents modes sont envisagés selon l'antibiotique.
- **La modalité d'action** : bactériostatique si l'antibiotique exerce son action par une simple inhibition de la croissance bactérienne ou bactéricide s'il y'a mort de la bactérie (**Senhadji, 2019**).

Un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection, en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. En cas d'infection grave et/ou à inoculum important, on préférera un antibiotique bactéricide (**Van Bambeke et Tulkens, 2008**).

De toutes les classifications possibles, la classification la plus courante est celle par famille, possédant un certain nombre de caractères communs : composition chimique ou origine, spectre d'action similaire ou très rapproché, cibles bactériennes identiques, résistance bactérienne et sensibilisation croisée, effets indésirables rapprochés (**Yala *et al.*, 2001**).

b) Classification des principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire :

Les antibiotiques sont aussi classés selon leur importance aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire (Tableau I). Dans cette classification, les critères suivants ont été sélectionnés pour déterminer le degré d'importance des classes d'agents antimicrobiens en médecine vétérinaire :

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

Sur la base de ces critères, les trois catégories suivantes ont été établies :

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

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

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

3. Modes d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne (**Figure 02**), leur mode d'action varie d'une classe à une autre. On distingue :

3.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

De nombreux antibiotiques inhibent la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi des bactéries à Gram+ et à Gram-. La synthèse de la paroi bactérienne comporte trois étapes successives : la première qui se passe à l'intérieur de la bactérie, consiste en la formation des unités de base, l'UDP-N-acétyl-glucosamine et l'UDP-N-acéthylmuramyl-pentapeptide. La deuxième étape permet le passage à travers la membrane cytoplasmique de ces deux précurseurs et leur addition pour former une molécule de disaccharide-pentapeptide. Au cours de la troisième étape, cette molécule s'intègre au peptidoglycane préexistant et, à ce stade, deux enzymes essentielles interviennent : une transglycosylase qui permet l'attachement des disaccharides-pentapeptides entre elles aboutissant à la formation des chaînes polysaccharidiques, et une transpeptidase qui réticule les chaînes entre elles par formation d'une liaison peptidique entre l'alanine- 4 d'un disaccharide- pentapeptide et le peptide d'une chaîne voisine. Chacune de ces trois étapes peut être perturbée par l'action des antibiotiques

tels que les β -lactames, la cyclosérine et la fosfomycine. Par exemple, les β -lactames inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (Smaoui, 2010).

3.2. Antibiotiques agissant sur la membrane cellulaire

La membrane cytoplasmique constitue une barrière osmotique et joue un rôle vital pour la cellule. Elle est aussi le siège des enzymes de métabolismes respiratoires et de transport actif comme les perméases. Elle a une structure double couche biomoléculaire de phospholipides (Shacoori, 2018). Certains antibiotiques se fixent sur ces derniers entraînant une altération de la perméabilité de la membrane. Ils opèrent comme les agents tensioactifs cationiques. Les constituants cellulaires s'échappent donc du cytoplasme bactérien, ce qui provoque la mort de la cellule. Parmi ces antibiotiques les polymyxines et les lipopeptides (Senhadji, 2019).

Les polymyxines par exemple, se fixent sur la membrane cytoplasmique, leurs extrémités hydrophobes pénètrent à l'intérieur et s'incorporent à la couche lipidique de la membrane cytoplasmique, alors que l'autre extrémité hydrophile reste orientée vers l'extérieur (Figure 01), le résultat est une désorganisation de la structure de la membrane cytoplasmique. De plus les polymyxines ont une charge électropositive, au contraire de la membrane qui est négative, cela détruit l'intégrité de la membrane et provoque la fuite des substances intracellulaires et engendre la mort de la bactérie (Shacoori, 2018).

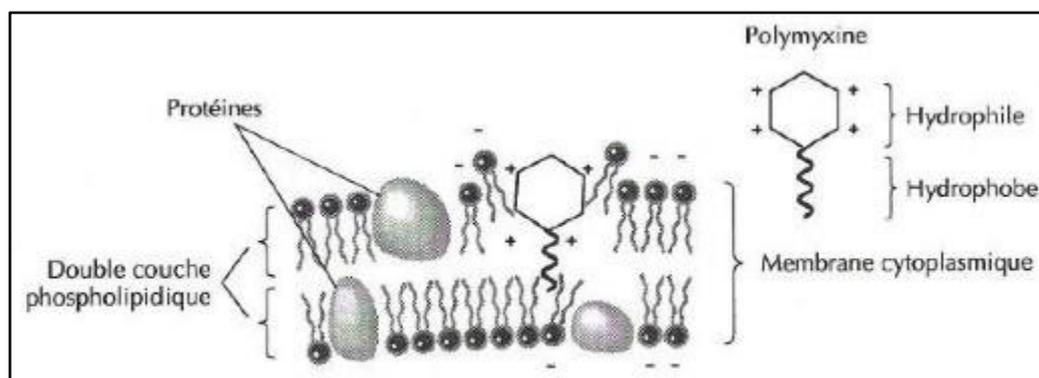


Figure 01 : Mode d'action des polymyxines (Shacoori, 2018).

3.3. Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Les antibiotiques inhibent dans ce cas la synthèse ou même le fonctionnement des acides nucléiques de différentes façons selon les familles d'antibiotiques :

- Les quinolones et les fluoroquinolones agissent sur deux enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN bactérien : l'ADN gyrase et l'ADN topo- isomérase IV.

- Les nitrofuranes agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases).
- Les rifamycines inhibent la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase (Mohammedi, 2021).

3.4. Inhibiteurs de la synthèse de protéines

Plusieurs grandes familles d'antibiotiques comme les tétracyclines, les aminosides, les macrolides, les phénicolés et les lincosamides, inhibent la synthèse des protéines qui s'effectue au niveau des ribosomes en 4 étapes : l'activation, l'initiation, l'élongation et la terminaison. Les ribosomes bactériens comportent deux sous unités 30S (pour l'initiation) et 50S (pour l'élongation/terminaison). Certains antibiotiques agissent sur la sous unité 30S des ribosomes comme les tétracyclines et les aminosides. La streptomycine par exemple se fixe à une protéine spécifique de sous unité 30S et bloque l'étape de l'initiation. Cet antibiotique provoque également des erreurs dans les lectures de code génétiques en formant des protéines anormales qui sont létales pour les bactéries. D'autres antibiotiques comme les phénicolés, les macrolides et les lincosamides, se fixent sur la sous-unité 50S de manière spécifique, et inhibent pour la plupart la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés et empêchent alors l'étape d'élongation de la chaîne peptidique (Shacoori, 2018).

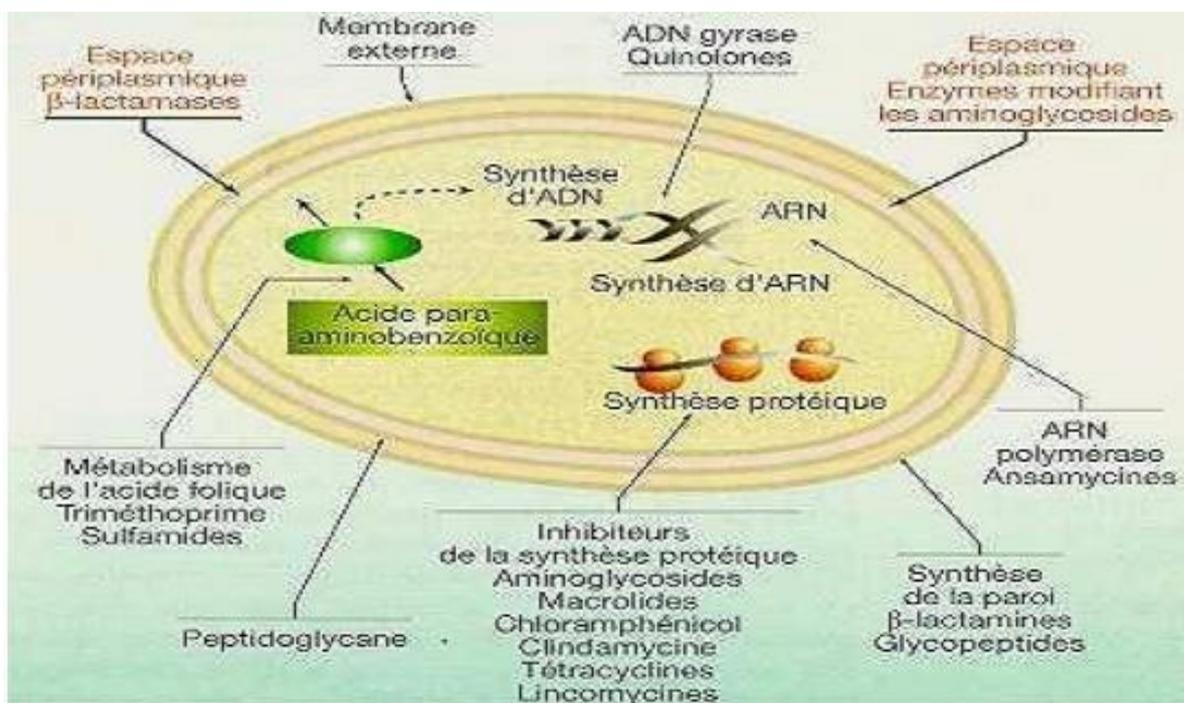


Figure 02 : Modes d'action des antibiotiques (Davies et Mazel, 1997).

4. Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage

Il existe 4 grandes modalités d'utilisation des antibiotiques:

4.1. Promoteurs de croissance

De faibles doses en antibiotiques peuvent être administrées, en absence de maladie, pour améliorer la croissance et favoriser le gain de poids des animaux. Cet usage est banni dans plusieurs pays car il est incriminé de favoriser l'apparition d'antibiorésistance chez l'homme (CVP, 2014). En effet, depuis 2006, la réglementation sur l'utilisation des antibiotiques évolue avec notamment l'interdiction de leur administration en tant que facteurs de croissance (JORF, 2016; Briand *et al.*, 2018). Néanmoins, très peu de molécules antibiotiques restent autorisées en tant qu'additifs ou facteurs de croissance (avilamycine de la famille des orthosomycines, flavophospholipol de la famille des glycophospholipides, salinomycine et monensin sodium de la famille des ionophores) (Chauvin *et al.*, 2005).

4.2. Prévention de maladies

Les antibiotiques sont administrés dans ce cas à des doses thérapeutiques ou subthérapeutiques à des animaux à risque de développer la maladie. Cela ne devrait être qu'une modalité d'utilisation des antibiotiques limitée à des contextes bien précis et exceptionnels, ainsi seul le traitement au tarissement pourrait encore faire partie de ce mode d'utilisation (Francoz *et al.*, 2014).

4.3. Métaphylaxie

Il s'agit de l'administration d'antibiotique à des doses thérapeutique à des animaux appartenant à un groupe dans lequel des animaux sont malades et qui sont donc soit en incubation de la maladie ou à fort risque de développer la maladie. Cette modalité ne devrait être mise en place que de façon exceptionnelle et dans des contextes bien précis. Le meilleur exemple de métaphylaxie est quand dans un groupe de veaux de boucherie quelques animaux sont atteints de pneumonie, alors non seulement les animaux malades seront traités (utilisation en traitement des antibiotiques), mais les autres veaux de ce groupe vont également recevoir des antibiotiques (utilisation en métaphylaxie des antibiotiques) afin de les soigner très tôt dans le processus de la maladie et ainsi empêcher la dissémination des agents infectieux et l'apparition de nouveaux malades (Francoz *et al.*, 2014).

4.4. Traitement

C'est l'administration des antibiotiques à des doses thérapeutiques à des animaux malades, dont l'objectif majeur est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Le traitement a aussi pour effet de restaurer la production (lait, viande) et d'éviter la contamination humaine lors des infections zoonotiques (**Chauvin *et al.*, 2006**).

5. Utilisation des antibiotiques en Algérie

On constate actuellement en Algérie une utilisation abusive et anarchique des antibiotiques en pratique vétérinaire. Il s'agit surtout du non-respect de délai d'attente et de l'absence de réglementation concernant les limites maximales autorisées des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale destinées à la consommation humaine.

Tous les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance ne sont plus incorporés dans l'alimentation animale car ils sont interdits depuis avril 2007. Seules les spécialités relatives aux coccidiostatiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché algérien, sont autorisées à être utilisés comme additifs.

Les substances médicamenteuses appartenant au groupe des coccidiostatiques, autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale sont les suivantes : la Semduramycine, la Salinomycine, Narasin, le Monensin de sodium, la Maduramycine, la Robenidine, l'association du Narasin et de Nicarbazine (**Rahal, 2008**).

Les principaux antibiotiques utilisés en élevage en Algérie sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : Liste des antibiotiques utilisés sur le terrain (Kechih Bounar, 2011).

Antibiotiques	espèces animales	Observation
1. Bêta- lactamines		
Ampicilline	Aviaire, bovine, Caprine , équine, ovins, piscicole.	Ces antibiotiques sont utilisés pour traiter le cas de septicémie d'infection respiratoire et urinaire chez de nombreux animaux.
Pénicilline	Aviaire, bovine, Caprine, équine, ovins, cameline cunicole	
Céftiofur	Bovine, Caprine, équine, ovins.	Sont utilisés pour le traitement des septicémies des infections respiratoire et mammaires.
	Aviaire, bovine, Caprine , équine, ovins, cunicole.	
2.Aminosides		
2.1. Aminocyclitoles		
Spectinomycine	Aviaire, bovine, Caprine , équine, ovins, piscicole, cunicole.	
2.2. Aminoglycosides		
Streptomycine	Apicole, aviaire, bovine , Caprine , équine , ovins , cunicole et piscicole.	Les aminoglycosides sont utilisés dans le traitement des septicémies , des affections digestives , respiratoires et urinaires.
Néomycine	Apicole, aviaire, bovine , Caprine , équine , ovins , cunicole.	
3. Cycline		
Doxycycline	Aviaire, bovine , Caprine , Cameline, équine , ovins , cunicole et piscicole.	Antibiotiques très utilisées dans le traitement de nombreuses maladies bactériennes chez beaucoup d'espèces animales.
Tétracycline	Apicole, aviaire, bovine , Cameline, Caprine , équine , ovins , cunicole et piscicole.	
4. Sulfamides et associés		
4.1. Sulfonamides		
Sulfadimérazine	Aviaire, bovine , Caprine , équine , ovins , cunicole.	Les sulfamides seuls ou en combinaison avec Diaminopyrimidines sont très utilisés pour le traitement de beaucoup de pathologie et chez nombreuses espèces animales.
4.2. Sulfonamide et Diaminopyrimidine		
Triméthoprime et Sulfamie	Aviaire, bovine , Caprine , équine , ovins , cunicole et piscicole.	

Tableau II (suite)

Antibiotiques	espèces animales	Observation
5. Quinolones		
5.1. Quinolones de première génération		Les Quinolones de première et deuxième génération sont utilisées dans le cas des colibacillooses et septicémie , les fluoroquinolones sont très utilisées dans le traitement des maladies respiratoire chronique chez la volaille.
Acide oxolinique	Aviaire, bovine, piscicole, cunicole.	
5.2. Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)		
Danoflaxacine	Aviaire, bovine, piscicole, cunicole.	
6. Macrolides		
Erythromycine	Apicole, aviaire, bovine, piscicole , équine, ovins, cunicole.	Antibiotiques utilisés pour traiter les infections à mycoplasmes chez la volaille, les maladies digestives hémorragiques et les infections chez les bovins.
Spiramycine	Aviaire, bovine, piscicole, caprine, équine, ovins, cunicole.	

Chapitre 2 :
Antibiorésistance bactérienne

1. Définition de l'antibiorésistance

Il existe plusieurs définitions pour la résistance bactérienne aux antibiotiques, qui sont basées sur différents critères (génétiques, biochimiques, microbiologiques et cliniques). Les définitions les plus fréquemment employées se fondent sur les critères microbiologiques (résistance *in vitro*) et sur les critères cliniques (résistance *in vivo*).

Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylo-génétiquement liées. Selon la définition clinique, une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place. En outre, il est important de signaler, qu' en conditions *in vivo*, la capacité de résistance ou de sensibilité de la souche à la thérapie antimicrobienne mise en place sera dépendante de différents paramètres, tels que la localisation de la bactérie, le dosage et le mode d'administration de l'antibiotique et l'état du système immunitaire de l'individu traité (**Muylaert et Mainil, 2012**).

2. Mécanismes de résistance

Les bactéries utilisent plusieurs types de mécanismes, parmi lesquels, on cite les quatre mécanismes illustrés sur la **figure 03** :

a) Brouillage : produire des enzymes capables d'inactiver les antibiotiques

Ce mécanisme est basé sur la destruction d'un antibiotique avant même que celui-ci pénètre la cellule. Il se produit via la sécrétion par la bactérie d'une enzyme capable de détruire des liens chimiques nécessaires à l'intégrité fonctionnelle du médicament. C'est donc une stratégie offensive par laquelle la bactérie inactive l'antibiotique. Les bêta-lactamases sont un exemple d'enzymes produites par les bactéries qui inactivent les β -lactamines telles les pénicillines et les céphalosporines (**Fournier, 2003**).

b) Blindage et efflux : se rendre imperméable à la pénétration de l'antibiotique ou le rejeter

La membrane externe des bactéries à Gram négatif contient des porines, sortes de protéines qui forment des canaux permettant le passage de plusieurs types de molécules, dont tire également profit la pénicilline. Le mécanisme de « blindage » consiste donc pour la bactérie à modifier le nombre de ses porines et/ou la spécificité de celles-ci. Par exemple, si le

nombre de porines diminue, l'antibiotique aura plus de difficultés à entrer dans la cellule. Si les porines deviennent imperméables à certaines substances, cela aura comme effet d'en réduire la pénétration intracellulaire.

S'il appert que l'antibiotique pénètre une cellule, il existe également un mécanisme qui amène la bactérie à rejeter ce dernier à l'extérieur, à l'aide de pompes moléculaires, l'empêchant ainsi d'atteindre sa cible. On appelle ce mécanisme « efflux actif ». La tétracycline est un exemple d'antibiotique contrôlé de cette façon (Fournier, 2003).

c) Camouflage : modifier la structure des cibles des antibiotiques

Pour être efficace, un antibiotique doit se fixer à une cible cellulaire. Si la bactérie remplace ou modifie cette cible, l'action de l'antibiotique sera réduite puisqu'il ne pourra plus s'y fixer. Ce type de résistance est retrouvé entre autres contre les macrolides (Fournier, 2003).

d) Esquive ou stratégie de contournement

L'esquive peut se faire par mutation de la cible de l'antibiotique, en empêchant ainsi la liaison. Les bactéries peuvent aussi sécréter une enzyme spécifique qui effectue une modification chimique covalente de la cible, par exemple par une méthylation qui inhibera la fixation de l'antibiotique. Ce type de mécanisme est rencontré dans la résistance aux macrolides (Veysiere, 2019).



Figure 03 : Mécanismes de résistance bactérienne (Fournier, 2003).

3. Types de résistance

Il existe deux types d'antibiorésistance : naturelle et acquise.

3.1. Résistance naturelle

En effet, certaines bactéries présentent naturellement des caractères de résistance aux antibiotiques, indépendamment de la présence de ceux-ci. Cette résistance, dite « naturelle » est constitutive de la bactérie. Elle est stable dans le temps et est présentée par toutes les souches d'une même espèce bactérienne (**Kroon, 2005**).

La résistance naturelle d'une bactérie à un antibiotique est innée, propre à cette bactérie et se transmet de génération en génération. Deux facteurs contribuent à cette résistance : la nature de la bactérie et celle de l'antibiotique pouvant agir sur cette bactérie (**Vincent, 2015**). Pour chaque classe d'antibiotique, il existe des espèces bactériennes sur lesquelles l'antibiotique est inactif par défaut de cible ou d'accès à la cible. On parle d'espèces bactériennes naturellement résistantes et de mécanismes de résistance intrinsèques. Ceci peut être dû à l'absence de la cible (comme l'absence de paroi chez les mycoplasmes les rendant insensibles aux bêta-lactamines) ou encore à l'absence de pénétration de l'antibiotique (rôle de la membrane externe par exemple chez les bactéries Gram à négatif avec la vancomycine) (**Afssa, 2006**).

3.2. Résistance acquise

La résistance acquise a pour conséquence l'émergence au sein d'une espèce, d'une souche ayant une sensibilité plus ou moins diminuée vis-à-vis du principe actif. Cette nouvelle souche est imprévisible et résulte de deux mécanismes différents : la résistance acquise chromosomique par transmission d'une ou plusieurs mutations spontanées et stabilisées, et la résistance acquise extra-chromosomique par acquisition de matériel étranger porté par des éléments génétiques mobiles, le transfert de plasmides par exemple. Les gènes portés par les plasmides peuvent coder pour la synthèse de protéines qui confèrent des propriétés biologiques diverses telles la résistance aux antibiotiques. Certains plasmides possèdent des gènes qui assurent leur transfert par conjugaison. Ce dernier mécanisme permet la transmission inter-espèces d'une résistance.

L'antibiorésistance dépend également de la capacité de certaines espèces à accepter des gènes de résistance provenant d'autres espèces, favorisée par les colonisations ou infections plurimicrobiennes au sein d'un même site/hôte (**Vincent, 2015**).

La résistance acquise peut aussi apparaître par pression de sélection au contact de l'antibiotique. Elle peut permettre à la bactérie d'échapper à un seul antibiotique ou à plusieurs. On parle alors de bactéries multirésistantes (**Kroon, 2005**).

4. Évolution de la résistance

La quantité d'antibiotiques consommée dans le monde a augmenté de façon considérable ces dernières années et leur utilisation s'est complètement banalisée. Aujourd'hui, ils sont utilisés de manière anarchique. Ainsi, outre la médecine humaine et vétérinaire, on utilise les antibiotiques comme facteurs de croissance dans les élevages, en biotechnologie dans les organismes génétiquement modifiés et dans plusieurs autres secteurs.

Cette surconsommation tous secteurs confondus, favorise le développement rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques (**figure 04**), associée à la transmission à l'homme par la chaîne alimentaire de résidus d'antibiotiques et de gènes de résistance. Le risque dû à la présence de résidus d'antibiotiques dans l'alimentation existe, le transfert de bactéries pathogènes résistantes à l'homme est possible mais il est difficile de les mettre en évidence, de les quantifier et d'en mesurer les conséquences. La résistance bactérienne reste aujourd'hui très préoccupante du fait de son ampleur et des conséquences qu'elle peut avoir sur le traitement des infections chez l'homme et les animaux. (**Bensouda ; 2012**)

Le développement des résistances aux antibiotiques en médecine humaine et animale, tant dans les pays développés que les pays en développement, fait peser le risque de se trouver, à moyenne échéance, dans une impasse thérapeutique pour le traitement des infections bactériennes humaines. Aussi, afin de préserver le bien commun que sont les antibiotiques, les instances internationales ont adopté des plans concertés pour optimiser l'usage des antibiotiques et promouvoir la recherche de solutions préventives ou alternatives, tant chez l'homme que chez l'animal. (**David et al., 2018**)

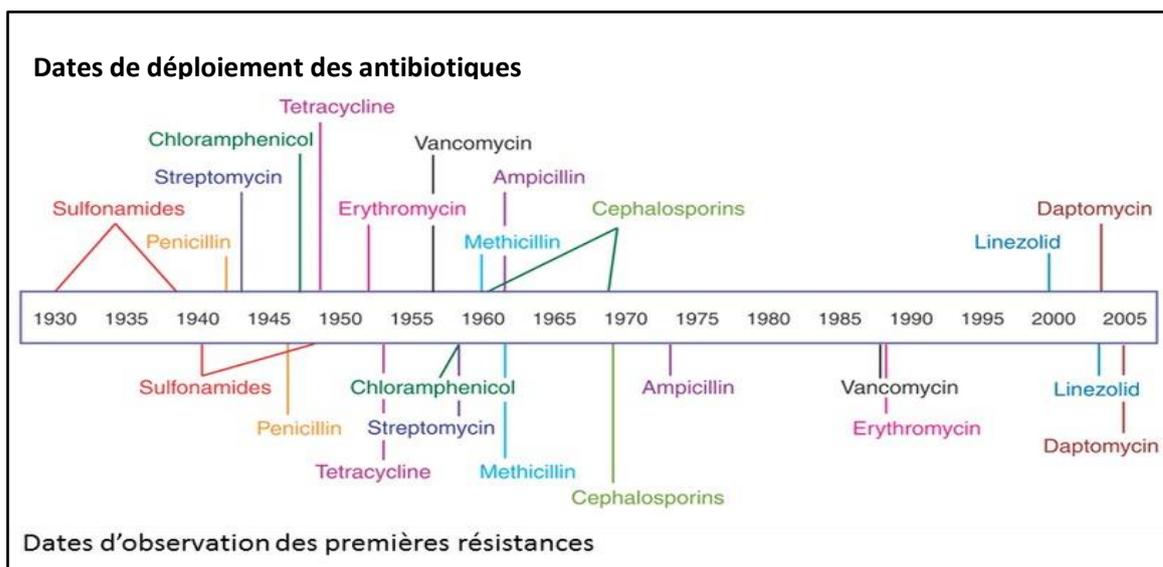


Figure 04 : Chronologie du déploiement des antibiotiques et évolution de la résistance aux antibiotiques (Clatworthy *et al.*, 2007)

5. Problématique de résidus d'antibiotiques

La problématique de l'antibiorésistance est extrêmement complexe et encore mal comprise. La relation entre les quantités d'antibiotiques utilisées et le développement de l'antibiorésistance n'est pas aussi évidente qu'elle peut paraître de prime abord. Il faut tenir compte des bactéries en cause de même que des antibiotiques et de leur mode d'utilisation (voie d'administration, posologie, durée de traitement, etc.) (AVIA, 2014).

5.1. Définition de résidus d'antibiotiques

Les résidus d'antibiotiques présents dans les denrées alimentaires d'origine animale sont les traces, sous forme de résidus, de traitements médicamenteux antibiotiques reçus par l'animal de son vivant. La définition de résidus est codifiée depuis 1981 et a été complétée par le Règlement 2377/90/CE: il s'agit de : « toutes les substances pharmacologiquement actives, principes actifs, excipients ou produits de dégradation et leurs métabolites qui subsistent dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré » (Minvielle et Ellouze, 2010).

5.2. Formation de résidus d'antibiotiques

Les résidus d'antibiotiques présents dans les viandes ont pour origine un ou plusieurs antibiotiques reçus par l'animal de son vivant. Cependant, tous les traitements médicamenteux ne sont pas à l'origine de résidus dans les viandes. La présence de résidus dans les muscles

et/ou certains tissus de l'animal dépend essentiellement des quatre étapes pharmacocinétiques du médicament administré : l'absorption, la distribution, les biotransformations et enfin l'élimination. Les paramètres pharmacocinétiques peuvent être influencés par trois principaux types de facteurs : le médicament lui-même, par le mode et la voie d'administration, ou par des facteurs liés à l'animal (espèce, âge, état physio-pathologique) (Stoltz, 2008).

L'absorption correspond à la phase de dissolution du médicament et à l'apparition du ou des principes actifs dans le sang, qui sont transportés dans le sang par la circulation sanguine et diffuse dans les organes et les tissus.

Les biotransformations, ensemble de réactions chimiques ayant lieu au sein des tissus et en général catalysées par des enzymes, ont pour effet de modifier la structure des principes actifs et représentent ainsi un phénomène majeur dans le processus de formation des résidus.

Elles conditionnent en grande partie la persistance des substances médicamenteuses dans l'organisme des animaux traités (et donc dans les denrées issues de ces animaux), la nature des résidus et leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques. L'élimination est la dernière phase du devenir du médicament, elle s'effectue notamment par voies rénales et biliaire, mais la ou les voies d'élimination d'un principe actif antibiotique dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Tous les antibiotiques ne laissent donc pas des résidus dans les différents tissus, liquides, productions ou sécrétions, et les formes et concentrations rencontrées peuvent être différentes.

La nature chimique des résidus est fortement déterminée par les biotransformations, ce qui conditionne à la fois leur disponibilité et leur détectabilité. La disponibilité, c'est-à-dire la possibilité d'absorption par voie digestive des résidus de médicaments présents dans une denrée d'origine animale, permet d'apprécier le risque encouru par le consommateur. (Minvielle et Ellouze, 2010).

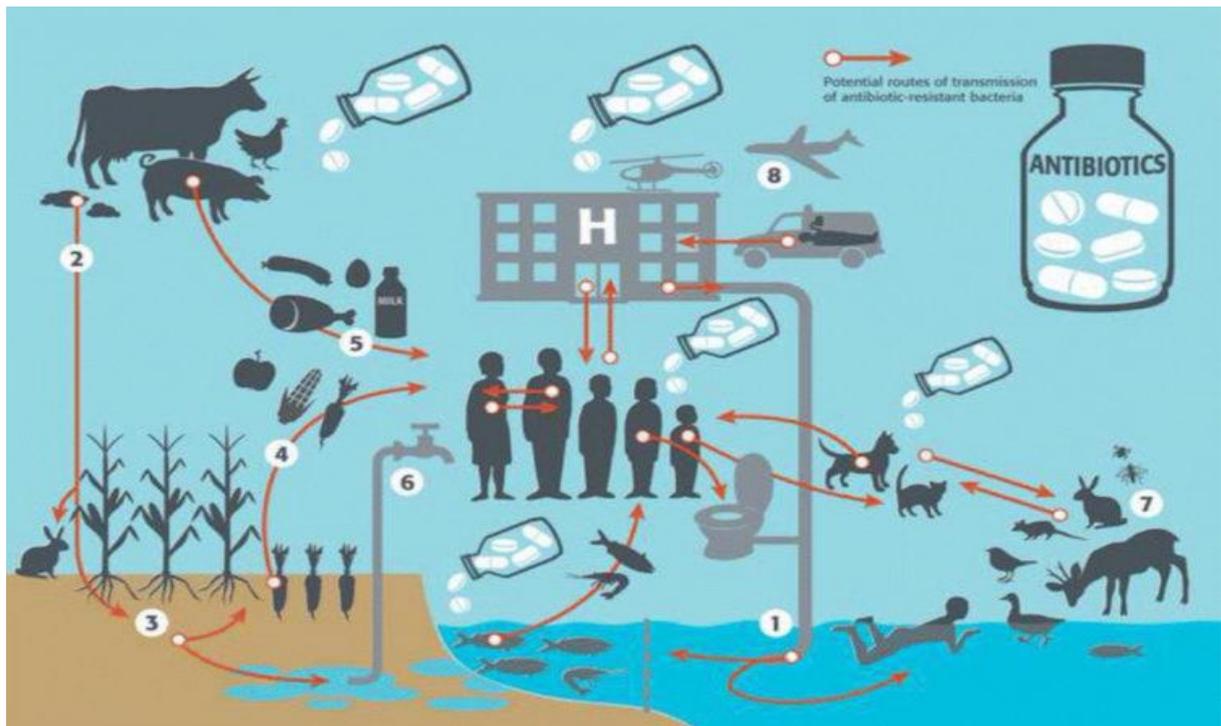
6. Voies de transmission de la résistance

La transmission des bactéries résistantes est un phénomène très complexe qui repose sur un écosystème caractérisé par des contacts et des échanges continus entre l'homme, les animaux et l'environnement. La transmission peut survenir par contact direct, indirect via la contamination environnementale ou la consommation d'aliments contaminés (Figure 05).

Des préoccupations existent à propos du rôle joué par les animaux et en particulier par les animaux producteurs de denrées alimentaires et leurs produits dans la transmission à l'homme et la diffusion dans l'environnement des résistances aux antibiotiques. Dans une étude récente, une revue systématique à large échelle a été réalisée afin d'examiner l'association entre l'application de mesures restrictives d'utilisation d'antibiotiques en élevage et la prévalence de l'antibiorésistance chez les animaux et l'homme.

Une relation étroite a été mise en évidence entre utilisation et niveau de résistance chez les animaux d'élevage et les personnes en contact direct avec ces animaux. Il s'agit d'un résultat très intéressant qui souligne l'importance du contact direct dans la transmission des bactéries résistantes avec un risque plus élevé pour certaines catégories professionnelles (éleveurs, vétérinaires, travailleurs d'abattoir), un risque accru a été mis en évidence par exemple chez les éleveurs porcins par rapport à la transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

L'importance du contact direct dans la transmission de certaines formes de résistance souligne le rôle central des mesures de prévention, telles que l'hygiène, le nettoyage et la désinfection. Par ailleurs, l'occurrence des résistances dans la population doit être expliquée par d'autres facteurs que l'utilisation des antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (**Dal Pozzo et al., 2021**).



Schématiquement les voies suivantes sont représentées ci-dessus : 1) l'eau contaminée par les effluents de provenance des hôpitaux et des communautés, est la source de contamination potentielle d'animaux ou personnes en contact avec le milieu aquatique; 2) les cultures et les sols peuvent être contaminés par les produits d'élevages utilisés dans la fertilisation; 3) le sol contaminé peut être également à l'origine de la contamination de l'eau; les végétaux 4), les produits alimentaires d'origine animale 5) et l'eau 6) sont toutes des sources potentielles de contamination pour l'homme; 7) la faune sauvage peut se contaminer par contact direct avec d'autres animaux ou par la consommation d'eau, végétaux ou autres produits contaminés.

Figure 05 : Voies de transmission potentielles des bactéries résistantes (Harbarth *et al.*, 2015).

7. Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal

Des preuves scientifiques démontrent que l'utilisation excessive d'antibiotiques chez l'animal peut contribuer à l'émergence de résistances à ces médicaments, le Dr Kazuaki Miyagishima, Directeur du Département Sécurité sanitaire des aliments, zoonoses et maladies d'origine alimentaire à l'OMS, indique «Le volume d'antibiotiques utilisés chez les animaux continue de croître partout dans le monde, sous l'effet de la demande grandissante en aliments d'origine animale, provenant souvent d'élevages intensifs».

De nombreux pays ont déjà pris des mesures pour réduire l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux de rente. Depuis 2006 par exemple, l'Union européenne a interdit l'utilisation d'antibiotiques pour favoriser la croissance des animaux. Les consommateurs participent aussi à la demande en viande provenant d'animaux élevés sans utilisation systématique d'antibiotiques et certains acteurs majeurs de l'industrie alimentaire adoptent des politiques de produits «sans antibiotique» pour les viandes qu'ils fournissent (OMS, 2021).

Chapitre 3 :
Conséquences sur la santé publique

1. Conséquences de l'antibiorésistance en termes de Santé Publique

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement, l'antibiorésistance peut toucher toute personne à n'importe quel âge et dans n'importe quel pays. La résistance entraîne une prolongation des hospitalisations et augmentation des dépenses médicales et une hausse de la mortalité (OMS, 2020).

Certaines résistances bactériennes peuvent compliquer le traitement d'une infection, même bénigne, y compris chez une personne en bonne santé. Tout le monde peut un jour ou un autre être infecté par une bactérie résistante aux antibiotiques, et pas seulement les individus les plus fragiles ou ceux hospitalisés (Pulcini, 2019).

Les bactéries résistantes provoquent chez l'homme ou l'animal des infections plus difficiles à traiter que celles dues à des bactéries non résistantes. Des bactéries peuvent être résistantes à un ou à plusieurs antibiotiques on parle alors de bactéries multirésistantes (BMR). Une bactérie peut être résistante à tous les antibiotiques utilisables chez l'homme. Elle est dite alors pan-résistante et peut entraîner un échec thérapeutique.

Les BMR les plus inquiétantes sont les Entérobactéries multirésistantes comme *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* qui sont responsables d'un très grand nombre d'infections; les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SARM), les bacilles tuberculeux multirésistants, ou encore le bacille pyocyanique et les *Acinetobacter baumannii* qui sont, des bactéries infectant les poumons de personnes atteintes de mucoviscidose et qui sont responsables d'infections nosocomiales (Institut Pasteur, 2019).

1.1. Les infections nosocomiales et zoonotiques

Dans les hôpitaux, les infections nosocomiales impliquent principalement des bactéries résistantes. Par exemple, l'antibiorésistance provoque des infections graves à la bactérie *Clostridium difficile*. Cette infection nosocomiale serait due à la surconsommation d'antibiotiques et non à un manque d'hygiène. Les chercheurs de l'Université d'Oxford au Royaume-Uni ont analysé les données sur les infections provoquées par cette bactérie et les quantités d'antibiotiques prescrits dans les hôpitaux et par les médecins généralistes au Royaume-Uni. Plus de 4000 prélèvements bactériens ont été testés avec une analyse génétique pour identifier à quels antibiotiques chaque bactérie était résistante. Les résultats

de cette étude ont montré que la diminution de la prescription d'antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine, a réduit les infections aux souches résistantes de cette bactérie (Mayer, 2017).

Par ailleurs, les zoonoses occupent une place particulière parmi les maladies émergentes : environ 75% des maladies infectieuses et parasitaires émergentes humaines. Les zoonoses émergentes les plus fréquentes sont dues à quatre principales catégories d'agents, telle que les agents transmis par voie alimentaire (notamment des bactéries connues mais présentant des profils nouveaux d'antibiorésistance) (Haddad *et al.*, 2020).

De façon peut-être surprenante la résistance aux antibiotiques a désormais obtenu le statut de zoonose, à l'évidence il ne s'agit pas d'un agent infectieux. Pour autant, la Directive Européenne en vigueur pour la surveillance des zoonoses chez les animaux de production liste bien l'antibiorésistance en tant que tel chez les animaux de compagnie, le parallèle est valable à l'identique, les bactéries peuvent se transmettre à l'homme, et lorsqu'elles sont résistantes aux antibiotiques, c'est au final l'antibiorésistance qui se transmet (Madec et Rousselot, 2015).

1.2. Acquisition des gènes de résistance par les bactéries humaines à partir de bactéries animales

La résistance acquise est retrouvée dans une proportion plus ou moins importante des souches d'une espèce et est variable dans le temps. Dans ce cas, la transmission est verticale ou horizontale (entre bactéries via des éléments génétiques mobiles comme les plasmides conjugatifs, les transposons et les intégrons) (Cardot Martin *et al.*, 2019).

Au niveau intracellulaire, les gènes de résistance aux antibiotiques se déplacent à l'intérieur du génome bactérien composé du chromosome et des éléments répliatifs tels que les plasmides et les phages, via des recombinaisons homologues (homologie de séquences) ou non (site spécifique) des transposons et des intégrons.

Quant aux mouvements intercellulaires (transmission horizontale), trois mécanismes en sont potentiellement responsables (**figure 06**), à savoir les transformations (acquisition de segments d'ADN libre), les transductions (transfert via des bactériophages) et les conjugaisons (transfert par des plasmides ou d'autres éléments conjugatifs) (Muylaert et Mainil, 2012)

La fréquence élevée des bactéries résistantes s'explique par la grande plasticité du génome bactérien. Il peut y survenir des mutations chromosomiques (phénomène rare de l'ordre d'une bactérie sur un milliard) ou plus fréquemment l'acquisition d'éléments génétiques mobiles porteurs de gènes de résistance. L'acquisition de plusieurs gènes par une bactérie entraîne une résistance à plusieurs classes d'antibiotiques habituellement appelée multirésistance (**Cardot Martin *et al.*, 2019**).

Les antibiotiques favorisent les mutations géniques et les transferts horizontaux de gènes codant pour l'antibiorésistance par induction des systèmes SOS bactériens. Ce phénomène est particulièrement important au niveau du microbiote intestinal, riche et contenant plusieurs milliers d'espèces bactériennes (**Maurin, 2018**).

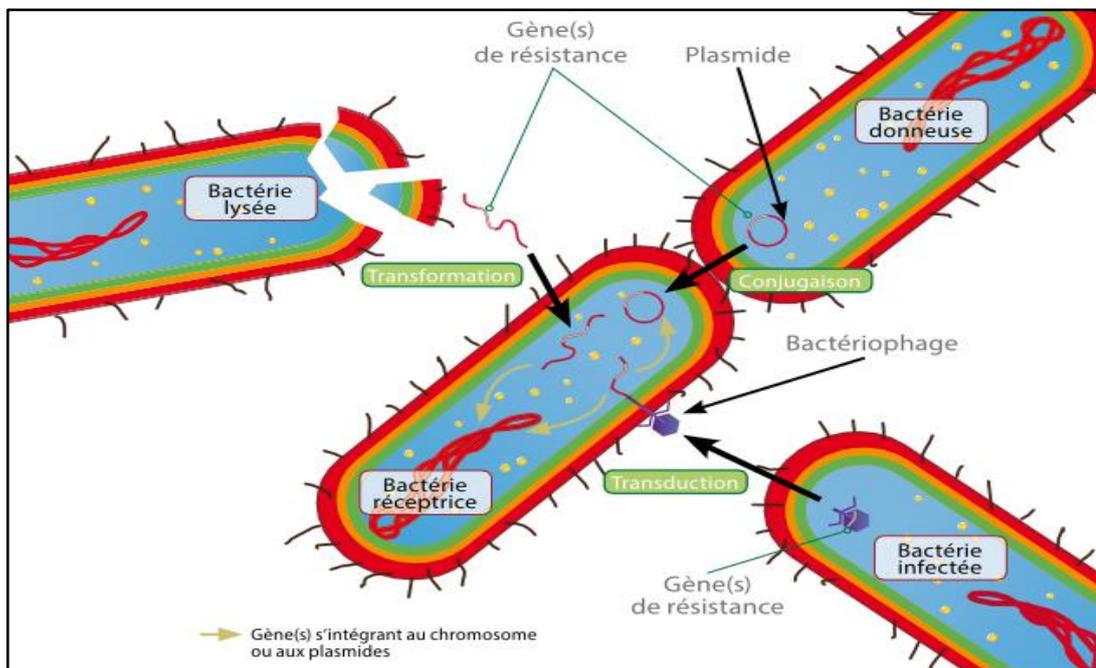


Figure 06 : Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques (**Doublet B *et al.*, 2012**).

1.2.1. Flux de gènes chez les bactéries

Divers travaux ont montré le lien entre traitement antibiotique (en ville ou à l'hôpital) et acquisition de résistances aux antibiotiques par les populations bactériennes commensales et pathogènes. En effet, les antibiotiques entraînent la sélection des bactéries ayant acquis un mécanisme de résistance, cependant il a été montré que les antibiotiques pouvaient aussi directement susciter les résistances, en induisant leur expression ou leur acquisition.

De même, la tétracycline peut induire le transfert de transposons hébergeant des gènes de résistance à cet antibiotique. D'autres études ont aussi montré que certains antibiotiques pouvaient favoriser l'acquisition de résistances via l'induction d'un mécanisme impliqué dans l'adaptation des bactéries aux conditions drastiques de l'environnement (**Da Re et Ploy, 2012**).

1.3. Modifications de la flore digestive du consommateur

La résistance aux antibiotiques n'est pas spécifique aux bactéries responsables d'infections. Elle touche également les bactéries des flores commensales qui constituent le microbiote des individus vivants (**Inserm, 2019**).

En effet, parmi les effets potentiellement dus aux résidus d'antibiotiques, la modification de la flore intestinale humaine. Ainsi certaines molécules comme le chloramphénicol, sont interdites en Europe sur les animaux de rente, en raison du risque potentiel d'apparition d'effets secondaires tels que des formes idiosyncratiques d'anémie aplasique chez l'homme. Cet effet secondaire a été mis en évidence non seulement lors de traitements systémiques mais aussi lors d'application locale et même lors d'exposition professionnelle. Des études *in vivo* sur des modèles animaux visant à évaluer les effets de doses thérapeutiques et de résidus de tétracycline sur la flore intestinale humaine ont mis en évidence les modifications engendrées sur la flore intestinale. Il y a effectivement eu une sélection de bactéries résistantes à la tétracycline, ainsi qu'un effet sur les populations fécales aérobies et anaérobies, sans compter les modifications de certains paramètres métaboliques de la microflore (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

1.4. Risque allergique

Les résidus d'antibiotiques sont parfois évoqués comme cause dans les réactions allergiques observées chez l'homme suite à la consommation de denrées d'origine animale (**Jeon *et al.*, 2008**). Des cas d'allergies aux résidus de pénicilline dans les aliments d'origine animale ont été scientifiquement prouvés, mais ceux-ci restent extrêmement rares, même si les résidus de bêta lactames restent souvent incriminés dans les cas d'allergies alimentaires (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

1.5. Toxicité directe

La toxicité directe des résidus d'antibiotiques est assez difficile à mettre en évidence car il s'agit en général de toxicité chronique. Cette toxicité ne s'exprime qu'après consommation

répétée de denrées alimentaires contenant des résidus du même antibiotique, c'est-à-dire qu'après absorption répétée de nombreuses faibles doses de toxique. Certains scientifiques évoquent alors une possible toxicité hépatique (**Jeon et al., 2008**).

1.6. Risque cancérigène

Certains médicaments ou les produits de leur métabolisme sont cancérigènes. L'ingestion répétée et prolongée de ces produits peut induire le développement de tumeurs cancéreuses (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

2. Contamination de l'environnement par les résidus d'antibiotiques et les gènes de résistance

De nombreux microorganismes environnementaux (plus particulièrement des bactéries et des champignons ou micromycètes) produisent naturellement des antibiotiques, qui leur confèrent un avantage sélectif de croissance vis-à-vis des autres espèces environnementales. Ces microorganismes possèdent des gènes codant pour des mécanismes de résistance aux antibiotiques qu'ils produisent, les microorganismes non producteurs d'antibiotiques peuvent également héberger naturellement des gènes d'antibiorésistance.

Chez les bactéries, les échanges génétiques sont nombreux, entre individus d'une même espèce ou d'espèces différentes, ce phénomène de dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement est vraisemblablement très ancien (plusieurs milliards d'années) et se poursuit de nos jours.

Les échanges internationaux (humains, animaux, produits alimentaires) nombreux et rapides ont également aggravé cette situation, l'environnement est pollué à la fois par les microorganismes résistants d'origine humaine et animale (**figure 07**), et par des concentrations résiduelles d'antibiotiques, ces deux types de pollutions favorisent l'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques et leurs transferts entre espèces bactériennes.

Les antibiotiques administrés à l'homme et aux animaux, et les bactéries résistantes sélectionnées chez ces hôtes, ont été largement disséminés dans l'environnement. Les bactéries ont évolué elles aussi vers une augmentation de leurs capacités d'antibiorésistance (**Maurin, 2018**).

L'occurrence de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'environnement est bien antécédente à l'apparition de l'Homme sur la planète, comme en témoigne la détection de gènes dans des carottes glaciaires de 30 000 ans, dont certaines séquences sont proches de

celles qui confèrent aujourd'hui la résistance aux bêta-lactamines (**Pipien et Andremont, 2015**).

En médecine vétérinaire, il a été démontré que la persistance de l'infection dans les élevages est facilitée par la grande résistance de la bactérie dans l'environnement (jusqu'à 540 jours dans le sol) (**Haddad et al., 2020**). En effet, l'homme et les animaux essaient dans l'environnement les bactéries qui constituent leur flore commensale, en particulier celles porteuses de gènes d'antibiorésistance. Certaines espèces bactériennes sont capables de survivre de façon prolongée dans l'environnement (eau, sol, objets souillés, etc.). Les stations d'épuration, où se concentrent une grande partie des eaux usées en lien avec les activités humaines, concentrent de très nombreuses bactéries résistantes aux antibiotiques et leurs gènes de résistance. Les boues fortement contaminées sont souvent utilisées pour fertiliser les terres agricoles. Les eaux épurées mais impropres à la consommation sont rejetées dans l'environnement alors qu'elles sont encore chargées en bactéries et gènes d'antibiorésistance. Ces stations d'épuration sont donc une source majeure de pollution environnementale par de nouveaux gènes d'antibiorésistance (**Maurin, 2018**).

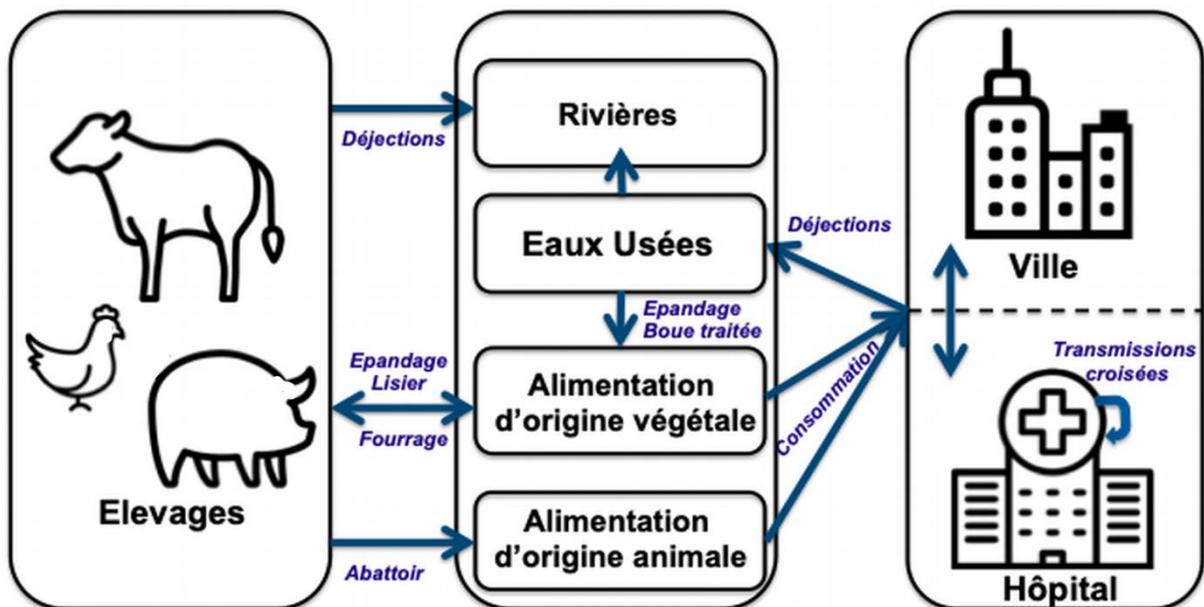


Figure 07 : Diffusion de la résistance bactérienne dans l'environnement

(**Cardot Martin et al., 2019**).

Conclusion et recommandations

Conclusion et recommandations

Les antibiotiques ont un rôle capital en médecine humaine et vétérinaire, mais ce qui fait que ces médicaments diminuent leur efficacité est leur mauvaise utilisation. En élevage des animaux producteurs, cette utilisation non contrôlée pourrait avoir des effets néfastes sur l'animal, l'Homme et même l'environnement. En effet, chez l'animal, elle est impliquée dans la sélection de bactéries résistantes, qui sont ensuite excrétées dans l'environnement. En parallèle, la consommation des denrées d'origine animale pourrait contribuer à la transmission de la résistance à l'Homme par échange génétique entre les bactéries zoonotiques et les bactéries humaines ou par pression de sélection exercée par les résidus d'antibiotiques. Par conséquent, les bactéries deviennent de plus en plus résistantes et des échecs thérapeutiques sont souvent rencontrés. En plus du problème de l'antibiorésistance, l'usage des antibiotiques en élevage pose d'autres risques pour la santé publique à savoir les risques allergiques, toxiques et cancérigènes. Par ailleurs, les denrées d'origine végétale font également partie de la chaîne de transmission de la résistance à cause de l'épandage des déchets animaux.

Face à ces menaces, des recommandations doivent être mises en place :

- Surveillance de la résistance en médecine vétérinaire et dans les produits alimentaires d'origine animale.
- Bonnes pratiques de la prescription des antibiotiques.
- Réglementation rigoureuse et contrôle de l'utilisation des antibiotiques en élevage, en particulier des doses administrées.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2006). Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. 232p.

<https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-28769-usage-veterinaire-antibio.pdf>

- AVIA : Association des médecins vétérinaires en industrie animale. (2014). L'usage judicieux des antibiotiques en médecine vétérinaire des grandes populations animales. 15p.
- Bensouda K. (2012). Rapport entre l'alimentation et la résistance bactérienne aux antibiotiques.

<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1742>

- Briand P, Dupuy C, Molinier M L. (2018). Étude d'impact des mesures législatives et réglementaires issues de la loi d'avenir pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt, concernant la prescription vétérinaire des antibiotiques critiques. Rapport n° 17057. 59p.

https://www.anses.fr/fr/system/files/cgaaer_17057_2018_rapport.pdf

- Cardot Martin E, Dumitrescu O, Lesprit P. (2019). La résistance aux antibiotiques.

<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>

- Caruba T, Jaccoulet E. (2015). Pharmacologie et thérapeutiques. Edition Elsevier Health Sciences. p47.
- Chardon H, Brugere H. (2014). Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. Cahiers sécurité sanitaire santé animale. Centre d'information des viandes. 34p.
- Châtaigner B, Stevens A. (2003). Investigation sur la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées à Dakar. Institut Pasteur de Dakar. 66p.
- Chauvin C, Colin P, Guillot J F et al., (2006). Usage des antibiotiques chez l'animal. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Ploufragan.214P.

- Chauvin C, Le Bouquin Leneveu S, Hardy A et al., (2005). An original system for the continuous monitoring of antimicrobial use in poultry production in France. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Volume 28, Issue 6, P : 515-523.
- Clatworthy A, Pierson E, Hung D. (2007). Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology* 3(9): 541-548.
- CVP. (2014). *Compendium of Veterinary Products*.

<http://umontreal.naccvp.com/>

- Da Re S, Ploy MC. (2012). Antibiotiques et réponse SOS bactérienne. Une voie efficace d'acquisition des résistances aux antibiotiques. *Médecine Sciences (Paris)*. Volume 28, Numéro 2 : 179-184.
- Dal Pozzo F, Callens B, Dewulf J. (2021). La résistance aux antibiotiques et le risque de transmission à partir des animaux et des aliments d'origine animale. *Nosoinfo*. Volume 25, N°1. 4p.
- David V, Beaugrand F, Gay E, Bastien J, Ducrot C. (2018). Evolution de l'usage des antibiotiques en filières bovins lait et bovins viande : état d'avancement et perspectives *Renc. Rech. Ruminants*. 24 : 285-296.
- Davies J et Mazel D. (1997). Comment la résistance vient aux bactéries. *Biofutur*, Volume 1997, issu 170, p : 14-17.
- Doublet B et al., (2012). Le concept « One Health » en antibiorésistance et les flux de gènes. *Innovations Agronomiques*. 24: 79-90.
- Fournier V. (2003). La résistances bactériennes aux antibiotiques. Université Laval. 31p.

https://www.pistes.fse.ulaval.ca/sae/?onglet=ressources&no_version=2055

- Francoz D, Roy JP, Lbreque O. (2014). Bien utiliser les antibiotiques chez les bovins. 11p.

https://www.agrireseau.net/documents/Document_91648.pdf

- Haddad N et al. (2020). Les zoonoses infectieuses, Polycopié des Unités de maladies réglementées des Ecoles vétérinaires françaises, Boehringer Ingelheim (Lyon), 213p.
- Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, et al., (2015). Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 4: 49.

- Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale. (2019). Programme prioritaire de recherche. Antibiorésistance. 81p.
- Institut Pasteur. (2019). Résistance aux antibiotiques.

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>

- Jeon M, Kim J, Paeng KJ et al., (2008). Microchemical Journal Biotin-avidin mediated competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect residues of tetracyclines in milk. Microchemical Journal, 88(1), 26-31.
- JORF. (2016). Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique. 2p.

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629>

- Kechih-Bounar S. (2011). Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale. Médecine humaine et vétérinaire. 6ème Edition. Document édité avec la collaboration de l'OMS. p133-135.
- Kroon C.A. (2005). Identification des démarches visant à mieux raisonner l'utilisation des antibiotiques en élevage bovin laitier : une enquête européenne. l'Université Paul-Sabatier de Toulouse thèse de doctorat en vétérinaire. 108p.
- Madec JY et Rousselot JF. (2015). Zoonoses bactériennes canines, antibiothérapie et antibiorésistance en médecine canine. Bull. Acad. Vét. France. Tome 168 - N°2 : 109-114.
- Maurin M. (2018). Antibiotiques, antibiorésistance et environnement. Encyclopédie de l'environnement. 9p.

<https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>

- Mayer A. (2017). Infections nosocomiales à C. difficile : l'antibiorésistance en cause.

<https://www.topsante.com/medecine/medicaments/grandes-familles-de-medicaments/trop-d-antibiotiques-en-cause-dans-les-infections-a-la-bacterie-clostridium-diff-615295>

- Minvielle B et Ellouze M. (2010). Rapport d'étude : résidus de médicaments vétérinaires et antibiorésistance liés à la consommation de viande de porc. État des connaissances. 25p.
- Mohammedi D. (2021). Classification et mode d'action des antibiotiques. 10p.

https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/classification_et_mode_d_action_des_antibiotiques.pdf

- Muylaert A, Mainil J.G. (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». Ann. Méd. Vét.156, 109- 123.

http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012_156_2_04.pdf

- OIE : Organisation mondiale de la santé animale (2015). Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire.9p.

www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Our.../pdf/OIE_list_antimicrobials.pdf

- OMS : Organisation mondiale de la santé (2020). Résistance aux antibiotiques.

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

- OMS : Organisation mondiale de la santé (2021).Cessons d'utiliser des antibiotiques chez des animaux en bonne santé.

<https://www.who.int/fr/news/item/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance>

- Pipien G et Andremont A. (2015). Antibiorésistance et environnement. 16p.

https://adebiotech.org/antibio/liens_utilis/ATBR%20GT5%20annexe%202%20connaissances%20GP%20AA%20vf220515.pdf

- Pulcini C. (2019). Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. 24p.
- Rahal K. (2008). Standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale selon les recommandations de l'OMS. Ed4.p95.
- Senhadji I. (2019). Cours de pharmacologie. Les antibiotiques : Généralités. Faculté de médecine. Université Oran 1. 38p.
- Shacoori. (2018). Cours en microbiologie : les antibiotiques (mécanisme d'action). 10p.
- Smaoui S. (2010). Purification et caractérisation de Biomolécules à partir de micro-organismes nouvellement isolés et identifiés. Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Toulouse. p5-6.

- Stoltz R. (2008). Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : évaluation et maîtrise de ce danger. Thèse de Doctorat en médecine vétérinaire. Université Claude- Bernard- Lyon I (Médecine- Pharmacie). n°97. 152p.
- Van Bambeke F, Tulkens P. (2008). Syllabus national belge de Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse. 202 p.
- Veyssiere A.(2019). La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaire. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Bordeaux. 105p.
- Vincent R , Le Bâcle C. (2015). Antibiorésistance et conséquences en santé au travail pour les soignants. Références en santé au travail. N° 142. p : 21-34.
- Yala D, Merad A S, Mohamedi D, Ouar Korich M N. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb. N°91.p 6-12.