

# TABLE DES MATIERES

Index des abréviations .....	7
Introduction .....	9
I/ Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin : acquis et contexte .....	11
1) Rappel historique et situation actuelle .....	11
1.1) Rappel historique et notions générales .....	11
1.1.1) Rappel historique .....	11
1.1.2) Notions générales sur les antibiotiques .....	13
1.2) Les antibiotiques dans le marché du médicament vétérinaire .....	18
1.2.1) : Le marché du médicament vétérinaire, un marché dynamique .....	18
1.2.2) Situation actuelle du marché du médicament vétérinaire .....	18
1.2.3) Place des antibiotiques sur le marché du médicament vétérinaire .....	19
1.2.3.1) Situation actuelle .....	19
1.2.3.2) Quantités d'antibiotiques vendus en Europe et en Suisse : résultats de l'étude menée par la FÉDdération Européenne pour la Santé Animale (FEDESA), 1999 .....	20
1.2.3.3) Etude de l'évolution des ventes d'antibiotiques : travaux de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.....	22
1.3) Conclusion .....	26
2) Utilisation des antibiotiques en élevage bovin .....	26
2.1) Cadre réglementaire .....	26
2.1.1) Historique et situation actuelle.....	27
2.1.2) Conditions d'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché .....	28
2.1.2.1) Procédures à suivre .....	28
2.1.2.2) Dossier de demande d' AMM - cas particulier des antibiotiques .....	29
2.1.3) Autres exigences réglementaires .....	31
2.1.3.1) Prescription .....	31
2.1.3.2) Délivrance .....	31
2.1.3.3) Administration .....	32
2.1.4) Conséquences des évolutions de la réglementation sur le Médicament Vétérinaire .....	32
2.1.5) Conclusion : les antibiotiques à usage thérapeutique autorisés chez les bovins .....	33
2.2) Objectifs de l'utilisation d'antibiotiques en élevage bovin.....	34
2.2.1) Principales bactéries pathogènes isolées chez les bovins .....	34
2.2.1.1) Bactéries isolées lors de pathologie digestive .....	34
2.2.1.2) Bactéries isolées lors de pathologie respiratoire .....	36
2.2.1.3) Bactéries isolées lors de pathologie mammaire .....	37
2.2.1.4) Bactéries isolées lors d'infections cutanées .....	38
2.2.1.5) Conclusion .....	38
2.2.2) Utilisation des antibiotiques à but curatif ou préventif .....	39
2.2.2.1) Définition, objectifs .....	39
2.2.2.2) Etude particulière de l'antibiothérapie .....	40
2.2.3) Une utilisation désormais interdite : Les additifs antibiotiques .....	45
2.2.3.1) Effets zootechniques de l'utilisation des additifs antibiotiques .....	45
2.2.3.2) Premières conséquences du retrait des additifs antibiotiques .....	46
2.2.3.3) Solutions alternatives envisagées .....	47

2.3) Conclusion .....	48
3) Effets indésirables de l'utilisation des antibiotiques en élevage bovin .....	49
3.1) Conséquences sur l'animal : accidents et échec de l'antibiothérapie .....	49
3.2) Conséquences sur la flore commensale .....	50
3.2.1) Définition et origine de la résistance .....	51
3.2.1.1) Définition .....	51
3.2.1.2) Origine de la résistance .....	52
3.2.2) Mécanismes de résistance .....	52
3.2.3) Eléments et mécanismes du transfert de résistance bactérienne .....	54
3.2.4) Liens entre l'utilisation des antibiotiques en élevage et l'antibiorésistance, points critiques de l'utilisation en élevage .....	55
3.3) Conséquences sur l'environnement .....	58
3.4) Conséquences sur l'Homme .....	59
3.4.1) Conséquences sur la flore digestive humaine .....	59
3.4.2) Le passage de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme .....	59
3.4.2.1) Comparaison des antibiotiques consommés chez l'Homme et l'animal, réseau de surveillance de l'antibiorésistance en médecine humaine .....	60
3.4.2.2) L'utilisation des antibiotiques en élevage représente-t-elle un danger pour la santé humaine ? .....	63
3.5) Conclusion .....	65
4) La lutte contre l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques .....	66
4.1) Elaboration de guides de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques .....	66
4.2) Surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des bovins .....	68
4.2.1) Réseaux de surveillance en France .....	68
4.2.1.1) Le réseau de surveillance de l'antibiorésistance des principales bactéries pathogènes chez les bovins en France : le RESAPATH .....	68
4.2.1.2) Le réseau de surveillance des bactéries zoonotiques : exemple du RESSAB .....	75
4.2.1.3) Le réseau de surveillance des bactéries commensales .....	75
4.2.2) Les réseaux de surveillance en Europe .....	76
4.2.2.1) Etat des lieux de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Europe (1999) .....	76
4.2.2.2) Etude particulière du système danois .....	78
4.2.3) Vers une harmonisation Européenne de la surveillance de l'antibiorésistance : .....	79
4.3) Limitation de la consommation d'antibiotiques .....	81
4.3.1) Amélioration des conditions d'élevage .....	81
4.3.1.1) Contribution de la conduite d'élevage au développement des entérites néo-natales .....	81
4.3.1.2) Contribution de la conduite d'élevage au développement des maladies respiratoires .....	83
4.3.1.3) Contribution de la conduite d'élevage au développement des mammites .....	84
4.3.1.4) Contribution de la conduite d'élevage au développement des omphalites .....	85
4.3.1.5) Contribution de la conduite d'élevage au développement des infections podales .....	85
4.3.2) Autres moyens de limiter la consommation d'antibiotiques en élevage .....	86
4.3.2.1) Autres mesures préventives à mettre en œuvre .....	86

4.3.2.2) La philosophie de l'agriculture biologique .....	87
4.4) La recherche de nouvelles molécules antibiotiques .....	87
4.5) Conclusion .....	89
Conclusion .....	89
II Enquête en Anjou .....	91
1) Matériel et méthode .....	91
1.1) Choix de la structure d'accueil .....	91
1.2) Détermination de l'échantillon .....	91
1.3) Elaboration du questionnaire .....	92
1.3.1) Choix du type de questionnaire et élaboration des questions .....	92
1.3.2) Préparation du questionnaire .....	92
1.3.3) Analyse des données .....	93
2) Résultats .....	93
2.1) Taille finale de l'échantillon, répartition des élevages interrogés dans le département .....	93
2.1.1) Taille finale de l'échantillon .....	93
2.1.2) Répartition des élevages au sein du département .....	94
2.2) Caractéristiques des élevages et de leurs exploitants .....	95
2.2.1) Typologie d'élevage .....	95
2.2.2) Structure des exploitations .....	96
2.2.3) Adhésion à une charte de bonnes pratiques .....	97
2.2.4) Autres responsabilités assumées par les éleveurs .....	97
2.2.5) Niveau scolaire des exploitants .....	97
2.2.6) Ancienneté dans l'exploitation .....	98
2.2.7) Lien de parenté avec d'autres éleveurs, formations complémentaires suivies .....	99
2.2.8) Conclusion .....	99
2.3) Typologie de l'exploitation .....	99
2.3.1) Caractéristiques générales .....	99
2.3.2) Nombre de bovins par exploitation .....	100
2.3.3) Production par vache/ âge de vente des animaux à l'engrais .....	101
2.3.4) Autres espèces animales élevées sur l'exploitation .....	101
2.3.5) Conclusion .....	102
2.4) Aspects vétérinaires .....	102
2.4.1) Vétérinaire traitant, vétérinaire sanitaire .....	102
2.4.2) Registre d'élevage .....	102
2.4.3) Présentation au vétérinaire, remplissage des actes, conservation des ordonnances .....	102
2.4.4) Adhésion au Groupement de Défense Sanitaire .....	103
2.5) Aspects à la prescription antibiotique .....	103
2.5.1) Demande de conseil au vétérinaire .....	103
2.5.2) Estimation du poids .....	103
2.5.3) Mode d'estimation du poids .....	104
2.5.4) Etude des comportements à risque .....	104
2.5.4.1) Durée du traitement antibiotique .....	104
2.5.4.2) Posologie .....	105
2.5.4.3) Suivi de la fréquence d'administration .....	105
2.5.4.4) Croisement des réponses obtenues pour les divers comportements à risque .....	105
2.5.4.5) Précision réelle obtenue .....	107

2.5.5) Critère d'arrêt du traitement antibiotique .....	108
2.5.6) Première attitude face à un veau ou une vache .....	108
2.5.7) Conclusion .....	109
2.6) Niveau sanitaire .....	109
2.6.1) Entérite néo-natale .....	109
2.6.2) Pathologie respiratoire .....	110
2.6.3) Mammites .....	111
2.6.4) Omphalite .....	113
2.6.5) Pathologie podale .....	114
2.6.6) Niveau sanitaire global .....	114
2.6.7) Conclusion .....	114
2.7) Mesures curatives de première intention .....	115
2.7.1) Traitements de première intention lors d'entérite néo-natale .....	115
2.7.1.1) Eléments de traitement .....	115
2.7.1.2) Combinaisons de traitements .....	117
2.7.1.3) Délai avant prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec .....	119
2.7.1.4) Conclusion .....	121
2.7.2) Traitements de première intention en cas de maladie respiratoire .....	121
2.7.2.1) Eléments de traitement .....	121
2.7.2.2) Combinaisons de traitements .....	122
2.7.2.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec .....	124
2.7.2.4) Conclusion .....	124
2.7.3) Traitement de première intention lors de mammite .....	125
2.7.3.1) Eléments de traitement .....	125
2.7.3.2) Combinaison de traitements.....	126
2.7.3.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec .....	127
2.7.3.4) Conclusion .....	128
2.7.4) Traitements de première intention des omphalites .....	128
2.7.4.1) Eléments de traitement .....	128
2.7.4.2) Combinaisons de traitements .....	129
2.7.4.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec .....	131
2.7.4.4) Conclusion .....	132
2.7.5) Traitements de première intention en cas de pathologie podale .....	132
2.7.5.1) Eléments de traitement .....	132
2.7.5.2) Combinaisons de traitements .....	133
2.7.5.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec .....	134
2.7.5.4) Conclusion .....	134
2.7.6) Conclusion .....	135
2.8) Mesures préventives, métaphylaxie .....	136
2.8.1) Mesures préventives .....	136
2.8.1.1) Mesures préventives des entérites néo-natales .....	136
2.8.1.2) Mesures préventives des problèmes respiratoires .....	137
2.8.1.3) Mesures préventives des mammites .....	137
2.8.1.4) Mesures préventives des omphalites .....	138
2.8.1.5) Mesures préventives de la pathologie podale .....	138

2.8.1.6) Conclusion .....	138
2.8.2) Métaphylaxie .....	138
2.9) Conclusion .....	139
3) Discussion .....	139
3.1) Critique de l'échantillon .....	139
3.1.1) Caractéristiques des élevages .....	139
3.1.1.1) Typologie d'élevage .....	139
3.1.1.2) Caractéristiques générales des exploitations .....	140
3.1.2) Précision réelle obtenue .....	140
3.2) Analyse des résultats .....	140
3.2.1) Structure des exploitations .....	140
3.2.2) Aspects vétérinaires .....	142
3.2.2.1) Vétérinaire traitant, vétérinaire sanitaire .....	142
3.2.2.2) Registre d'élevage .....	142
3.2.2.3) Présentation au vétérinaire, renseignement des actes, conservation des ordonnances .....	143
3.2.3) Aspects relatifs à la prescription antibiotique .....	143
3.2.3.1) Demande de conseil au vétérinaire .....	143
3.2.3.2) Estimation du poids .....	144
3.2.3.3) Etude des comportements à risque .....	144
3.2.3.4) Critère d'arrêt du traitement antibiotique .....	144
3.2.4) Niveau sanitaire .....	145
3.2.4.1) Entérites néo-natales .....	145
3.2.4.2) Pathologie respiratoire .....	145
3.2.4.3) Mammites .....	145
3.2.4.4) Omphalites .....	145
3.2.4.5) Pathologie podale.....	146
3.2.4.6) Conclusion .....	146
3.2.5) Comparaison des familles antibiotiques utilisées en élevage et de celles préconisées par affection, pertinence des combinaisons de traitement .....	146
3.2.5.2.1) Entérites néo-natales .....	146
3.2.5.2.2) Maladies respiratoires .....	147
3.2.5.2.3) Mammites .....	148
3.2.5.2.4) Omphalites .....	149
Conclusion .....	150
Conclusion .....	151
Bibliographie.....	153
Annexes.....	161
Annexe 1 : tableaux issus du rapport de l'ANMV (2003) .....	163
Annexe 2 : tableaux des figures (partie I : Bibliographie) .....	165
Annexe 3 : mécanismes de résistances aux principales familles antibiotiques employées en médecine vétérinaire.....	167
Annexe 4 : lettre aux éleveurs .....	171
Annexe 5 : questionnaire d'enquête .....	173
Annexe 6 : tableaux des figures (partie II).....	179
Annexe 7 : tableaux complémentaires .....	191
Annexe 8 : tableaux des traitements préventifs et curatifs.....	201



# INDEX DES ABREVIATIONS

AB: antibiotique.  
ADN : Acide Désoxyribonucléique.  
AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.  
AIEMV : Agence Internationale d’Evaluation du Médicament Vétérinaire  
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.  
ANMV: Agence Nationale du Médicament Vétérinaire.  
Anti-infl: anti-inflammatoire.  
Anti-hist : anti-histaminique.  
ATU : Autorisation Temporaire d’Utilisation ;  
ATVAP : Autorisation Temporaire de Vente Aux Professionnels.  
BAA : Brevet d’Apprentissage Agricole  
BEPA : Brevet d’Enseignement Professionnel Agricole.  
BPA : Brevet Professionnel Agricole.  
BPRA : Brevet Professionnel de Responsable d’exploitation Agricole.  
BPIE : Bronchopneumonie Infectieuse Enzootique.  
BTA : Brevet de Technicien Agricole.  
BTSA : Brevet de Technicien Supérieur Agricole.  
BTSacse : Brevet de Technicien Supérieur « Analyse et Conduite des Systèmes d’Exploitation.  
CADEIA : centre d’insémination artificielle du Maine-et-Loire.  
CAPA : Certificat d’Aptitude Professionnelle Agricole.  
CA-SFM : Comité pour L’antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.  
CCTAR : Certificat de Capacité Technique Agricole Rurale.  
CETA : Centre d’Etudes Techniques Agricoles.  
CMB : Concentration Minimale Bactéricide.  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.  
COMISA: World Federation of the Animal Health Industry.  
CSP : Code de la Santé Publique.  
CUMA : Coopérative d’Utilisation de Matériel Agricole.  
CVMP : Comité Permanent des Médicaments Vétérinaires.  
DANMAP: Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme.  
DDD : Defined Daily Dose.  
DGAI: Direction Générale de l’Alimentation.  
DJA: Dose Journalière Acceptable.  
DMA : Agence Danoise du Médicament.  
EARL : Exploitation Agricole à Responsabilité Limitée.  
EARSS : European Antimicrobial Resistance Surveillance System.  
EMA : Agence Européenne pour l’Evaluation du Médicament.  
ENN: Entérite Néo-Natale.  
EPI : Etude Prévisionnelle d’Installation.  
ESAC: European Surveillance of Antibiotic Consumption.  
ERV : Entérocoques résistants à la Vancomycine.  
*E.coli* : *Escherichia coli*.  
FAIR : Commission des Communautés Européennes, l’Agriculture et la Pêche.

FDSEA : Fédération Départementale des Syndicats d'Exploitants Agricoles.  
FEDESA : FEDération Européenne de la Santé Animale.  
FVE: Federation of Veterinarians of Europe.  
GAEC : Groupement Agricole d'Exploitation en Commun.  
GDS : Groupement de Défense Sanitaire.  
GMQ : Gain Moyen Quotidien.  
IC : Indice de Consommation.  
Inj: injectable.  
IFAH: International Federation of Animal Health.  
LMR : Limite Maximale de Résidus.  
LNMV : Laboratoire National des Médicaments Vétérinaires.  
MSA : Mutuelle Sociale Agricole.  
Nb: nombre.  
OIE : Office National des Epizooties.  
OGM : Organismes Génétiquement Modifiés.  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.  
ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques.  
PSE : Plan Sanitaire d'Elevage.  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.  
RESAPATH : REseau de Surveillance de l'Antibiorésistance des bactéries PATHogènes des Bovins.  
RESSAB : Reseau d'EpidémioSurveillance des Salmonelloses Bovines.  
RUMA: Responsible Use of Medicines in Agricultural Alliance.  
SARM : Staphylocoque doré résistant à la méthicilline.  
SAU : Surface Agricole Utile.  
SCEA : Société Civile d'Exploitation Agricole.  
SCOP : Surface en Céréales et Oléo-Protéagineux.  
SIMV: Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire  
SNGTV : Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires.  
STH : Surface Toujours en Herbe.  
TIA : Toxi-Infections Alimentaires.  
UTH : Unité de Travail Humaine.  
VICH : Veterinary International Cooperation on Harmonization of technical requirements for registration of veterinary medicinal products.  
WVA : World Veterinary Association.



# INTRODUCTION

L'Homme a domestiqué les ancêtres des bovins actuels il y a plus de 8000 ans. Il a su tirer partie de ces animaux dont les femelles produisaient du lait et dont il pouvait consommer la viande. Avec le développement de l'agriculture, les bovins sont devenus des animaux de travail, les bœufs servant entre autres au labour. Des siècles durant, la possession d'une vache a garanti la survie des populations les plus pauvres.

Jusqu'à il y a quelques décennies, le paysage agricole français était constitué de nombreux petits élevages. Aujourd'hui, on observe une diminution constante du nombre de cheptels bovins. En parallèle, la concentration d'animaux par élevage ne cesse d'augmenter. Ce renversement de situation a été permis par l'introduction en thérapeutique de molécules révolutionnaires : les antibiotiques.

Jusqu'au début du 20<sup>ème</sup> siècle, les médecins comme les vétérinaires disposent de peu de moyens pour traiter leurs malades. La découverte des propriétés antibactériennes de la pénicilline ouvre de nouveaux horizons. Les scientifiques concentrent alors leurs recherches sur la découverte et la synthèse de molécules actives contre les bactéries. A l'heure actuelle, on distingue donc :

- les antibiotiques, tels que les définit WAKSMAN en 1944 (cité par 24): « substances chimiques produites par des micro-organismes qui, à faible concentration, ont le pouvoir d'inhiber la croissance et même de détruire des bactéries ou d'autres micro-organismes »,
- les anti-bactériens de synthèse, qui ont les mêmes propriétés que les antibiotiques, mais sont fabriqués par génie chimique.

Le langage courant confond souvent ces deux familles de composés, les réunissant sous le terme général d' « antibiotiques ». C'est ainsi que nous les désignerons dans la suite de notre exposé.

L'utilisation des antibiotiques en élevage, d'abord limitée par son coût, se développe au début des années 50 avec la diversification des familles de molécules anti-infectieuses. Pendant de nombreuses années, les antibactériens employés sont exclusivement les mêmes que ceux utilisés chez l'Homme, commercialisés chez l'animal avec un décalage d'une dizaine d'années. Ce n'est qu'en 1965, avec le développement de la famille des aminoglycosides que certaines molécules sont spécifiquement dédiées aux animaux.

Concomitamment à la commercialisation des premiers antibiotiques, les premières résistances bactériennes à ces derniers se développent rapidement, à l'origine d'échecs thérapeutiques. Cette situation est d'autant plus préoccupante aujourd'hui que, depuis 1987, aucune nouvelle famille de molécules anti-infectieuses n'a été découverte, à l'exception notable d'une nouvelle molécule, au cours de l'année 2006. Même si la législation gouvernant la commercialisation des médicaments à usage vétérinaire, notamment les antibiotiques, est très stricte, l'administration d'antibactériens à des animaux dont la viande ou le lait entrent ensuite dans le circuit de la consommation humaine est considérée comme un facteur de

risque de plusieurs problèmes (persistance de résidus antibiotiques à dose toxique, action des résidus sur la flore digestive humaine), dont la sélection de bactéries résistantes pathogènes pour l'Homme. Il n'existe que des présomptions de la transmission de résistances bactériennes par consommation de denrées animales provenant d'animaux traités par des antibiotiques, mais le principe de précaution prévalant au sein de l'Union Européenne, les promoteurs de croissance antibactériens étant présumés jouer un rôle dans la sélection de résistance, et certains pays d'Europe du Nord (Suède, Danemark) les ayant déjà retirés de la nutrition animale, la France a interdit l'utilisation de tous les additifs antibiotiques dans l'alimentation des animaux d'élevage le 1<sup>er</sup> janvier 2006.

C'est dans ce contexte que j'ai choisi de mener une enquête concernant les modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin, aujourd'hui encore assez mal connues. L'objectif de celle-ci était de dresser un portrait de l'élevage d'aujourd'hui, et de mettre en évidence le comportement des éleveurs vis-à-vis de la maladie animale et de la prescription antibiotique.

Dans la première partie de notre exposé, après un bref rappel historique, nous verrons la place qu'occupent les antibiotiques sur le marché du médicament vétérinaire, les modalités de leur utilisation en élevage, et les conséquences indésirables de leur emploi. Enfin, nous aborderons les divers aspects de la lutte contre l'émergence de la résistance. Dans la seconde partie, nous présenterons les résultats de l'enquête menée auprès des éleveurs angevins : nous détaillerons les modalités d'échantillonnage et d'élaboration du questionnaire, puis les réponses obtenues aux différents items. En particulier, nous dresserons le portrait des élevages enquêtés et des éleveurs rencontrés, nous aborderons quelques généralités sur le rapport aux aspects vétérinaires et à la prescription antibiotique avant d'étudier les divers comportements à risque quantifiables vis-à-vis de ces derniers : non estimation du poids, non suivi de la durée, de la posologie et de la fréquence d'administration du traitement. Nous évaluerons le niveau sanitaire des élevages et verrons les mesures préventives et curatives de première intention mises en œuvre par les éleveurs face aux cinq dominantes pathologiques de l'élevage bovin que sont les entérites néo-natales, les maladies respiratoires, les mammites, les omphalites et les infections du pied. Dans la dernière partie, nous critiquerons l'échantillon au vu des différents éléments comparables à ceux de la population totale, nous reprendrons les résultats obtenus grâce à l'enquête et les comparerons à la littérature.

# I/ Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin : acquis et contexte :

Les modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin sont très bien codifiées : le praticien de terrain peut y avoir recours pour prévenir ou guérir une infection bactérienne clairement identifiée. Néanmoins, il doit respecter une réglementation très stricte, liée notamment à la mise en évidence de la sélection de bactéries résistantes suite à l'administration d'antibiotiques à des animaux. La présomption d'un danger éventuel pour l'Homme est à l'origine des évolutions de cette réglementation, et de la mise en place de méthodes de lutte pour prévenir la diffusion des résistances existantes, et l'émergence de nouvelles. Dans un premier temps, nous reviendrons sur la découverte des premières molécules antibiotiques et leur place dans sur le marché actuel du Médicament Vétérinaire.

## 1) Rappel historique et situation actuelle:

### 1.1) Rappel historique et notions générales :

#### 1.1.1) Rappel historique :

Dans l'Antiquité, et jusqu'au Moyen-Âge, la maladie est considérée comme un phénomène spontané, due uniquement à un déséquilibre humoral dans le corps, qui est alors décrit comme l'alliance des quatre éléments : l'eau, l'air, le feu et la terre (48). Elle est alors le symbole d'un châtement divin, et les thérapeutiques utilisées pour la vaincre font largement appel à la superstition et aux prières. Néanmoins, alors même que la notion d'agent infectieux est encore inconnue, certains peuples antiques, comme les Chinois ou les Egyptiens, utilisent déjà des moisissures du genre *Penicillium* pour traiter certaines infections, notamment cutanées (51, 79).

Au 16<sup>ème</sup> siècle, Paracelse se dresse contre la notion de génération spontanée, allant par ses discours à l'encontre de l'avis de tous ses confrères (48). Même si ses opinions sont loin de faire l'unanimité, le concept de l'existence de germes transmissibles invisibles à l'œil nu est à l'origine de la mise en place des premières mesures sanitaires lors des épidémies, comme la crémation des morts de peste, ou l'isolement des malades atteints de tuberculose (51). Néanmoins, c'est la thèse de la génération spontanée qui reste prédominante jusqu'au 18<sup>ème</sup> siècle et l'invention du microscope, où le moine Spallanzani entreprend des travaux pour la réfuter, et est le premier à étudier les conditions de développement des bactéries (39).

Au cours du 19<sup>ème</sup> siècle, les observations de microbes se multiplient, et diverses découvertes fondamentales sont faites : citons par exemple Semmelweis, médecin obstétricien Hongrois qui fit baisser de façon spectaculaire le taux de mortalité en couches dans l'hôpital où il travaillait en exigeant du personnel qu'il se lave les mains à l'eau de javel entre chaque patiente. En contrepartie, d'autres passent relativement inaperçues, comme la découverte des agents infectieux responsables de diverses maladies telles que la syphilis ou la variole, par Bassi, ainsi que la preuve de leur contagiosité, fut totalement ignorée par le monde scientifique (71).

La première preuve d'un antagonisme entre certains être vivants, décrit pour la première fois en 1823, est apportée par Pasteur et Joubert en 1877 : ils démontrent en effet que *Bacillus brevis* atténue la virulence du bacille du charbon. D'autres exemples suivent,

aboutissant en 1889 à la notion d' « antibiose », créée par Vuillemin, par opposition à celle de « symbiose ». A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, Ernest Duchesne démontre à l'occasion de sa thèse de doctorat en médecine que l'inoculation de cultures de *Penicillium glaucum* protège les cobayes de la virulence d'une dose létale de bactéries pathogènes. Il envisage alors une utilisation à but thérapeutique des propriétés antimicrobiennes de certaines moisissures, mais ses résultats ne sont pas publiés, et il ne peut poursuivre ses travaux. Deux ans après, la première enzyme protéolytique d'activité antibiotique, la pyocyanase, est découverte. Produite par *Pseudomonas aeruginosa*, elle est notamment active sur le vibron cholérique et le bacille de la diphtérie. En 1922, Alexander Fleming découvre dans les sécrétions nasales et les larmes une substance d'activité analogue à celle de la pyocyanase, qu'il nomme lysozyme, mais cette protéine est inactive sur le plupart des pathogènes pour l'Homme. Néanmoins, cette découverte va permettre celle, 6 ans plus tard, de la pénicilline (cité par 72).

A l'été 1928, Fleming travaille sur la grippe et le rhume, et a placé des souches de Staphylocoques dans des boîtes de Pétri. A son retour de vacances, il observe que ses géloses ont été contaminées par des spores de champignons provenant d'un laboratoire voisin, mais surtout que ces moisissures, souches de *Penicillium notatum*, inhibent la croissance des colonies de Staphylocoques poussant à leur périphérie (cité par 72). Ceci permet d'élucider le mécanisme de l'antagonisme entre micro-organismes, qui résulte de l'action de substances chimiques particulières - ici, la pénicilline - produites par certains d'entre eux. Mais la pénicilline est une molécule difficile à isoler et à purifier, donc les recherches ne sont pas poussées plus avant (cité par 51). En parallèle, les premiers sulfamides sont découverts au début des années 30, révolutionnant la thérapeutique des pneumonies, puis les sulfones, actifs contre la lèpre. Ce sont les premiers antibactériens de synthèse, mais ils sont inactifs contre de nombreux germes. En 1939, Avery découvre la tyrothricine, mélange de trois antibiotiques, qui est le premier antibiotique déclaré comme substance thérapeutique. Trop toxique, elle ne peut être utilisée par voie générale, mais reste exploitée en application cutanée (cité par 72). Ce n'est qu'en 1940 qu'ont lieu les premières expérimentations en vue d'une utilisation thérapeutique de la pénicilline: Florey et Chain reprennent les résultats de Fleming, parviennent à isoler un sel sodique de la pénicilline, et réalisent des essais sur diverses espèces animales pour en tester l'innocuité et mettre en évidence ses vertus thérapeutiques. Ils s'associent peu après avec un industriel américain, Pfizer, et la pénicilline est finalement produite en grande quantité dès 1943.

Grâce à la promotion faite par le gouvernement américain, la pénicilline est largement utilisée sur les fronts de la seconde guerre mondiale, mais la molécule originelle présente certains inconvénients (utilisation possible uniquement par voie injectable) et lacunes (spectre étroit limité en majorité aux bactéries Gram positif). La détermination de sa structure ouvre les portes à des modifications, ce qui donne naissance aux antibiotiques de semi-synthèse (cité par 51). Dans le même temps, de grandes recherches sont menées pour trouver plus de micro-organismes et de champignons aux propriétés anti-bactériennes. Les dates de découverte de quelques molécules sont rappelées dans le tableau 1.

**Tableau 1** : Date de découverte de quelques molécules antibiotiques (51)

Micro-organisme	Famille	Molécule	Date de découverte
<i>Penicillium</i>	Pénicillines	Pénicilline	1929
<i>Streptomyces</i>	Aminoglycosides	Streptomycine	1944
		Néomycine	1949
		Kanamycine	1957
		Tobramycine	1967
		Amikacine	1975
	Tétracyclines	Chlortétracycline	1948
		Oxytétracycline	1949
	Quinolones	Acide nalidixique	1962
<i>Cephalosporum</i>	Phénicolés	Chloramphénicol	1946
	Macrolides	Erythromycine	1952
	Céphalosporines	Céphalotine	1954

Les antibiotiques peuvent donc être d'origine naturelle, semi-synthétiques ou produits en totalité par génie chimique. Actuellement, les principaux composés antibactériens employés en médecine vétérinaire sont issus de bactéries actinomycétales du genre *Streptomyces*, de champignons ou de bacilles. Les composés les plus récents ont été produits par semi-synthèse (24).

### 1.1.2) Notions générales sur les antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : leur origine (biosynthétisés par des champignons, des bacilles ou des *Streptomyces*, issus du génie chimique), leur structure chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques) ou leur activité (antibactériens, antifongiques, antimétaboliques) (24). Nous nous intéresserons ici uniquement aux antibiotiques à activité antibactérienne.

La première caractéristique d'un antibiotique est son spectre d'activité, c'est-à-dire l'ensemble des espèces bactériennes qui lui sont sensibles. Lorsque le spectre d'activité est limité à un certain nombre d'espèces bactériennes, il est dit « étroit », tandis qu'un antibiotique actif sur de nombreuses bactéries est dit à spectre large. Enfin, une bactérie insensible à un antibiotique est définie comme résistante (73). Pour évaluer l'activité antibactérienne d'un antibiotique, il faut déterminer sa Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) par dilution ou diffusion en gélose, cette dernière méthode étant mise en œuvre lors de la réalisation d'un antibiogramme. Il s'agit d'observer la croissance de différentes souches bactériennes mises en contact en milieu liquide ou gélosé avec différentes concentrations de l'antibiotique : pour des faibles teneurs en antibactérien, la croissance des micro-organismes reste normale, alors qu'elle est inhibée pour de plus fortes concentrations. La CMI est la première concentration en antimicrobien inhibant la croissance bactérienne de façon visible. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'antibiotique permettent de prédire son devenir dans l'organisme après administration, et en particulier sa zone de concentration. La pharmacocinétique et la CMI permettent donc, selon la valeur de cette dernière par rapport à la concentration humorale obtenue lors d'un traitement à posologie moyenne, de classer schématiquement les bactéries en « résistante », « intermédiaire » ou « sensible » (24).

L'étude de la courbe d'inhibition de la croissance bactérienne par un antibiotique permet de définir deux zones : les zones de bactériostase et de bactéricidie. Lors de bactériostase, la concentration en antibiotique limite la croissance bactérienne mais le nombre

de bactéries issues de la multiplication dépasse celui de micro-organismes tués par l'antibactérien : les antibiotiques agissant par stabilisation de la population bactérienne sont dits bactériostatiques. Lors de bactéricidie, la population bactérienne diminue car la teneur en antibactérien entraîne la mort de plus de bactéries que la multiplication n'en produit. Pour les antibiotiques agissant par diminution de la taille de la population bactérienne (antibiotiques bactéricides), on peut définir une Concentration Minimale Bactéricide (CMB) qui correspond à la concentration pour laquelle moins d'une bactérie sur mille survit après 18 heures de contact avec l'antibactérien. Enfin, l'efficacité des bactéricides peut dépendre de deux facteurs : le pic sérique de l'antibiotique (antibactériens concentration dépendants) ou la durée pendant laquelle la concentration bactéricide est maintenue dans le sérum (antimicrobiens temps dépendants). Les antibiotiques bactériostatiques sont considérés comme temps dépendants (24).

En dessous de la CMI, les antibiotiques peuvent encore avoir des effets antibactériens. Ceux-ci peuvent s'exercer sur les bactéries (modifications morphologiques, structurales ou fonctionnelles) ou sur l'animal traité (interactions avec son système immunitaire). Ils se produisent à l'arrêt du traitement antibiotique, ou lorsque l'intervalle entre deux administrations est trop long. Ceci participe à l'activité antimicrobienne par la modification de la virulence des bactéries. De la même façon, après l'arrêt d'un traitement et la disparition complète de certains antibiotiques de l'organisme, on observe un temps de latence avant la reprise de la croissance bactérienne. Ce phénomène, qui peut être assimilé à un effet bactériostatique est nommé l'effet post-antibiotique (EPA), et résulte d'une action directe sur la colonie bactérienne (73).

Une troisième caractéristique des antibactériens est leur mécanisme d'action sur les bactéries. Ils peuvent agir selon 4 grands mécanismes :

- Inhibition de la formation de la paroi bactérienne lors de la multiplication cellulaire,
- Désorganisation de la structure de la membrane cellulaire de la bactérie,
- Blocage de la synthèse biologique des protéines dans les ribosomes,
- Blocage de la biosynthèse protéique par entrave à la réplication de l'ADN bactérien.

De manière générale, les antibiotiques agissent de manière très spécifique, ce qui explique leur faible toxicité pour l'animal traité (24).

Enfin, dans certains cas, il peut être intéressant d'associer plusieurs antibiotiques : pour élargir le spectre d'activité (cas des infections à germes multiples par exemple), bénéficier d'un effet synergique, ou encore diminuer les risques de sélectionner une souche bactérienne résistante (24). Chaque molécule est alors administrée à la posologie préconisée lors d'utilisation individuelle (27). Néanmoins, il faut respecter certaines règles, car toutes les associations ne sont pas bénéfiques : en effet, elles peuvent être simplement additives (cas de l'association de certains bactériostatiques), indifférentes, voire antagonistes (cas de l'association de certains bactéricides avec des bactériostatiques), ce qui annule les effets thérapeutiques des molécules utilisées (24). L'association implique également le risque d'ajouter des toxicités propres, d'augmenter la sensibilisation de l'organisme et surtout de créer un vide bactériologique par attaque des bactéries commensales de l'animal, favorisant l'installation de colonies bactériennes résistantes à ces antimicrobiens (27). Pour toutes ces raisons, associer plus de deux antibiotiques n'est pas conseillé (24).

Les tableaux 2 et 3 présentent les caractéristiques des principales familles antibiotiques utilisées en buiatrie.

**Tableau 2** : Classification des principales molécules antibiotiques utilisées en buiatrie (d'après 24, 26, 43, 52)

Famille	Sous-famille	Origine	Molécule(s)
Bêta-Lactamines	Pénicillines	Naturelle	Pénicilline G
		Semi-Synthétique	Oxacilline et Cloxacilline (groupe M) Ampicilline et amoxicilline (groupe A)
	Céphalosporines	Naturelle ou Semi-synthétique	Céfalotine, Cefalexine (1 <sup>ère</sup> génération)
			Céfalonium (2 <sup>ème</sup> génération)
			Céfopérazone, Ceftiofur (3 <sup>ème</sup> génération)
			Cefquinome (4 <sup>ème</sup> génération)
Polypeptides		Naturelle	Colistine Bacitracine
Aminosides		Naturelle ou semi-synthétique	Streptomycine, kanamycine, apramycine, gentamicine, éomycine... Spectinomycine
Macrolides		Naturelle ou semi-synthétique	Erythromycine, spiramycine, tylosine, tilmicosine
Tétracyclines		Naturelle ou semi-synthétique	Oxytétracycline, chlortétracycline
Phénicolés		Semi-synthétique	Florfénicol
Apparentés aux macrolides	Lincosamides	Naturelle	Lincomycine, clindamycine
Sulfamides		Synthétique	Sulfaguanidine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine...
Quinolones		Synthétique	Acides nalidixique et oxolinique (1 <sup>ère</sup> génération)
			Fluméquine (2 <sup>ème</sup> génération)
			Enro-, dano-, marbo-, difloxacine (3 <sup>ème</sup> génération)

De nombreuses familles antibiotiques sont utilisables en élevage bovin. Parmi elle on compte des molécules anciennes, comme les pénicillines, mais aussi des molécules beaucoup plus récentes, comme les fluoroquinolones. La majorité de ces molécules sont d'origine synthétique.

**Tableau 3** : Propriétés antibactériennes et indications principales des antibiotiques utilisés en buiatrie (d'après 24, 26, 43, 52):

Famille ou molécule(s)	Activité	Mécanisme d'action (cible)	Spectre d'activité	Principales indications
Pénicilline G	Bactéricide	Inhibition de la synthèse de la paroi	Étroit (Gram +), étendu aux Gram - pour les plus récentes	Infections générales, septicémies Infections respiratoires, urinaires, mammaires, cutanées, ostéoarticulaires
Pénicillines groupe M				
Pénicillines groupe A				
Céphalosporines			Large	Infections respiratoires, digestives, génito-urinaires, mammaires, articulaires
Colistine	Bactéricide	Perturbation de la membrane plasmique	Entérobactéries	Entérotoxémie, infections digestive et mammaire
Bacitracine		Inhibition de la synthèse de la paroi	Cocci Gram + et -, bacilles Gram +, spirochète	Infections cutanées
Aminosides sauf spectinomycine	Bactéricide	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Étroit (Gram – et streptocoques) sauf gentamicine	Infections générales (urologiques)
Spectinomycine	Bactériostatique			Infections gastro-intestinales
Macrolides	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Gram + +++, quelques entérobactéries	BPIE, infections mammaires
Tétracyclines	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Large	Infections générales, mammites
Florfénicol	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Large	Infections respiratoires
Lincosamides	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Cocci et bacilles Gram +, mycoplasmes, anaérobies	Infections mammaires
Sulfamides	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ADN)	Large	Mammites, panaris interdigité
Quinolones (1ère génération)	Bactéricide	Inhibition de la synthèse protéique (ADN)	Étroit (Gram +), étendu aux	Infections du tractus urinaire, intestinales
Quinolones (2ème et 3 <sup>ème</sup> génération)			Gram - selon la génération	Entérites, mammites colibacillaires, avortements salmonelliques...



La majorité des antibiotiques autorisés en élevage bovin agissent par inhibition de la synthèse protéique, en agissant sur l'ADN ou les ribosomes. Lorsqu'une famille est développée, comme dans le cas de pénicillines ou des céphalosporines, le spectre d'activité s'élargit au fur et à mesure des générations. Le tableau 4 présente les associations possibles entre familles antibiotiques utilisées en buiatrie.

**Tableau 4** : Association possibles de différentes familles antibiotiques utilisées en buiatrie (d'après 24, 26, 43) :

Famille	Associations possibles	Associations synergiques	Associations à éviter
Tétracyclines	Phénicolés, macrolides, sulfamides		Pénicillines, céphalosporines, quinolones (?)
Phénicolés	Bactériostatiques, aminosides, polypeptides		Pénicillines, céphalosporines, macrolides, fluoroquinolones, tétracyclines
Macrolides	Bactériostatiques, aminosides, polypeptides		Pénicillines, céphalosporines, Phénicolés
Lincosamides	Idem macrolides		Idem macrolides
Sulfamides	Presque tous	Triméthoprime	
Diaminopyrimidines		Sulfamides	Tous les autres
Pénicillines	Aminosides, polypeptides, quinolones	Aminosides, quinolones	Bactériostatiques
Céphalosporines	Idem pénicillines		Idem pénicillines
Aminosides	Bactériostatiques, bactéricides	Pénicillines, lincosamides	Tétracyclines, phénicolés, polypeptides
Polypeptides (sauf bacitracine)	Bactériostatiques, bactéricides		Aminosides
Quinolones	Bactériostatiques, bactéricides	Bêta-lactamines	Phénicolés, tétracyclines (?)

Les associations antibiotiques synergiques sont assez rares par rapport aux associations antagonistes. Les associations simplement additives ou indifférentes sont nombreuses. Il est à noter que de nombreuses spécialités antibiotiques disponibles associent déjà plusieurs molécules antibiotiques de familles différentes. Nous pouvons citer à titre d'exemple l'INTRAMICINE ND, association de pénicilline G et de dihydrostreptomycine ou le COLAMPI ND (ampicilline+colistine).

Un antibiotique est donc caractérisé par son spectre d'activité, son impact sur la population bactérienne et son mécanisme d'action sur les bactéries. Toutes ces caractéristiques conditionnent les indications de leur utilisation et les possibilités d'association des différentes molécules. De nombreuses spécialités utilisées en buiatrie font par ailleurs appel à ces propriétés associatives, élargissant ainsi le spectre d'activité. Le point suivant expose la place des antibiotiques sur le marché du médicament vétérinaire.

## 1.2) Les antibiotiques dans le marché du médicament vétérinaire:

### 1.2.1) : Le marché du médicament vétérinaire, un marché dynamique :

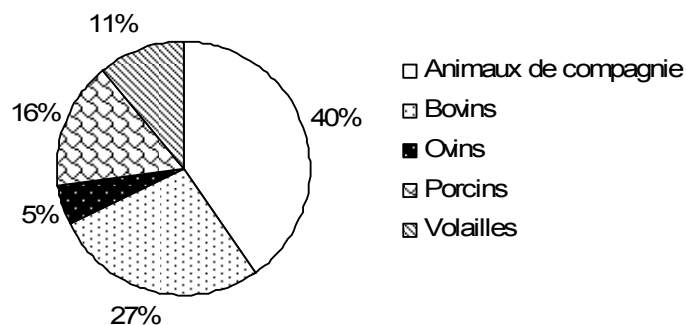
Le marché mondial du médicament vétérinaire connaît une croissance régulière de son chiffre d'affaires : de 11030 millions de dollars en 2000, il est passé à 13700 millions en 2004. L'Amérique du nord et l'Europe de l'ouest représentent à elles seules 65 % de ce marché, avec respectivement 34 et 31% de ses parts (38).

Le marché français du médicament vétérinaire, quant à lui, connaît en 2005 une faible reprise de croissance de son chiffre d'affaires (2,51% contre 2,05% en 2004 mais 3,34% en 2003), et une baisse de volume (- 0,02% par rapport à 2003, petfood exclu) (5). Les produits pris en compte dans ces résultats sont les médicaments vétérinaires (soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)), et divers produits non soumis à cette réglementation, mais entrant dans le domaine du bien-être animal comme l'alimentation des animaux de compagnie ou les produits d'hygiène. Les ventes de produits destinés aux animaux de compagnie augmentent en 2005 par rapport à 2004 (+ 4,70% hors petfood), mais la croissance du marché est ralentie par la baisse des ventes de produits destinés aux animaux de rente (-0,26%). Parallèlement, par rapport à 2004, le marché a régressé en volume de 0,49%, petfood on pris en compte. En 2004, cette baisse n'était que de 0,02%.

### 1.2.2) Situation actuelle du marché du médicament vétérinaire :

La distribution des parts du chiffre d'affaire du marché mondial du médicament vétérinaire par espèces animales est présentée dans la figure 1.

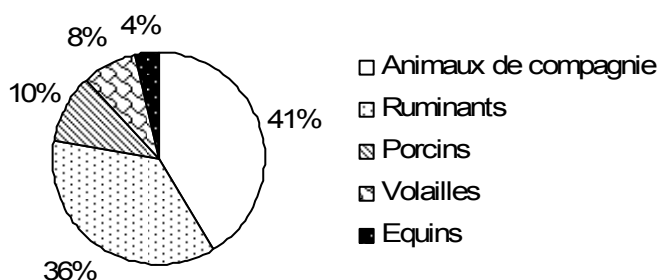
**Figure 1** : Distribution des parts du chiffre d'affaire du médicament vétérinaire par espèce dans le Monde en 2004 (38) :



On peut constater que la part des médicaments destinés aux bovins est importante, mais arrive en deuxième position, loin derrière les médicaments vendus pour les animaux de compagnie.

La distribution des parts de marché par espèce animale en France en 2004 est présentée par la figure 2.

**Figure 2** : Distribution des parts de marché du médicament vétérinaire par espèce animale en France en 2005 (5) :



Au sein des animaux de compagnie, le petfood représente 10,64 % des parts de marché.

Au sein des animaux de rente, il apparaît que les ruminants sont les plus grands consommateurs de médicaments (en chiffre d'affaires), avec plus de 36% des produits vendus en 2005. De plus, contrairement aux porcs et aux volailles, dont les parts de marché diminuent de 6 et 8% respectivement, la leur augmente par rapport à 2004 de 4 %. Néanmoins, il ne faut pas oublier que ces chiffres ne prennent pas en compte le poids vif des animaux, plus important chez les bovins que chez les porcs et les volailles.

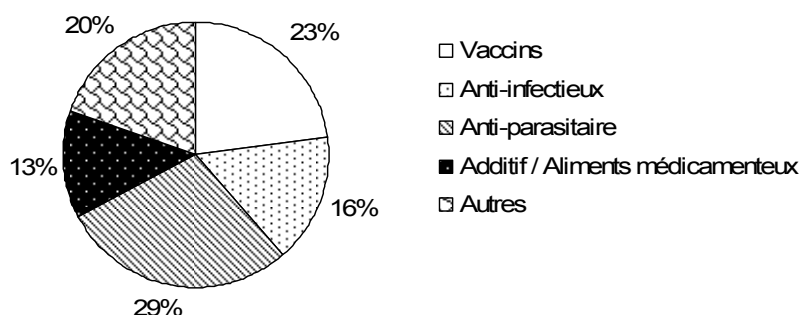
Les proportions obtenues en France pour les animaux de compagnie sont relativement les mêmes que pour le marché mondial. La part des ruminants est plus importante sur le marché français, tandis que celle des porcs et des volailles y est plus faible. Néanmoins, ne pouvant pas faire de comparaison statistique, nous ne pouvons pas déterminer si ces pourcentages sont significativement différents.

### 1.2.3) Place des antibiotiques sur le marché du médicament vétérinaire :

#### 1.2.3.1) Situation actuelle :

Les anti-infectieux représentent une classe de médicaments essentielle pour lutter contre de nombreuses maladies. La figure 3 les replace en part du chiffre d'affaire total au sein du marché mondial du médicament vétérinaire.

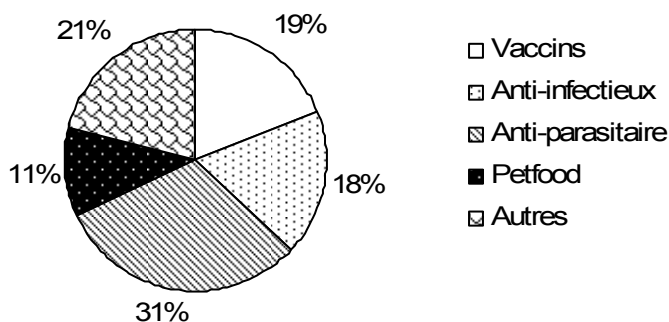
**Figure 3** : Place des anti-infectieux dans le chiffre d'affaire du marché mondial du médicament vétérinaire en 2004 (38) :



Au niveau mondial, les anti-infectieux ne représentent que la 4<sup>ème</sup> catégorie de médicaments vendus en terme de volume.

Nous pouvons comparer cette situation à celle de la France : la figure 4 présente la répartition du marché de 2005 par classes thérapeutiques, en termes de parts de marché (5)

**Figure 4** : Répartition des parts de marché du médicament vétérinaire en France en 2005 par classes thérapeutiques (5) :



Comme au plan mondial, les anti-infectieux occupent la quatrième place sur le marché français, mais les proportions sont légèrement différentes, avec seulement 19 % de parts de marché pour les vaccins contre 23, et 18,13 % d'anti-infectieux, qui sont en proportion relative plus grande que sur le marché mondial (16 %). Néanmoins, comme pour la répartition par espèce, nous ne pouvons savoir si les différences entre ces deux marchés sont significatives ou non. La partie suivante détaille les tonnages de ventes d'antibiotiques en Europe et en Suisse.

**1.2.3.2) Quantités d'antibiotiques vendus en Europe et en Suisse : résultats de l'étude menée par la Fédération Européenne pour la Santé Animale (FEDESA), 1999 :**

Dans la plupart des pays Européens, exceptés le Danemark, la Suède et la Finlande, les laboratoires pharmaceutiques n'ont à ce jour aucune obligation légale de rendre publiques les données concernant leurs ventes d'antibiotiques. Ceci explique la difficulté à connaître les tonnages d'antimicrobiens vendus en Europe, et la décision de la Commission Européenne de nommer la FEDESA à la tête d'une étude sur l'utilisation des antibiotiques en Europe et en Suisse : les premiers résultats ont été mis à disposition du public sur le site Internet de la FEDESA en 1997 (81). Ils sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5** : Volumes d'antibiotiques vendus en Europe + Suisse en 1997 et 1999, en tonnes de principe actif (d'après la Fédération Européenne de la Santé Animale (FEDESA), 61) :

Destination	année 1997	année 1999
Thérapeutique humaine	7659	8528
Thérapeutique animale	3494	3902
Promoteurs de croissance	1599	786
Total	12752	13216

Entre 1997 et 1999, le volume total d'antibiotiques vendus a augmenté de 3,6 %, suivant la hausse des ventes de formulations à destination humaine (+ 11,3 %) ou animale (+ 11 %). On constate une forte baisse des ventes des promoteurs de croissance (-50 %), liée certainement au retrait de certains additifs antibiotiques, initiée par les pays d'Europe du Nord. Ces volumes sont détaillés par pays pour l'année 1997 dans le tableau 6.

**Tableau 6** : Détail des volumes d'antibiotiques vétérinaires dans différents pays d'Europe en 1997 (Tonnes)(d'après l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA), 61) :

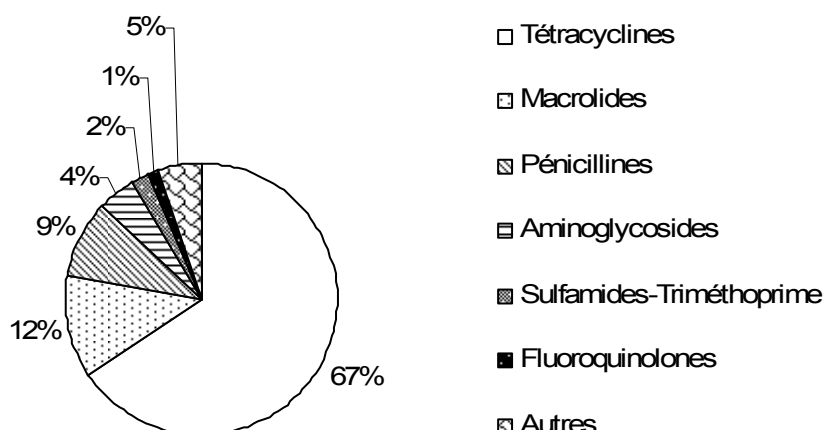
Pays	Ventes de promoteurs de croissance		Ventes de molécules thérapeutiques	
	Tonnes de substance active	% du marché européen	Tonnes de substance active	% du marché européen
Autriche	23	1	8	<1
Belgique + Luxembourg	110	7	125	4
Danemark	75	5	60	2
Finlande	<1	<1	12	<1
France	339	21	492	14
Allemagne	255	16	488	14
Grèce	15	1	110	3
Irlande	34	2	22	<1
Italie	100	6	389	11
Pays-Bas	226	14	300	9
Portugal	24	2	44	1
Espagne	198	12	616	18
Suède	<1	<1	20	<1
Royaume-Uni	191	12	788	23

Il existe de grandes différences entre les pays concernant les quantités d'antibiotiques vendues, que leur usage soit celui de facteur de croissance ou thérapeutique. Ces écarts s'expliquent par le fait que ces tonnages soient bruts, et ne tiennent donc pas compte du type de production et du mode d'élevage. Par estimation de ces éléments, les résultats de ces comparaisons ont permis de classer les différents pays en trois grandes catégories :

- Les pays à forte utilisation d'antibiotiques (tous usages) par tonne de poids vif à l'abattoir : le Royaume-Uni, l'Espagne, la Grèce et les Pays-Bas,
- Les pays en situation intermédiaire : la France, la Belgique, l'Italie, l'Allemagne et le Portugal,
- Les pays à plus faible utilisation : Suède, Danemark et Finlande.

Cette classification reflète en partie les modes de production (81). Pour finir, l'étude dresse les volumes vendus par famille antibiotique en 1997. Ceci est présenté dans la figure 5.

**Figure 5** : Répartition des volumes vendus par famille antibiotique en 1997 (d'après EMEA, 61) :



Les Tétracyclines, les Macrolides et les Pénicillines sont les familles antibiotiques les plus vendues, les Tétracyclines représentant les deux tiers des ventes totales.

Le point suivant aborde l'évolution des ventes d'antimicrobiens en France.

### ***1.2.3.3) Etude de l'évolution des ventes d'antibiotiques : travaux de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments:***

#### **1.2.3.3.1) Organismes impliqués et méthodologie**

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), qui dépend de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), mène depuis 1999, en partenariat avec la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) et le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire (SIMV), une enquête auprès des laboratoires pharmaceutiques, sur la base du volontariat. Un questionnaire est envoyé à tous les détenteurs d'une AMM pour des spécialités contenant des antibiotiques : pour chaque produit, ils doivent indiquer le nombre d'unités vendues pour la période allant du 1er janvier au 31 décembre de la même année, ce qui permet d'avoir une vision globale de la vente des antibiotiques et d'en quantifier l'évolution. Les spécialités humaines ou les préparations extemporanées, utilisables en médecine vétérinaire selon le principe règlementé de la cascade, ne sont pas prises en compte dans cette enquête, de même que les promoteurs de croissance, les additifs et les coccidiostatiques qui font l'objet d'une enquête menée séparément par la DGAI. Enfin, ce suivi ne peut évidemment pas concerner les utilisations frauduleuses de certaines spécialités antibiotiques.

Les données brutes obtenues après dépouillement des questionnaires sont croisées avec les informations détenues par l'ANMV : pour chaque spécialité, les compositions qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, l'espèce de destination, la contenance de chaque présentation disponible à la vente sont connues, permettant au final d'obtenir les quantités vendues par masse de matière antibiotique active.

Même si ces valeurs ne peuvent être qu'approximatives de par la nature des données recueillies, certains conditionnements pouvant être destinés à plusieurs espèces et d'autres spécialités non déclarées, elles représentent une base de travail essentielle pour le suivi de la consommation des antibiotiques en France. Le dernier rapport mis à disposition du public dresse le bilan de six années d'enquête, de 1999 à 2004. Les résultats sont présentés sous

forme de tableaux présentant successivement l'évolution des ventes d'antibiotiques par famille, par espèce de destination et par voie d'administration. Dans un premier temps, trois catégories ont été faites pour les espèces de destination :

- Les animaux consommables, c'est-à-dire les animaux de rente et les chevaux,
- Les animaux de compagnie,
- Un groupe associant les deux catégories précédentes pour les spécialités antibiotiques dont la forme de présentation peut être indifféremment destinée à l'une ou à l'autre.

L'évolution concernant le nombre de laboratoires participants, de spécialités concernées et le tonnage en termes d'espèces de destination et de voies d'administration sont également exposés (67). Les tableaux de l'Annexe 1 reprennent les données chiffrées publiées dans ce rapport concernant ces trois derniers points.

### 1.2.3.3.2) Résultats

Le nombre de laboratoires participants a diminué entre 1999 et 2004, probablement par la fusion de certains d'entre eux. De même, le nombre de médicaments et de présentations commerciales a diminué, possiblement par l'arrêt d'exploitation de certains produits.

Après une augmentation de 5,3 % entre 1999 et 2000, la quantité totale d'antibiotiques vendus, toutes espèces confondues, a diminué jusqu'à être inférieure de 10,5 % à la quantité initiale. On constate que c'est surtout la vente à destination des animaux de rente qui est à l'origine de cette baisse, les quantités pour les animaux de compagnie ayant au contraire augmenté.

Les administrations par voie orale et parentérale ont diminué depuis 1999 (respectivement de 3 % et 10 % en 2003), suivant la diminution de la quantité totale vendue. Le tableau 7 présente l'évolution des ventes d'antibiotiques par famille entre 1999 et 2004.

**Tableau 7** : Evolution des ventes d'antibiotiques par famille entre 1999 et 2004 (Tonnes) (67) :

Famille antibiotique	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Aminoglycosides	77,7	85,81	88,83	86,78	79,06	76,68
Bêta-lactamines	112,97	120,38	118	119,88	114,09	103,94
Céphalosporines	6,14	6,33	6,24	7,21	7,74	7,78
Divers	17,30	19,90	19,94	21,91	20,84	20,10
Fluoroquinolones	3,29	3,69	4,06	4,19	4,44	4,29
Furanes	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03
Macrolides	76,95	89,35	102,12	109,15	102,14	95,92
Phénicolés	4,74	5,12	4,94	5,94	4,64	5,21
Polypeptides	64,76	67,66	68,67	65,45	65,97	62,07
Quinolones	21,19	17,35	17,34	19,02	17,16	15,80
Sulfamides	267,67	274,29	246,22	227,19	208,14	207,42
Tétracyclines	627,59	659,02	669,06	632,60	647,89	637,88
Triméthoprime	37,42	38,58	35,69	32,96	31,79	32,95
TOTAL	1317,76	1387,53	1381,13	1332,23	1303,91	1270,06

On constate que, sur ces six années, quatre familles antibiotiques ont été plus représentées : les tétracyclines, les sulfamides, les bêta-lactamines et les macrolides. Les molécules de dernière génération (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, fluoroquinolones), par contre, représentent une faible part des tonnages vendus.

Lorsqu'on établit ces tonnages par espèce animale, on constate qu'après une augmentation en 2000 par rapport à 1999 (6,2 %), ils ont diminué jusqu'en 2004 (7,2 %) pour les animaux dits « consommables ». Ceci se retrouve dans les tonnes vendues dans le cas des antibiotiques destinés aux deux grands types d'espèces considérés : en effet, après une légère réaugmentation des ventes en 2001, les tonnages ont suivi la baisse amorcée dès 2000, avec une diminution de 23 % par rapport à 1999. Enfin, la tendance a été inverse pour les antibiotiques destinés aux animaux de compagnie, avec une augmentation de 31,5 % entre 1999 et 2003: ceci serait dû en réalité au passage d'un médicament de la catégorie « mixte » à la catégorie « animaux de compagnie ». Les ventes connaissent en outre une diminution entre 2003 et 2004 (-14 %). Les variations des tonnages par familles antibiotiques pour les espèces consommables sont à l'origine des variations observées sur les chiffres globaux. Pour les animaux de compagnie, ces variations sont relativement faibles sauf pour les céphalosporines, qui connaissent une augmentation de leurs ventes qui seraient liée à l'augmentation observée sur les chiffres globaux.

Enfin, concernant l'évolution des voies d'administration, les ventes de spécialités à administration par voie orale et parentérale ont augmenté en 2000, puis diminué jusqu'en 2004 (respectivement de 7 et 8 % par rapport à 2000). Les administrations par voies externe et intramammaire n'ont pratiquement pas évolué, avec tout de même une diminution nette entre 2003 et 2004 (67).

### 1.2.3.3) Interprétation :

Pour pouvoir réaliser une interprétation correcte des chiffres de vente obtenus, les chercheurs ont élaboré une méthode d'approximation permettant de dresser le bilan sur les six années des ventes par espèce animale. Dans un premier temps, l'intervalle de pourcentage des tonnages d'antibiotiques vendus chez une espèce par rapport au tonnage total est évalué : cet intervalle est plus ou moins grand, selon que les formulations destinées à cette espèce lui sont spécifiques (cas des poissons) ou non. L'ensemble des calculs qui suivent sont basés sur l'hypothèse que la répartition des ventes entre espèces est constante quel que soit le médicament. Ceci permet d'obtenir les tonnages calculés d'antibiotiques vendus par espèce sur la période 1999-2004 : ceci est présenté dans le tableau 8.

**Tableau 8** : Tonnages calculés d'antibiotiques vendus en France par espèce sur la période 1999-2004 (67) :

Espèce	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Bovins	107,17	104,07	102,03	100,28	100,21	98,53
Porcins	1070,78	1139,89	1147,82	1096,65	1071,95	1045,81
Volailles	108,03	113,24	102,65	104,93	99,45	97,18
Poissons	7,20	5,78	5,96	8,70	7,00	6,18
Chats-Chiens	15,07	14,93	14,86	15,99	19,97	17,35
Autres	9,51	9,62	7,81	5,67	5,33	5,01
Total	1317,76	1387,53	1381,13	1332,23	1303,91	1270,06

Globalement, on observe une diminution des tonnages entre 1999 et 2004 sauf pour les animaux de compagnie, avec des tendances de variations différentes selon l'espèce. Ce sont



ces tendances qui sont à prendre en compte plus que les chiffres obtenus, ceci étant calculés. Les variations observées peuvent être transcrites en pourcentages, mais ces derniers doivent être pondérés par la population animale étudiée : en effet, si les tailles de population des bovins et des porcins n'ont pas beaucoup évolué sur la période considérée, celle des carnivores domestiques a quant à elle connu une nette augmentation, en terme de masse (+ 7 %) ou d'individus (+ 10 %). Ceci pourrait en réalité être significatif d'une augmentation de la quantité d'antibiotique utilisée par kilogramme de poids vif, car l'augmentation de la taille de la population est plus faible que celle des tonnages. Ces rectifications sont présentées dans le tableau 9.

**Tableau 9** : Evolution des tonnages par rapport à 1999, avec pondération par la taille de la population animale et la masse, en pourcentages (67):

Espèce	Sans pondération	Selon la population animale	Selon la masse totale
Bovins	-8,06%	-6,53%	-4,45%
Porcins	-2,33%	2,10%	-2,20%
Volailles	-10,04%	-3,06%	-4,90%
Poissons	-14,23%	NC	-17,43%
Chats-chiens	15,17%	4,87%	7,73%
Autres	-47,32%	NC	NC

\* NC : Non communiqué

La pondération permet de minimiser la progression d'origine artéfactuelle des tonnages concernant les animaux de compagnie, et de se rendre compte de la fragilité d'une interprétation de tonnages bruts, sans corrélation avec les caractéristiques de la population à qui on les attribue. En effet, la baisse de 10 % du tonnage des antibiotiques destinés aux volailles passe à seulement 3 % lorsqu'on l'applique à la population totale. La tendance est la même pour les bovins. Enfin, on constate que pour les porcins, cette diminution des ventes s'accompagnerait en réalité d'une augmentation des quantités distribuées par tête.

Enfin, l'étude particulière des ventes par espèce et par famille antibiotique permet d'attribuer la diminution globale observée pour les porcins à celle des sulfamides. Il n'y a pas de réelle variation des ventes au sein de chaque famille pour les animaux de compagnie sauf, comme nous le verrons ci-dessous, pour les céphalosporines, tandis que la diminution observée pour les autres espèces n'est pas liée à une diminution au sein d'une ou plusieurs familles antibiotiques.

#### 1.2.3.3.4) Conclusion :

Le rapport de l'AFSSA fait le point sur sept familles antibiotiques qui se démarquent par leur évolution sur la période 1999-2004. Il s'agit de quatre familles à tonnages importants, et trois autres à tonnage faible. Les évolutions des tonnages vendus de ces six familles sont présentées dans le tableau 10.

**Tableau 10:** Evolution des tonnages vendus de sept familles antibiotiques (67):

	Famille antibiotique	Evolution (%)	Evolution (Tonnes)
Tonnage Important	Macrolides	24,66	18,97
	Sulfamides	-22,51	-60,25
	Tétracyclines	1,64	10,29
	Bêta-lactamines	-8,00	-9,04
Tonnage faible	Céphalosporines	26,81	1,65
	Fluoroquinolones	30,30	1,00
	Quinolones	-25,47	-5,40

Les variations observées pour les macrolides sont principalement dues aux ventes à destination de l'espèce porcine. Les diminutions de ventes des sulfamides et des tétracyclines sont liées à celles pour les porcins, les bovins et les volailles.

Pour les familles à plus faible tonnage, l'augmentation des céphalosporines est due à la consommation des animaux de compagnie, celle des fluoroquinolones à la vente chez les bovins et les animaux de compagnie. La diminution des ventes de quinolones est liée à la diminution chez les volailles, les poissons et les porcins (67).

### **1.3) Conclusion :**

Les marchés mondial et français du médicament vétérinaire sont en croissance depuis plusieurs années. Les médicaments destinés aux bovins en occupent la deuxième place, et les anti-infectieux sont la quatrième classe thérapeutique la plus vendue en France.

Les antibiotiques occupent la quatrième place sur le marché français du médicament vétérinaire. Les familles les plus vendues en France sont les tétracyclines, les sulfamides et les bêta-lactamines. L'étude particulière des ventes met en évidence des disparités entre pays, certains utilisant plus d'antibactériens que d'autres. Ceci reflète l'hétérogénéité des types et des modes d'élevages, propres à chaque Etat. En France, pays considéré comme consommateur moyen d'antibiotiques, les ventes de spécialités antibactériennes ont diminué depuis 1999 : cette tendance est liée à la baisse des ventes à destination des animaux de rente.

Depuis l'introduction de la pénicilline en élevage, les familles antibiotiques utilisables en buiatrie se sont diversifiées. A l'heure actuelle, le vétérinaire praticien dispose d'un arsenal thérapeutique lui permettant de faire face à une majorité d'infections bactériennes.

## **2) Utilisation des antibiotiques en élevage bovin :**

### **2.1) Cadre réglementaire :**

Le vétérinaire praticien d'un élevage a recours aux antibiotiques pour faire face à une infection bactérienne ou, dans certains cas bien précis, pour la prévenir. Néanmoins, cette démarche est régie par une réglementation qui évolue depuis plusieurs années dans le sens de la sécurisation du consommateur de denrées alimentaires d'origine animale. Après avoir rappelé l'évolution de la réglementation, nous aborderons les conditions d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, et nous détaillerons les règles auxquelles les spécialités antibiotiques sont soumises après leur commercialisation. Nous ferons un bilan sur l'impact de l'évolution de la réglementation sur le médicament vétérinaire, et nous présenterons les molécules antibiotiques utilisables en élevage bovin.

### 2.1.1) Historique et situation actuelle:

La loi régissant la Pharmacie Vétérinaire en France a été votée le 29 mai 1975, et les principales dispositions concernant le Médicament Vétérinaire sont exposées dans le Code de la Santé Publique (CSP) et dans le Code Rural (66). Concernant la Pharmacie Vétérinaire, c'est le directeur de l'ANMV, représentant le directeur général de l'AFSSA, qui prend les décisions au nom de l'Etat. Les aspects scientifiques sont en outre assumés par le Comité Permanent des Médicaments Vétérinaires (CVMP).

La réglementation française est, comme celle de tous les pays membres, soumise à la réglementation Européenne. Depuis 1981, deux directives européennes ont visé à rapprocher les législations des différents Etats membres, vis-à-vis du Médicament Vétérinaire (Directive 81/851), et des normes et protocoles d'analyse, de pharmacotoxicologie et cliniques en matière d'essais le concernant (81/852) (20). Ces directives ont été complétées au fil des années : nous pouvons citer en particulier le règlement européen 2377/90, qui concerne les Limites Maximales de Résidus (LMR), ou la directive 91/412 CEE, qui définit les bonnes pratiques de fabrication du Médicament Vétérinaire. En 1993, le règlement 2309/93 CEE crée l'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament (EMA) : elle fixe les LMR, est à l'origine de la rédaction de lignes directrices pour l'établissement des dossiers de demande d'AMM, en supervise l'étude pour les procédures centralisées et arbitre les négociations lors de démarches de reconnaissance mutuelle. Ces lignes directrices, à but consultatif, peuvent être appliquées dans toutes les procédures d'obtention d'une AMM. Initialement facultatives, elles deviennent obligatoires, dès lors qu'elles constituent la référence d'une directive européenne (66).

La directive européenne 81/852 détaille les éléments relatifs à la qualité, la sécurité et l'efficacité devant figurer dans un dossier de demande d'AMM pour un médicament vétérinaire. Lorsque celui-ci est destiné aux animaux de rente, il faut au préalable fixer une LMR, c'est-à-dire la quantité maximale de résidus acceptable dans les carcasses à l'abattoir, qui soit sans effet néfaste pour le consommateur. Ces LMR communautaires ont été mises en place avec plusieurs objectifs : garantir au consommateur des denrées alimentaires saines, déterminer la durée des temps d'attente (temps pendant lequel les denrées provenant de l'animal traité ne pourront pas être commercialisées (cité par 66)), et servir de référence pour la surveillance des résidus et pour le commerce. Les normes et les protocoles pour les établir sont définis dans le règlement européen 2377/90 (cité par 81). Pour obtenir une LMR pour un médicament, le demandeur doit déposer un dossier auprès de l'EMA. Sur avis du CVMP, la Commission modifie alors le règlement pour inclure le médicament dans l'une de ses annexes :

- Annexe I : produits dont la LMR a été fixée définitivement, et dans laquelle tous les nouveaux médicaments sont répertoriés,
- Annexe II : produits ne générant aucun résidu pouvant être à risque pour le consommateur, donc pour lesquels la fixation d'une LMR n'est pas obligatoire,
- Annexe III : produits pour lesquels seule une LMR provisoire a pu être déterminée, et pour lesquels les fabricants disposent de moins de cinq ans pour compléter le dossier d'AMM (avec prolongation exceptionnelle de deux ans si des études scientifiques en cours le justifient),

- Annexe IV : produits pour lesquels aucune LMR ne peut être fixée, car les résidus qu'ils génèrent sont trop dangereux pour le consommateur ou par manque d'information.

La classification d'un principe actif dans une des annexes est précisée pour l'espèce de destination, la denrée alimentaire concernée et la voie d'administration utilisée (cité par 66). Depuis 1992, toute nouvelle substance active d'un point de vue pharmaceutique ne peut être commercialisée que si une LMR a pu être définie pour elle, et toutes les formulations en usage à cette date ont fait l'objet d'un rappel pour déterminer celle de leur(s) principe(s) actif(s) (cité par 81). Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000, seules les substances pharmacologiquement actives inscrites dans les annexes I, II et III peuvent être administrées aux animaux de rente (cité par 20). L'ensemble des spécialités dont un principe actif n'était pas classé dans une Annexe du règlement a été retiré du marché fin 2001 (66).

Enfin, au niveau international, les Etats-Unis, l'Europe et le Japon, avec consultation de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande, mettent en place des lignes directrices visant à harmoniser les procédures liées au médicament vétérinaire. Pour cela, ils réalisent des travaux en commun au sein du VICH (Veterinary International Cooperation on Harmonization of technical requirements for registration of veterinary medicinal products) (25).

Depuis 1975, l'évolution de la réglementation a conduit à la rendre plus stricte, aboutissant au final à l'interdiction d'administrer certains principes actifs aux animaux dont les denrées alimentaires sont destinées à la consommation humaine. Pour être commercialisé dans un ou plusieurs pays européen(s), un antibiotique doit bénéficier d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le paragraphe suivant aborde les conditions d'obtention d'une AMM, et les conditions particulières que doivent remplir les antibactériens.

## 2.1.2) Conditions d'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché :

### **2.1.2.1) Procédures à suivre:**

Les laboratoires pharmaceutiques déposant une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché peuvent le faire selon trois procédures différentes, en fonction de l'étendue du marché qu'ils veulent toucher (3):

- La procédure nationale permet d'obtenir une AMM pour un seul Etat membre : en France, le dossier est déposé auprès de l'ANMV. En cas de délivrance d'AMM, celle-ci est valable pendant cinq ans, sous réserve qu'aucune modification du produit ne soit réalisée pendant cette période. Dans le cas contraire, une réévaluation de la formulation est nécessaire, aboutissant à une modification de l'AMM du médicament (25).
- La procédure de reconnaissance mutuelle est le premier type de procédure européenne envisageable : après avoir obtenu une AMM dans l'un des Etats membres, un laboratoire pharmaceutique peut demander à obtenir des AMM identiques dans plusieurs pays Européens. L'Etat ayant accordé l'AMM devient l'Etat membre de Référence, et le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et son rapport d'évaluation sont soumis aux autorités compétentes des autres Etats membres sollicités.

- La procédure centralisée est le second type de démarche Européenne. Le dossier est déposé à l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) et traitée par un rapporteur et un co-rapporteur du CVMP.

Dans certains cas particuliers, l'article L-5141-10 du Code de la Santé Publique permet l'obtention d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), qui concède aux vétérinaires praticiens le droit d'utiliser des médicaments ne disposant pas d'AMM en France s'ils sont confrontés à une maladie pour laquelle ils ne disposent pas de spécialités pour l'indication ou l'espèce concernée. Enfin, les laboratoires pharmaceutiques peuvent bénéficier d'une Autorisation Temporaire de Vente Aux Professionnels (ATVAP) si ils doivent produire un médicament sans AMM. Dans les deux cas, ces autorisations ne peuvent être délivrées que pour une durée d'un an au maximum, et sont susceptibles d'être suspendues à n'importe quel moment.

Le paragraphe suivant développe les différentes parties constituant un dossier de demande d'AMM.

### ***2.1.2.2) Dossier de demande d' AMM - cas particulier des antibiotiques :***

La première étape pour obtenir une AMM est la constitution d'un dossier, composé de quatre parties (3, 65):

- La première partie, « résumé du dossier », expose les renseignements administratifs, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les rapports d'experts. Le RCP est à la base de la rédaction de la notice d'utilisation et des informations contenues sur l'étiquetage du produit. En particulier, pour les antibiotiques, il doit détailler les propriétés pharmacologiques du médicament, ses indications (espèce(s) de destination, bactéries visées, objectifs thérapeutiques), les éléments de prescription (posologie, modalités d'administration, précautions d'emploi, incompatibilités éventuelles) et les aspects réglementaires (délai d'attente, date de péremption, gestion des produits non utilisés) (3, 65). Le rapport d'expert permet d'évaluer la conformité des essais présentés dans la suite du dossier aux bonnes pratiques de laboratoire, aux lignes directrices fournies par l'EMA, et à la réglementation en vigueur. En outre, l'expert doit donner son avis sur les conclusions qu'ont tiré les chercheurs des résultats qu'ils ont obtenus (25).
- Le second point, « qualité pharmaceutique », détaille les éléments permettant de garantir la qualité du médicament : composition exacte de la formulation, procédé de fabrication et divers contrôles effectués, des matières premières au produit fini. Pour les antibactériens, cette partie garantit la conformité des matières premières utilisées, leur qualité et leur quantité dans le produit fini, ainsi que la préservation de ces critères jusqu'à la date de péremption, par définition des conditions de conservation. Enfin, au regard des modalités particulières d'administration de certains antibiotiques aux animaux de rente, les formulations doivent assurer la stabilité des antimicrobiens lors de leur distribution par l'aliment ou l'eau de boisson.
- La troisième partie, « sécurité », est constituée de deux sous-parties. La première, « innocuité », énonce les caractéristiques toxicologiques du médicament. Les antibiotiques appartiennent aux substances vénéneuses. Leur toxicité aiguë est faible, mais il est reconnu qu'un grand nombre d'entre eux présentent des effets secondaires plus ou moins gênants pour l'animal malade : modification de la flore du tube digestif,

néphrotoxicité, ou encore hépatotoxicité. Une attention particulière est donnée au risque que représente l'administration d'antibiotique vis-à-vis de la sélection d'antibiorésistances chez les bactéries présentes chez l'animal. Pour pallier cela, la détermination des conditions d'utilisation des antimicrobiens est, par le choix de la posologie, essentielle pour éviter les sous-dosages. Des essais sont menés pour déterminer la prédisposition des antibiotiques à favoriser des souches bactériennes antibiorésistantes, et les conséquences de l'utilisation d'antimicrobiens à large spectre sur les micro-organismes qui ne sont pas initialement visés par le traitement. Le second point, « résidus », développe la pharmacocinétique des médicaments et leurs moyens d'analyse. Dans le cadre particulier des antibiotiques, ils peuvent constituer un risque pour le consommateur des denrées alimentaires provenant des animaux traités, par la modification de sa flore intestinale ou la sélection de bactéries antibiorésistantes. Cette partie traite également de la fixation de la Limite Maximale de Résidus, et du délai d'attente. De la même façon, ces résidus peuvent avoir un impact sur l'environnement, et les micro-organismes de l'eau et du sol, par l'intermédiaire des déjections animales.

- La dernière partie, « efficacité », développe les essais pré-cliniques et cliniques permettant de justifier le schéma thérapeutique. Les essais pré-cliniques permettent d'établir les critères pharmacologiques et pharmacocinétiques. Depuis juin 2003, un guide de bonnes pratiques de démonstration de l'efficacité des antibiotiques, réalisé par l'EMA, est disponible pour les demandeurs d'AMM. Il fixe les étapes à respecter pour tous les antibiotiques, sauf ceux administrés par voie intramammaire : l'étude des interactions de l'antibiotique avec d'autres substances actives et leur impact éventuel, la définition de la classe de l'antibiotique, de ses mode et mécanisme d'action ainsi que de son spectre d'activité, la réalisation des essais de détermination de la CMI et de la CMB ainsi que le devenir de la molécule dans l'organisme. Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques doivent, au final, aboutir à une optimisation du schéma thérapeutique, en garantissant une efficacité maximale du traitement et en minimisant le risque de sélection de résistances. Les essais cliniques, quant à eux, doivent permettre de confirmer les résultats obtenus par les essais pré-cliniques. Une première étape consiste en des études de détermination et de confirmation de la dose à employer, pour définir le dosage optimal. La seconde est une série d'essais à grande échelle, sur le terrain, pour vérifier l'efficacité du traitement. Dans les deux cas, les expériences doivent porter sur l'ensemble des espèces animales visées par l'AMM, dans toutes les indications, et les critères d'évaluation de l'efficacité, qu'ils soient bactériologiques ou cliniques, doivent être clairement exposés (15).

Les éléments précédents insistent sur la mise en place de conditions visant à un bon usage des antibiotiques, afin de minimiser les risques liés à leur utilisation. Il s'agit en particulier d'évaluer le risque microbiologique auquel exposent les résidus d'antibiotiques qui se trouveraient en contact avec la flore intestinale humaine, mais aussi de la possibilité d'apparition d'antibiorésistances lors de l'administration, préventive ou curative, de telles molécules à des animaux (65).

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent donc limiter leur demande d'AMM à un Etat membre, ou l'étendre à plusieurs pays Européens. Le dossier de demande d'AMM doit détailler l'ensemble des caractéristiques du principe actif, de ses propriétés à son éventuelle toxicité. Dans le paragraphe suivant sont détaillées les autres exigences réglementaires auxquelles sont soumis les antibiotiques, après leur commercialisation.

### 2.1.3) Autres exigences réglementaires :

#### **2.1.3.1) Prescription :**

Après avoir obtenu leur AMM, les médicaments vétérinaires sont soumis à des règles de prescription très précises, définies par le Code de la Santé Publique. Lorsqu'il met en place un traitement, le vétérinaire doit se tourner vers des spécialités disposant d'une AMM pour l'espèce qu'il a à traiter, et pour l'indication thérapeutique qu'il recherche. Néanmoins, il est admis que, dans certaines conditions, il peut déroger à cette règle : ceci a été rendu possible par l'ordonnance 2001/313, qui transpose les dispositions de la directive européenne 81/851. L'article L5143-4, du Code de la Santé Publique, définit les conditions d'application de ce qui est plus connu sous le nom de « cascade ». Dans le cas où aucune spécialité n'est disponible pour l'espèce à traiter et l'indication recherchée, le vétérinaire peut se tourner vers d'autres médicaments, en suivant une démarche stricte. Il doit d'abord rechercher une spécialité vétérinaire (ou un aliment médicamenteux) destinée à l'espèce à traiter pour une indication différente, ou destinée à une autre espèce mais pour l'indication qu'il recherche. S'il ne dispose pas d'une telle formulation, il peut alors utiliser une spécialité vétérinaire (ou un aliment médicamenteux) destinée à une autre espèce pour une autre indication thérapeutique. Si aucun médicament répondant à ces critères n'existe, il peut alors avoir recours à des produits humains. Dans des conditions très particulières, depuis 2003, il peut même disposer des médicaments de la réserve hospitalière. Enfin, dans le cas où il n'aurait, à la fin de cette démarche, trouvé aucun traitement, il peut réaliser une préparation magistrale vétérinaire. Dans cette situation, le vétérinaire doit toujours s'assurer que les médicaments auxquels il a recours par cette procédure disposent d'une LMR, et en particulier, en cas d'administration aux animaux de rente, que la substance active n'appartient pas à l'Annexe IV du règlement européen 2377/90. Il doit également déterminer un délai d'attente, qui ne peut être inférieur aux temps d'attente forfaitaires. Néanmoins, dans cette situation, le vétérinaire est seul responsable de l'utilisation de spécialités hors RCP : c'est donc lui qui, en cas de problème, devra justifier de ses décisions face aux autorités compétentes (cité par 66).

#### **2.1.3.2) Délivrance :**

Toute délivrance d'antibiotique doit faire l'objet d'une prescription par un vétérinaire, et se traduire par la rédaction d'une ordonnance sécurisée. Celle-ci doit désigner l'animal à traiter, décrire le traitement dans sa totalité, ainsi que les conditions particulières relatives aux médicaments destinés aux animaux de rente telles que le délai d'attente s'il y a lieu. Cette ordonnance doit être conservée pendant cinq ans et incluse, pour les espèces de rente, dans le registre d'élevage, comme le prévoit l'arrêté du 5 juin 2000 relatif au registre d'élevage.

Contrairement à la médecine humaine, le vétérinaire peut lui-même délivrer les médicaments qu'il prescrit, dès le moment où il dispense lui-même les soins aux animaux, ou s'il est le vétérinaire sanitaire d'un élevage dans lequel il se rend régulièrement. Pour s'assurer du suivi de cette dernière exigence, une visite annuelle a été mise en place, avec l'obligation pour les vétérinaires de se rendre une fois par an dans les élevages auxquels ils délivrent des médicaments. Mais les praticiens ne sont pas les seuls à pouvoir vendre des médicaments vétérinaires : en effet, les pharmaciens, sous réserve que leur soit présentée l'ordonnance d'un vétérinaire, peuvent en délivrer, de même que les groupements de producteurs agréés, pour les spécialités inscrites sur la liste positive, et intégrées dans un Plan Sanitaire d'Élevage (PSE) (cité par 35). Dans ce cas, un vétérinaire doit superviser la délivrance, en signant les ordonnances : c'est par exemple le cas pour les aliments médicamenteux destinés aux productions industrielles, qui sont fabriqués par des coopératives

de nutrition animales au sein desquelles des vétérinaires salariés assurent la signature des ordonnances et les visites dans les élevages (cité par 66).

### **2.1.3.3) Administration :**

L'article L5143-4 du Code de la Santé Publique prévoit que seuls le vétérinaire ou le détenteur de l'animal, sous la responsabilité ce dernier, peuvent administrer le médicament employé dans le cadre de la cascade. L'utilisation des antibiotiques doit être mentionnée, pour les espèces de rente, dans le cahier sanitaire du registre d'élevage, comme le prévoit l'arrêté du 5 juin 2000 relatif au registre d'élevage.

La prescription, la délivrance et l'administration d'un antibiotique à un animal dont les denrées alimentaires sont destinées à la consommation humaine sont très encadrées. L'évolution toujours plus stricte de la réglementation n'a pas été sans conséquences sur le marché du médicament vétérinaire.

### **2.1.4) Conséquences des évolutions de la réglementation sur le Médicament Vétérinaire :**

Ces évolutions de la réglementation, de plus en plus stricte, ont entraîné un profond remaniement de l'activité vétérinaire, mais aussi de l'arsenal thérapeutique disponible. De nombreuses formulations ont été retirées du marché, soit par leur impossibilité à satisfaire les exigences relatives à l'obtention d'une AMM, soit par désintéressement des laboratoires pharmaceutiques les commercialisant, n'étant pas suffisamment rentables pour justifier le coût que nécessitait une mise aux normes (20). Au total, entre 1992 et 2000, sur 700 molécules anciennes étudiées par le CVMP, 96 n'ont pu être incluses dans une des annexes du règlement 2377/90, conduisant au retrait de l'AMM de toutes les spécialités vétérinaires les contenant. De plus, dans le cas de formulations thérapeutiques destinées à plusieurs espèces ou utilisables dans plusieurs indications, les LMR n'ont parfois été fixées que pour les espèces (dites majeures) ou indications pour lesquelles l'investissement s'avérait payant. Ceci entraîne une restriction des indications et des espèces de destination et, ajouté à l'étroitesse du marché du médicament vétérinaire, à un faible nombre de nouvelles spécialités candidates à l'AMM et à la disparition de formulations anciennes, contribue à une très nette diminution des médicaments disponibles (66).

Le retrait de certains médicaments comme les associations de plusieurs catégories de substances actives, dont l'efficacité n'était pas toujours démontrée, s'est avéré positif. Néanmoins, de nombreuses formulations associant deux principes actifs, en usage depuis de nombreuses années, se sont vues attaquées par l'absence de justification d'un effet synergique malgré leur efficacité, leur innocuité et leur prix abordable, étant pour la plupart des génériques de médicaments tombés dans le domaine public. La France, par l'intermédiaire du Laboratoire National des Médicaments Vétérinaires a permis leur maintien par la mise en place d'une posologie et d'un temps d'attente commun (cité par 20). Cette sauvegarde et l'application de la cascade permettent de pallier un peu au problème de la disponibilité du médicament vétérinaire, mais ne peuvent en aucun cas être considérées comme des solutions pérennes. Dans ce contexte, l'EMA met en œuvre, depuis 1997, des lignes directrices dans le but d'extrapoler les LMR fixées pour certaines espèces aux autres espèces de la même classe. Enfin, il faut noter que l'application du règlement peut apparaître flou, lorsqu'on considère en particulier les chevaux : en effet, certains sont destinés à la consommation humaine, mais d'autres n'entreront jamais dans le circuit de notre chaîne alimentaire.



Pourtant, même ceux-là ne peuvent pas bénéficier, selon la Commission Européenne, des médicaments ne disposant pas d'une LMR (cité par 66).

Des études ont été menées pour déterminer pour quelles espèces et indications le manque de médicament était le plus important. Il en ressort que les bovins font partie des espèces dites majeures, peu touchées par le manque de spécialités. De même, les recherches menées par classe thérapeutique ont montré que la situation des antibiotiques s'était améliorée, avec l'extrapolation des LMR de 14 substances à l'ensemble des espèces (cité par 66). Il est possible de dresser la liste des antibiotiques utilisables en buiatrie.

2.1.5) Conclusion : les antibiotiques à usage thérapeutique autorisés chez les bovins :

Le tableau 11 détaille l'ensemble des antibiotiques autorisés chez les bovins, ainsi que les voies d'administrations utilisables.

**Tableau 11** : Antibiotiques autorisés à but thérapeutique en élevage bovin en France (28) :

Famille	Molécule	Voies d'administration
Bêta-lactamines	Pénicillines	I, M, T
	Ampicilline/Amoxicilline	O, I, M, U
	Amoxicilline+acide clavulanique	O, I, M
	Isoxazolyl-Pénicillines	M, U, T
Céphalosporines	Cefalexine, ceftiofur	I, M, U
Aminoglycosides	Dihydro/ Streptomycine	I, M, U
	Néomycine	O, M
	Kanamycine	I
	Gentamicine	O, I, M
	Apramycine	O, I
	Spectinomycine	I
	Framycétine	O, I
Tétracyclines	Oxy/ Chlor/ Tétracycline	O, I, M, T, U
	Doxycycline	O
Lincosamides	Lincomycine	U, I
Macrolides	Tylosine, Erythro/ Spiramycine	O, I, M
	Tilmicosine	I
Polypeptides	Colistine	O, I, M
	Bacitracine	I
Sulfamides	Sulfaguanidine	O, I, U, T
Sulfamides potentialisés	Sulfaguanidine + triméthoprimes	O, I
Quinolones	Fluméquine	O, I
	Acide oxolinique	O
Fluoroquinolones	Enrofloxacin	O, I
	Marbofloxacin	I
	Danofloxacin	I
Phénicolés	Florfenicol	I
	Thiamphénicol	T
Divers	Novobiocine	M
	Rifampicine	M

O= voie orale, I= voie injectable, U= voie intra-utérine, M= voie intramammaire, T= topique

Les familles de molécules utilisées en médecine vétérinaire sont les mêmes que celles utilisées en médecine humaine, mais des différences existent entre la pharmacopée humaine et la pharmacopée vétérinaire : en effet, la prise en compte du coût d'un traitement est capitale en production animale, ce qui pousse à privilégier des molécules anciennes, moins chères, telles que les pénicillines et les tétracyclines, qui représentent aujourd'hui encore les antibiotiques les plus utilisés en élevage. Certaines familles anti-bactériennes employées en médecine humaine sont au contraire très peu représentées dans l'arsenal vétérinaire : le ceftiofur et la cefquinome, en effet, sont les seuls représentants des céphalosporines. De même, la diffusion de molécules nouvelles déjà utilisées en médecine humaine est très restreinte (81). Enfin, il faut noter que certains antibiotiques ont été spécifiquement dédiés à un usage vétérinaire, comme l'apramycine ou le florfenicol (12).

Le point suivant aborde les situations dans lesquelles le vétérinaire peut avoir recours aux spécialités contenant l'un de ces antibactériens.

## **2.2) Objectifs de l'utilisation d'antibiotiques en élevage bovin :**

Jusqu'au 31 décembre 2005, l'utilisation des antibiotiques en production animale pouvait avoir deux grands objectifs :

- Le contrôle des infections déclarées, ou la prévention de certaines infections,
- La promotion de la croissance des animaux, avec l'utilisation d'additifs.

En pratique bovine, le vétérinaire est confronté à diverses maladies impliquant une ou plusieurs bactéries avec, par ordre décroissant de fréquence, les pathologies digestives, mammaires, respiratoires et autres. Avec l'interdiction définitive des additifs pour les animaux de production en Europe, effective depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006, seule l'utilisation des antibiotiques à but curatif ou préventif est autorisée. Après avoir rappelé les principales maladies rencontrées chez les bovins et les agents infectieux en cause, nous verrons les grands principes de l'antibiothérapie et de l'antibioprévention avant de nous pencher sur le retrait des additifs et les premières conclusions que les scientifiques peuvent en tirer.

### **2.2.1) Principales bactéries pathogènes isolées chez les bovins (58):**

Plusieurs régions de l'organisme possèdent une flore bactérienne dont les souches sont en équilibre entre elles et avec leur hôte. La maladie est l'expression de la rupture de cet équilibre, soit par la multiplication d'une souche bactérienne douée d'un pouvoir pathogène spécifique, soit par la colonisation par la flore endogène de régions de l'organisme ordinairement stériles, lors de défaillance du système immunitaire de l'animal. L'identification des agents responsables de ces maladies infectieuses est un préalable incontournable à la mise en place d'un traitement antibiotique : la prise en compte de la famille, des caractéristiques physico-chimiques et du mode de vie des bactéries impliquées (habitat, pouvoir pathogène, antibiosensibilité) permet de choisir la molécule, la forme galénique et la voie d'administration adéquates.

#### **2.2.1.1) Bactéries isolées lors de pathologie digestive :**

L'appareil digestif est particulièrement riche d'un point de vue microbiologique. Cette flore varie considérablement en fonction des parties considérées, celles-ci constituant des milieux où les conditions de croissance ne sont pas les mêmes :

- la cavité buccale : la flore résidente est très variée, avec des anaérobies strictes, et facultatives. Malgré la présence dans la salive d'éléments aseptisants, le transit d'aliments la rend favorable à la croissance de nombreuses espèces bactériennes, dont des Corynebactéries, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Micrococcus*...
- Les pré-estomacs et en particulier le rumen sont riches en flore commensale, celle-ci participant activement aux réactions métaboliques responsables de l'apport d'énergie à l'animal. C'est elle qui est également à l'origine du développement ruminal du veau.
- La caillette est un organe assez peu colonisé du fait de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans sa lumière. Néanmoins, certaines espèces bactériennes résistant à des pH très faibles peuvent y croître comme des *Helicobacter*.
- L'acidité de l'intestin grêle diminue de sa partie proximale à sa région distale, autorisant une flore résidente plus hétérogène, notamment au niveau de l'iléon, où se côtoient entre autres des *Enterobacteriaceae* et des Enterocoques.
- La partie terminale de l'intestin est, quant à elle, particulièrement riche, avec de nombreuses espèces microbiennes dont les plus représentées chez les bovins sont les Enterocoques et *E. coli* (82).

La flore intestinale normale exerce un rôle capital par la stimulation des défenses immunitaire de l'animal et la compétition (pour les nutriments ou les sites d'adhésion) avec les bactéries pathogènes éventuellement véhiculées par l'alimentation. Néanmoins, elle compte un certain nombre de bactéries pouvant exercer un pouvoir pathogène sur leur hôte.

Les colibacilles sont les principales responsables de troubles. L'étude de leur mode de pathogénicité chez l'Homme permet de les classer en 6 groupes :

- Les entérotoxigènes (ETEC), qui agissent en produisant des toxines déséquilibrant le métabolisme hydrominéral des entérocytes,
- Les entéropathogènes (EPEC), qui détruisent la muqueuse intestinale,
- Les entérohémorragiques (EHEC), dont la vérotoxine est agressive pour les entérocytes,
- Les entéroinvasifs (EIEC), qui colonisent les entérocytes,
- Les entéroaggrégatifs (EaggEC) et « à adhésion diffuse » (DAEC), moins bien connus.

La principale infection imputée à ces germes en buiatrie est probablement l'entérite néonatale, due à des bactéries dont le pouvoir pathogène s'apparente à celui des ETEC. Après s'être fixées à la muqueuse intestinale par des adhésines de surface (F5 en particulier), elles produisent une entérotoxine qui provoque au niveau clinique une diarrhée aqueuse rapidement mortelle. Le veau n'y est plus sensible après trois jours de vie, date à laquelle, en l'absence d'infections virales concomittentes empêchant une régénération normale des entérocytes, il ne possède plus les récepteurs aux facteurs d'attachement.

En fonction de leur degré de spécificité à l'espèce bovine, les salmonelles peuvent être à l'origine de divers tableaux cliniques. Après une étape d'entéro-invasion, caractérisée par des diarrhées, les bactéries sont prises en charge par les cellules macrophagiques présentes au

niveau des plaques de Peyer, qui les acheminent jusqu'aux nœuds lymphatiques mésentériques. Lorsque les bactéries sont peu spécifiques des bovins, elles sont à ce stade souvent détruites par les défenses de l'animal, conduisant à un blanchiment total de l'animal. Quand elles sont plus spécifiques, elles peuvent persister au sein des macrophages : l'animal reste infecté et les bactéries entrent en latence. Si le système immunitaire de l'hôte devient défaillant, les salmonelles peuvent alors atteindre d'autres organes par diffusion sanguine (foie, rate dans un premier temps, puis utérus, placenta, poumons), provoquant des troubles généraux pouvant s'avérer fatals pour l'animal. Certaines espèces salmonelliques sont dotées d'un pouvoir pathogène suffisamment important pour induire directement cette bactériémie, sans passer par la phase de latence.

Bactéries d'origine tellurique les clostridies peuvent, à l'occasion d'effractions cutanée ou de la consommation d'éléments les contenant, entrer dans l'organisme. Les entérotoxémies, affections multifactorielles sont dues entre autres à la résorption sanguine de toxines alpha, produites dans l'intestin par le toxinotype A de *Clostridium perfringens*. Le botulisme résulte de l'action des neurotoxines C ou D synthétisées dans la lumière intestinale par *Clostridium botulinum* (58).

### **2.2.1.2) Bactéries isolées lors de pathologie respiratoire :**

La flore commensale de l'appareil respiratoire se localise essentiellement dans les régions superficielles, comme les sinus ou le nasopharynx, où l'on trouve des Staphylocoques, des Streptocoques ou des Pasteurelles (82).

Les maladies respiratoires affectent principalement les bovins à l'engrais, sensibilisés par des risques de contamination accrus (regroupement d'animaux, ambiance déféctueuse) et prédisposés par leur faible capacité pulmonaire et une conformation favorisant un gain de poids de plus en plus rapide. Les bactéries sont rarement les seules impliquées dans les bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE), souvent reconnues comme agents de surinfection sur un terrain fragilisé par des virus ou des mycoplasmes.

Les bactéries de la famille des Pasteurellaceae sont les plus isolées. *Mannheimia haemolytica* en est considérée comme l'espèce la plus virulente, caractérisée par une grande diversité antigénique avec une prédominance du sérotype A1 et l'isolement de plus en plus fréquent du A6. Elle est à l'heure actuelle plus fréquemment retrouvée dans les prélèvements que *Pasteurella multocida*, de moins en moins présente depuis la commercialisation de vaccins ne contenant pas sa valence. Enfin, l'espèce *Histophilus somni* est nettement moins fréquente en Europe qu'en Amérique du Nord. Ces bactéries font partie de la flore commensale des premières voies respiratoires d'un grand nombre de bovins, mais elles sont dotées d'un fort pouvoir pathogène qui, si elles parviennent à déjouer les défenses immunitaires et à coloniser le parenchyme pulmonaire, peut s'exprimer par l'excrétion de deux toxines différentes : une endotoxine, commune à toutes ces pasteurelles, à l'origine d'une réaction inflammatoire responsable des signes cliniques observés, ou une leucotoxine, spécifique de *M. haemolytica*, à l'origine de lésions pulmonaires graves.

Les mycoplasmes, et plus particulièrement *Mycoplasma bovis*, sont reconnus depuis peu comme agents pathogènes, intervenant dans l'initiation permettant l'installation des bactéries responsables des signes cliniques de BPIE. Même si les mécanismes de sa virulence ne sont pas pour l'instant complètement élucidés, ils peuvent adhérer aux neutrophiles, et ont un pouvoir d'invasion.

De nombreuses bactéries Gram + peuvent également provoquer des troubles respiratoires chez les bovins. Parmi elles, certaines font partie de la flore commensale : *Arcanobacterium pyogenes* devient pathogène lorsqu'il quitte les voies aériennes superficielles pour les poumons, où il est souvent retrouvé en association avec les pasteurelles et les mycoplasmes lors d'infection chronique. Les Streptocoques, fréquemment retrouvés dans les prélèvements par lavage trachéo-bronchiques, sont pathogènes en particulier pour les veaux. Parmi eux, on compte plusieurs espèces impliquées en pathologie humaine comme *Streptococcus pneumoniae* et *mitis*, *Streptococcus uberis* qui est un pathogène retrouvé aussi au niveau mammaire, et les Entérocoques, qui sont des bactéries endogènes du tube digestif qui peuvent se retrouver dans la cavité buccale et les voies aériennes superficielles (58).

### **2.2.1.3) Bactéries isolées lors de pathologie mammaire :**

Les bactéries à l'origine d'infections mammaires peuvent avoir deux réservoirs différents : environnemental ou mammaire. Depuis la mise en place de techniques de traite visant à améliorer le niveau sanitaire des élevages laitiers, l'incidence des mammites subcliniques a fortement diminué. *A contrario*, celle de mammites cliniques a augmenté.

Les colibacilles sont à l'origine de mammites d'environnement qui peuvent avoir des conséquences très graves sur l'état général des animaux. A l'heure actuelle, avec la progression de la génétique, la conformation des mamelles des laitières les rend plus vulnérables à l'infection par des bactéries se trouvant dans leur environnement direct, en particulier à la sortie de la salle de traite, lorsque le sphincter du trayon n'est pas complètement refermé. D'autres espèces bactériennes peuvent être retrouvées dans les prélèvements, comme *Klebsiella pneumoniae* ou des *Enterobacter*, mais leur rôle dans un processus infectieux n'est pas clairement déterminé, un prélèvement correct au niveau de la mamelle n'étant pas toujours aisé à réaliser.

Trois espèces de Streptocoques peuvent être impliquées lors de mammite. *Streptococcus agalactiae*, dont la fréquence dans les prélèvements a fortement diminué depuis la mise en place des mesures d'hygiène de traite, est spécifique de la mamelle. La prévalence de *S. dysgalactiae*, à réservoir mammaire également, n'a pas connu de grosse évolution. *S. uberis*, que nous avons déjà rencontré en pathologie respiratoire, peut se trouver aussi bien dans la mamelle que dans l'environnement, rendant malaisée la lutte contre lui.

Les Staphylocoques, qui font partie de la flore endogène de la peau et des muqueuses, sont très spécifiques d'une espèce animale. Au niveau de la mamelle, *Staphylococcus aureus* est le second pathogène le plus isolé, derrière *Streptococcus uberis*. Certaines souches, caractérisées coagulase positives, induisent des mammites généralement subcliniques, tandis que les coagulase négatives entraînent des taux cellulaires élevés dans le lait, dépréciant sa qualité.

Les mycoplasmes, enfin, déjà rencontrés en pathologie respiratoire, sont des pathogènes très importants car pouvant provoquer de graves mammites pendant la lactation, ils sont également capables d'infecter la vache lorsque celle-ci est tarie, ou la génisse. On retrouve là encore *Mycoplasma bovis* (58).

#### **2.2.1.4) Bactéries isolées lors d'infections cutanées :**

La peau possède naturellement une flore commensale, localisée principalement dans les couches superficielles de l'épiderme et les follicules pileux, et d'autant plus riche que l'environnement est chaud et humide (82). Elle peut être à l'origine d'infections lors d'effraction cutanée : parmi les souches identifiées, on compte les Staphylocoques, déjà identifié dans les prélèvements d'origine mammaire, et qui provoquent en général des infections localisées.

Des bactéries se trouvant dans l'environnement des animaux peuvent également être à l'origine d'abcès, voire d'inflammations des nœuds lymphatiques, comme *Actinomyces bovis*, ou *Arcanobacterium pyogenes*.

Enfin, *Dermatophilus congolense*, est l'agent de la dermatophilose, une maladie cutanée en plein développement en France, où elle touche les troupeaux laitiers.

D'autres souches bactériennes sont plus spécifiques de certaines régions du corps. La peau du pied notamment, et l'espace interdigité en particulier, est le lieu de deux infections majeures : le « fourchet », ou dermatite interdigitée contagieuse, maladie d'origine multifactorielle pour laquelle plusieurs espèces bactériennes ont pu être identifiées (*Fusiformis nodosus*, *Sphaerophorus necrophorus*...), et le panaris interdigité, dû à des bactéries environnementales comme *Fusobacterium necrophorum* ou *Arcanobacterium pyogenes*. Si la première infection peut se résoudre par une amélioration de l'hygiène et l'application de solutions désinfectantes, la seconde peut entraîner de graves lésions du pied voire une atteinte de l'état général si le traitement antibiotique approprié n'est pas rapidement mis en œuvre (58).

#### **2.2.1.5) Conclusion :**

Le tableau 12 synthétise les principales espèces bactériennes responsables d'infections en buiatrie isolées au laboratoire (58).

**Tableau 12** : Principales espèces bactériennes isolées au laboratoire (58) :

Site de l'infection pathologique	Flore normale	Bactéries pathogènes
Appareil digestif	*** (intestin)	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Salmonella enterica</i>
		<i>Clostridium botulinum</i>
		<i>Clostridium tetani</i>
Appareil respiratoire	** (rhinopharynx)	<i>Mannheimia haemolytica</i>
		<i>Pasteurella multocida</i>
		<i>Haemophilus somnus</i>
		<i>Arcanobacterium pyogenes</i>
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
		<i>Streptococcus mitis</i>
		<i>Mycoplasma bovis</i>
Mamelle	0	<i>E. coli</i> et autres entérobactéries
		<i>Klebsiella</i>
		<i>Serratia</i>
		<i>Streptococcus uberis</i>
		<i>Streptococcus agalactiae</i>
		<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
		<i>Staphylococcus aureus</i>
		<i>Staphylococcus autres</i>
Peau interdigitée et au contact de la couronne	*	<i>Sphaerophorus necrophorus</i>
		<i>Fusobacterium necrophorum</i>
		<i>Prevotella spp</i>
		<i>Treponema spp</i>
Peau en général	*	<i>Staphylococcus aureus</i>
		<i>Dermatophilus congolense</i>
		<i>Nocardia asteroides</i>

\* Degré de présence dans la flore commensale

Cette liste des bactéries pathogènes est loin d'être exhaustive, car établie sur l'analyse des prélèvements envoyés au laboratoire, ce qui ne représente qu'une très faible part des infections observées et traitées par les vétérinaires praticiens sur le terrain. Néanmoins, elle constitue une base essentielle à la bonne conduite d'une antibiothérapie, car elle permet de cibler les bactéries les plus retrouvées et leurs caractéristiques, orientant alors vers une classe d'antibiotiques particulière.

## 2.2.2) Utilisation des antibiotiques à but curatif ou préventif :

### 2.2.2.1) Définition, objectifs :

La maladie bactérienne est considérée comme le dépassement des défenses immunitaires de l'organisme par une pression infectieuse. Malgré la mise en place de mesures hygiéniques, vaccinales, ou la sélection génétique d'animaux plus résistants, il faut parfois avoir recours à un traitement antibiotique pour vaincre cette infection : c'est l'**antibiothérapie**. L'antibactérien est une aide à apporter lorsque le système immunitaire est trop faible ou la souche infectieuse particulièrement virulente : ce n'est pas lui qui guérit l'animal, mais le système immunitaire (31). Les objectifs d'une intervention à but thérapeutique sont donc de limiter la souffrance de l'animal malade, d'éviter la mortalité et, pour les animaux de rente, de rétablir les niveaux de production (lait, viande). Dans le cas de

bactéries communes aux animaux et à l'Homme, il s'agit également d'éviter la transmission de ces micro-organismes aux personnes en contact avec l'animal malade (62).

L'hygiène et les conditions d'élevages sont des éléments capitaux de la prévention des maladies infectieuses (17). Néanmoins, elles peuvent s'avérer insuffisantes et il faut avoir recours à certaines mesures préventives et notamment à l'administration d'antibiotiques. La **métaphylaxie** est une mesure mise en place lorsqu'une infection s'est déclarée dans un élevage, et qu'une proportion importante d'animaux est malade. Elle consiste en l'administration à dose curative de l'antibiotique utilisé sur les animaux malades aux animaux sensibles exposés non atteints. Dans cette optique, les objectifs recherchés sont les mêmes que ceux de l'antibiothérapie (62). En élevage bovin, la métaphylaxie est mise en œuvre dans les infections contagieuses comme les affections respiratoires ou les entérites néo-natales, qui peuvent se transmettre à l'ensemble de l'effectif sensible très rapidement.

L'**antibioprévention** enfin, est l'administration préventive d'antibiotiques à dose thérapeutique à des individus soumis à un risque infectieux (62). Dans les élevages industriels, où les mesures hygiéniques sont très strictes (contrôles à l'introduction, désinfection après chaque bande et vide sanitaire de plusieurs semaines), le statut sanitaire dégradé des animaux (dû en particulier à des phénomènes de cannibalisme et de léchage mutuel) conduit les éleveurs à leur distribuer des aliments supplémentés avec des antibiotiques (17). Ceci vise à éviter que les infections présentes à bas bruit dans l'élevage ne se déclarent et se propagent à une vitesse vertigineuse, compte tenu de la densité des animaux dans des locaux dans la grande majorité des cas entièrement clos. Elle est utilisée à des étapes clés de la vie des animaux comme les vaccinations, le transport ou le mélange d'animaux, le sevrage des porcelets, ou encore en cas d'intervention chirurgicale, les animaux étant plus fragiles et donc plus sensibles aux infections (81). Elle est très fréquente en élevage laitier, avec l'application de pommades intramammaires contenant un ou plusieurs antibiotique(s) lors du tarissement des vaches.

#### ***2.2.2.2) Etude particulière de l'antibiothérapie :***

L'antibiothérapie est considérée comme une intrusion dans deux milieux : l'animal et ses bactéries commensales (milieu endogène), et l'environnement, où cohabitent diverses bactéries, d'autres animaux, et l'Homme (27). On ne doit donc y avoir recours que dans des indications précises, et choisir la molécule la plus efficace, qui permette le maintien de l'immunité et diffuse dans l'organisme pour se concentrer dans les tissus malades (32).

##### **2.2.2.2.1) Indications générales, modalités de traitement :**

Comme nous l'avons évoqué plus haut, l'antibiothérapie est préconisée dans le traitement des maladies infectieuses causées par des bactéries. En élevage bovin, les principales infections rencontrées sont intestinales, respiratoires, mammaires, ombilicales et podales. La décision de mettre en œuvre un traitement anti-infectieux découle d'un diagnostic clinique, corroboré ou non par un diagnostic bactériologique (27).

Idéalement, l'antibiotique utilisé devrait avoir un spectre étroit, spécifiquement dirigé contre les espèces ou familles bactériennes impliquées dans le processus infectieux, et une action de courte durée, de manière à limiter les effets secondaires sur l'animal traité. Néanmoins, sur le terrain, il est démontré que le recours aux analyses bactériologiques est irrégulier : les praticiens favorisent donc les antimicrobiens à large spectre et longue action (32). Les conditions particulières liées à l'élevage (prise en compte du coût du traitement en



particulier) font que les éleveurs ont largement recours à l'automédication pour gagner du temps et de l'argent. Ils ne font en général appel au vétérinaire que si leur traitement de première intention échoue. Pour les mêmes raisons, ce dernier ne réalise des prélèvements en but d'isoler l'agent infectieux responsable de la maladie qu'en cas d'échecs thérapeutiques successifs (17).

On distingue donc plusieurs étapes dans la mise en place de la thérapeutique anti-infectieuse :

- **L'antibiothérapie de première intention**, qui correspond à l'automédication réalisée par l'éleveur. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une intervention en aveugle, où l'exploitant reproduit un schéma thérapeutique prescrit par son vétérinaire traitant lors d'un processus pathologique similaire. Il est essentiel de privilégier les molécules classiques dans ce cas, car cette pratique induit une pression antibiotique sur les populations bactériennes, favorisant la sélection de souches résistantes. Il apparaît néanmoins que ce traitement de première intention est efficace dans 70 à 80 % des cas (4).
- **L'antibiothérapie dite « de première urgence »** : elle est administrée en général à un bovin dont les signes et l'examen clinique n'ont pas permis d'établir avec certitude l'agent pathogène en cause (27). Pour cela, le vétérinaire dispose d'antibiotiques à spectre large qu'il peut utiliser en tenant compte des données épidémiologiques dont il dispose (59). Il peut également faire appel à une association d'antibiotiques pour bénéficier d'un effet synergique ou additif, mais avec des molécules ayant des modes d'action différents. Il est conseillé en outre de ne pas recourir à des familles antibiotiques similaires à celles que l'éleveur a utilisé en première intention : il est donc essentiel d'obtenir au préalable des commémoratifs et une anamnèse précis (4). En l'absence de diagnostic bactériologique précis, il faut privilégier les molécules bactéricides anciennes, à spectre plus large et actives plus rapidement. Elles ont en outre l'avantage d'être moins toxiques et peu soumises au bon fonctionnement du système immunitaire de l'animal, et d'avoir des posologies facilement adaptables. Dans un certain nombre de cas, l'examen clinique conduit à l'identification précise du germe incriminé : l'antibiothérapie, même si elle reste de première urgence fait alors appel à un antibiotique à spectre moins large, diminuant ainsi le risque de sélection de résistances (27).
- **L'antibiothérapie après diagnostic étiologique**, moins fréquente : elle est mise en place après la réalisation d'un antibiogramme, en général si aucune amélioration n'est observée après 48 heures du traitement de première urgence. Il est préconisé de réaliser le prélèvement avant de mettre en place le premier traitement, de façon à pouvoir déterminer les causes d'échec, qui peuvent parfois être liées à une infection par des souches bactériennes résistantes (27). Mais l'antibiogramme étant une technique d'évaluation de la sensibilité *in vitro*, il ne permet que de présager de l'efficacité ou au contraire de l'échec clinique du traitement entrepris *in vivo* (4).

Avant de mettre en place un traitement antibiotique, il faut prendre en compte le degré d'atteinte de l'état général de l'animal à traiter pour établir le bon schéma thérapeutique. La dose doit garantir une concentration suffisante au niveau des tissus atteints malgré les modifications éventuelles que la maladie peut engendrer sur le métabolisme de l'animal. La fréquence d'administration doit être adaptée en fonction de certains critères comme l'âge ou l'espèce. La durée du traitement doit être basée sur l'évolution de l'état général de l'animal et

doit se prolonger jusqu'à deux jours après l'initiation de amélioration clinique. En principe, on l'évalue à sept jours avec un antibiotique bactériostatique, et à cinq jours pour un bactéricide (27). Enfin, contrairement aux élevages porcins ou avicoles où les effectifs animaux sont très importants et l'administration des antibactériens se fait en majorité par l'eau ou la nourriture (traitement de masse), l'élevage bovin offre la possibilité de mettre en place des traitements individuels, par voie orale ou parentérale (81). La voie d'administration la plus efficace semble être une intraveineuse, rapide en traitement d'attaque, puis lente (27). Néanmoins il ne faut pas oublier que, quel que soit le traitement entrepris, le coût de ce dernier est primordial.

En conclusion, l'antibiotique utilisé doit (34):

- Etre efficace : il doit être actif sur le germe responsable de l'infection et son administration doit aboutir à la guérison de l'animal,
- Etre facile à administrer : le nombre d'injections et leur volume doit être limité pour garantir l'observance du traitement,
- Permettre un gain de temps qui favorise la surveillance des autres animaux,
- Réduire le stress des animaux en limitant les périodes de contention,
- Avoir un délai d'attente court.

Par ailleurs, une administration sous-cutanée de ce dernier doit être privilégiée, pour garantir une moindre douleur de l'animal lors de l'injection et des réactions locales moins sévères. Des recommandations existent pour aider le praticien à mettre en place un traitement de première intention.

Le praticien peut donc avoir recours aux antibiotiques pour traiter un animal malade ou prévenir la contamination d'animaux sensibles en milieu infecté. Lors de traitement curatif, il peut réaliser des prélèvements pour identifier précisément le germe en cause, ou mettre en place une antibiothérapie basée sur son examen clinique de l'animal et son expérience. Pour aider le praticien dans ses choix lors d'antibiothérapie « de première urgence », des recommandations par types d'infection existent.

#### **2.2.2.2.2) Recommandations par types d'infections :**

##### *2.2.2.2.2.1) Recommandations lors d'infections digestives :*

Différents pathogènes sont responsables d'entérites néo-natales selon l'âge du veau. Chez les veaux déshydratés de moins de quatre jours, une origine colibacillaire est très probable, tandis que les diarrhées des veaux plus âgés sont dus à une association de virus et de bactéries (47). La base de la thérapeutique des diarrhées est évidemment la réhydratation, mais l'utilisation des antibiotiques sur les veaux est bénéfique en cas de colibacillose. La voie d'administration privilégiée est alors la voie orale, qui permet d'atteindre une concentration efficace dans la lumière intestinale. Les molécules préconisées dans ce cas sont la colistine, la gentamicine et les quinolones. En cas de septicémie, plusieurs molécules comme un aminoside, le ceftiofur, la cefquinome, ou une fluoroquinolone peuvent être administrés par voie générale. En cas d'entérite d'origine virale, les associations amoxicilline+acide clavulanique ou sulfamide+triméthoprime peuvent être utilisés par voie orale ou générale en cas de suspicion de septicémie (68).

Lors de la mise en lot des veaux de boucherie, il est possible d'administrer à ces derniers de la colistine en prévention de diarrhées. Le traitement mis en place lors d'entérototoxicité doit être mis en œuvre précocement et massivement (toutes les deux heures), mais il reste décevant. Une antibioprévention est néanmoins fortement conseillée sur un troupeau où un animal est mort d'entérototoxicité (40).

Les affections digestives des bovins adultes sont, quant à elles, relativement peu d'origine bactérienne. Les aminosides (gentamicine, apramycine), la colistine, les céphalosporines (cefalexine, ceftiofur, cefquinome), les fluoroquinolones (fluméquine, enro-, dano-, marbofloxacin) ou une association sulfamide+triméthoprime peuvent être utilisés grâce à leur diffusion dans l'appareil digestif et la paroi intestinale (22). Le tableau 13 reprend les principales familles antibiotiques à utiliser face à diverses infections intestinales.

#### *2.2.2.2.2) Recommandations lors d'infections respiratoires :*

L'infection du poumon est plus fréquemment d'origine virale ou mycoplasmatique chez le veau de moins de trois mois, tandis que les pasteurelles prédominent dans les infections du brouillard ou de l'adulte (53). Néanmoins, la clinique est rarement pathognomonique : les prélèvements ont donc un intérêt diagnostique évident. Il faut privilégier un antibactérien actif contre les pasteurelles, et les formes retard (45). Celui-ci doit en outre pouvoir se concentrer dans les poumons (44).

L'utilisation d'antibiotiques en cas de BronchoPneumonie Infectieuse Enzootique (BPIE) et d'infection par le Virus Respiratoire Syncytial (RSV) est utile pour éviter le développement des souches bactériennes de surinfection. Le florfenicol est conseillé en cas de surinfection pasteurellique, les pasteurelles ayant de grandes aptitudes à acquérir des résistances. Lorsque les bactéries Gram – sont impliquées, il est intéressant de faire appel aux quinolones, qui peuvent être administrées par voie orale ou parentérale. D'une manière générale, les macrolides, le florfenicol et les fluoroquinolones sont utiles du fait de leur capacité à se concentrer dans les macrophages alvéolaires (53). Après le sevrage, la voie orale ne doit pas être utilisée. En cas d'infection par le RSV, le traitement doit se prolonger pendant 3 jours à compter de la constatation de l'hyperthermie (40).

Lors de l'allotement des bovins destinés à l'engraissement, le recours aux antibiotiques peut être utile pour prévenir les infections respiratoires : les tétracyclines et la tilmicosine sont utilisables par voie orale ou parentérale lors d'administration sous une forme retard. Un anti-inflammatoire comme l'aspirine est parfois associé à ce traitement, qui doit durer quinze jours à trois semaines (53).

Si plus de 10 % des animaux sensibles sur deux jours consécutifs, ou plus de 25% de manière instantanée, sont touchés lors d'une infection respiratoire, l'ensemble de l'effectif sensible doit être traité avec l'antibiotique utilisé à but curatif sur les animaux malades. Les tétracyclines ou de la tilmicosine doivent être administrées pendant 3 à 5 jours (53).

#### *2.2.2.2.3) Recommandations lors de mammites :*

Les mammites chez la vache sont une dominante pathologique en élevage laitier. Si la mammite colibacillaire est caractéristique, avec une atteinte sévère de l'état général de l'animal, la plupart des traitements mis en place concerne les mammites dites subcliniques, dont les signes cliniques ne permettent pas de distinguer les agents responsables. Le prélèvement n'est pas fondamental pour un traitement par voie locale, mais il devient nécessaire en cas d'échecs thérapeutiques répétés dans un élevage. L'antibiotique à utiliser en

première intention doit être liposoluble, à large spectre (46). Dans le traitement des mammites, la voie intramammaire doit être privilégiée. La voie générale peut être utilisée en complément, notamment dans les infections à *Streptococcus uberis*, ou lors d'infections anciennes grâce à la diffusion possible dans le parenchyme de molécules peu ionisées comme les macrolides ou les tétracyclines. Elle est également utile lors de mammitte aigue toxigène pour prévenir les septicémies, ou lors d'obstruction du canal du trayon.

Lors d'infection par *Staphylococcus aureus*, des pénicillines (associées ou non aux aminosides), des céphalosporines, des macrolides et apparentés comme le lincosamide sont recommandés. Pour le traitement des mammites à *Streptococcus uberis*, on retrouve les pénicillines et les associations pénicilline+novobiocine et néomycine+bacitracine. Enfin, le recours aux bêta-lactamines, aux aminosides, aux polypeptides ou aux fluoroquinolones est indiqué lors de colibacillose. Enfin, en seconde intention, l'utilisation des bêta-lactamines par voie générale est recommandée en cas d'échec du traitement, probablement due à une infection par une bactérie Gram +. En cas d'amélioration insuffisante sous le traitement de première intention, une reconduction de ce dernier associée à une antibiothérapie par voie générale (sauf en cas d'infection par *Streptococcus uberis*) est préconisée (30).

#### 2.2.2.2.4) Recommandations lors d'omphalites :

L'administration d'antibiotiques en cas d'omphalites se fait par voie générale et le traitement doit être de longue durée. Une association de bêta-lactamines et de céphalosporines ou aminosides, les tétracyclines, le florfénicol et les fluoroquinolones sont utilisables (40).

#### 2.2.2.2.5) Recommandations lors d'infection podale :

En cas de panaris interdigité, *Fusobacterium necrophorum* est sensible à de nombreux antibiotiques, sauf les aminosides et les fluoroquinolones (44). Le traitement par voie générale doit être précoce (40).

#### 2.2.2.2.6) Recommandations lors d'affections diverses :

Le traitement de choix de la kérato-conjonctivite sèche (KCS) est l'administration parentérale de Terramycine longue action, la cloxacilline pouvant être utilisée par voie locale, la streptomycine étant utilisable lorsque l'atteinte est plus sévère (40). Lors de troubles nerveux chez les bovins, des bactéries du genre *Listeria* peuvent être incriminées : dans ce cas, l'administration de florfénicol, d'ampicilline ou de triméthoprime peut être envisagée (44).

En cas d'arthrite, la stratégie thérapeutique associe un antibiotique (administré 15 jours à 3 semaines) et un anti-inflammatoire non stéroïdien. Lors d'arthrite aigue, la voie générale assure une meilleure diffusion dans l'articulation, tandis qu'une injection intra-articulaire pendant une longue période est recommandée lors d'infection chronique. La kanamycine, la cefazoline et la clindamycine sont utilisables par voie parentérale, tandis qu'une pénicilline, la tilmicosine, la gentamicine ou la lincomycine s'administrent par voie locale. Les fréquences d'administration sont élevées, sauf pour la tilmicosine, administrée toutes les 72 heures (69).

Lors de cystite, la pénicilline G est recommandée lors d'affections à *Corynebacterium renale*, et l'amoxicilline en cas de colibacillose (75).

Des recommandations en matière d'antibiothérapie de première urgence existent pour les principales infections de l'élevage bovin. Elles permettent au praticien d'agir en l'absence de résultats d'analyses complémentaires, lorsque la clinique n'est pas pathognomonique d'une atteinte par un agent infectieux donné. En marge de cette utilisation des antibiotiques à but curatif, il était possible jusqu'en janvier dernier d'administrer à des animaux d'élevage des antibiotiques à but zootechnique.

### 2.2.3) Une utilisation désormais interdite : Les additifs antibiotiques :

Les additifs antibiotiques, aujourd'hui interdits en France, sont des antibactériens utilisés à faible dose pendant toute la croissance des animaux, avec l'objectif d'obtenir un gain de poids maximal en un minimum de temps (62). La découverte de leurs propriétés zootechniques remonte à la fin des années 60, lors de l'utilisation pour la fabrication d'aliments pour animaux de supports de fermentation employés dans la recherche pharmaceutique, les performances zootechniques des animaux ayant reçu cette alimentation s'étant améliorées grâce à la faible quantité d'antibiotiques qu'elle contenait. Les premières recommandations visant à réglementer leur utilisation en nutrition animale ont été élaborées dès 1969 (78), et la directive européenne la régissant, 70/524/CE, date de 1970 (7). En 1999, la quasi-totalité des porcs, des dindes et des veaux de boucherie, plus des deux tiers des poulets et près d'un tiers des bovins recevaient des aliments contenant des additifs antibiotiques (17). Voyons les avantages que tiraient les éleveurs de l'adjonction d'antibiotiques à dosage faible à l'alimentation de leurs animaux.

#### ***2.2.3.1) Effets zootechniques de l'utilisation des additifs antibiotiques :***

L'utilisation d'additifs antibiotiques en alimentation animale a deux objectifs zootechniques : diminuer l'indice de consommation (IC) et améliorer le gain moyen quotidien (GMQ) des animaux en croissance. Au final, ceci aboutit à un gain économique par l'obtention de lots plus homogènes, donc d'animaux vendus plus vite et une libération des bâtiments plus rapide (17).

Chez les monogastriques, plusieurs éléments permettent d'envisager une action des additifs antibiotiques sur la flore commensale de l'animal : en effet, l'amélioration des performances zootechniques n'est pas observée lorsque les promoteurs de croissance ont été modifiés de façon à supprimer leurs propriétés antibiotiques. De plus, ils sont inactifs sur les animaux conditionnés pour ne pas avoir de flore endogène, et au contraire particulièrement efficaces lors d'administration dans des conditions d'hygiène dégradées. Ils agissent en inhibant le catabolisme de l'urée et des acides aminés par les micro-organismes. Ceci aboutit à une meilleure disponibilité des substrats pour l'animal, une amélioration de la rétention azotée par inhibition de la fermentation des glucides (et par là de la production d'acide lactique à partir du glucose) et une modification du métabolisme des sels biliaires par les entérocoques présents le tube digestif. De plus, l'inhibition des uréases bactériennes entraîne la diminution de la production d'ammoniac, donc une ammoniémie moindre et au final une économie du foie par baisse de la sollicitation de sa fonction de détoxification. Par ailleurs, la diminution de la concentration des molécules toxiques dans la lumière intestinale permet un maintien de l'intégrité de l'épithélium, ralentissant son taux de renouvellement, augmentant sa surface d'absorption et diminuant l'épaisseur de la muqueuse. Associés à un ralentissement du transit induit par une baisse de la production d'acide lactique, ces derniers éléments contribuent à une meilleure absorption intestinale et une meilleure disponibilité des nutriments pour l'animal. Les promoteurs de croissance antibiotiques ont également une action préventive ou thérapeutique par limitation des infections subcliniques, comme cela est

démontré chez les volailles avec les bénéfices de l'administration de pénicilline sur l'entérite nécrosante (18).

Chez les polygastriques, différentes actions permettent une économie de l'énergie et donc une amélioration du gain de poids : amélioration de l'anabolisme protéique par orientation du métabolisme du rumen vers la production d'acide propionique, inhibition de la méthanogenèse ou encore réduction des activités toxiques de l'intestin, avec les mêmes conséquences que chez les monogastriques. Néanmoins, divers effets indépendants de la microflore, peuvent être décrits : on observe notamment des modifications hormonales conduisant à une prise de poids, une amélioration des défenses immunitaires au niveau intestinal, et une meilleure digestion des glucides et des protéines par la promotion de l'action de certaines enzymes digestives (18).

Au final, l'utilisation d'additifs antibiotiques permet la pleine expression du potentiel génétique des animaux grâce à l'amélioration des performances zootechniques dégradées par des paramètres défaillants de l'élevage (7). La viande des animaux traités coûte donc moins cher à produire, et entraîne une diminution des effluents, par une meilleure assimilation de l'azote donc une diminution de la consommation des protéines (17). En marge de ces effets zootechniques, il a été démontré que l'administration de flavophospholipol a un effet d'élimination de certains plasmides présents chez *E. coli*, par inhibition de la croissance des souches bactériennes les hébergeant (*E. coli* et autres entérobactéries). Ceci conduit à une diminution de la résistance de ces dernières à certains antibiotiques comme les tétracyclines, l'ampicilline, la streptomycine et les sulfamides (35). Malgré cela, l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance a été la première incriminée dans la sélection de souches bactériennes résistantes en élevage, aboutissant à leur retrait définitif. Voyons quelles sont les premières conséquences de cette décision dans les pays pionniers qui l'ont mise en œuvre depuis plus de dix ans.

### **2.2.3.2) Premières conséquences du retrait des additifs antibiotiques :**

L'absence de découverte de nouveaux antibiotiques depuis 1990, et le développement continue de nouvelles résistances aux antibactériens utilisés sur le terrain, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, a abouti au retrait des promoteurs de croissance antibiotiques par l'application du principe de précaution. Sur les 13 molécules initialement utilisées, 11 étaient retirées au 1<sup>er</sup> juillet 1999, date d'interdiction de l'utilisation de la bacitracine zinc, la spiramycine, la virginiamycine et le phosphate de tylosine, considérées comme trop proches de molécules utilisées en thérapeutique humaine (7). Jusqu'en janvier 2006, les seules molécules encore autorisées comme additifs étaient le flavophospholipol, l'avilamycine, le monensin et la salinomycine, parmi lesquelles seuls les deux premiers principes actifs ont une réelle activité antibiotique, les deux autres étant utilisés pour leurs propriétés coccidiostatiques (81).

La directive européenne 70/524 détaillait au 1<sup>er</sup> juillet 1999 quinze catégories d'additifs, classés par ordre alphabétique de A à P, et dont l'activité est répertoriée selon trois intérêts distincts : certains améliorent les qualités sanitaires et organoleptiques des aliments (intérêt technologique), d'autres contribuent à leur qualité nutritionnelle (intérêt nutritionnel) et les derniers ont une action bénéfique sur les animaux eux-mêmes (intérêt zootechnique et protecteur), catégorie où entrent les antibiotiques (7).

La Suède est le premier pays à avoir, en 1986, interdit l'utilisation des additifs antibiotiques en alimentation animale (19). Ceci répondait aux exigences sociétales des

suédois, soucieux du bien-être animal, et à la problématique croissante de l'antibiorésistance (7). Vingt ans après, les autorités peuvent dresser un premier constat de ce retrait. En production porcine, la consommation d'antibiotiques, après avoir connu une augmentation de 20 % jusqu'en 1995, a diminué depuis. L'interdiction des promoteurs de croissance antibiotiques n'a pas eu d'incidence sur les porcs charcutiers mais l'utilisation thérapeutique d'antimicrobiens chez les porcelets s'est accrue jusqu'en 1989, malgré la mise en place de mesures préventives telles qu'une amélioration des paramètres d'ambiance, de l'hygiène, et l'emploi de facteurs de croissance non antibiotiques. Les suédois ont notamment eu recours à l'oxyde de zinc, qui permet de réduire les perturbations de la flore intestinale du porcelet après le sevrage, en grande quantité, jusqu'à son enregistrement comme médicament en 1998. Au final, à la suite des restrictions, l'incidence des diarrhées des porcelets a beaucoup augmenté et ces derniers avaient un gain de poids plus faible, entraînant un temps plus important pour atteindre 25 kilos. Outre l'oxyde de zinc, les quantités d'olaquinox utilisées ont également fortement augmenté. Néanmoins, après une période d'adaptation, les performances zootechniques des élevages porcins se sont améliorées : le nombre d'animaux sevrés s'est accru, les performances de reproduction se sont maintenues, de même que l'âge au sevrage et l'intervalle entre mises-bas s'est atténué. Il est à noter que la situation géographique de la Suède a probablement contribué aux bons résultats obtenus, avec un isolement grâce à la mer empêchant la diffusion de maladies infectieuses provenant d'autres pays, mais aussi un climat favorable. De plus, les conditions d'élevage favorisent le bien-être animal avec de plus faibles densités de population dans les bâtiments que dans d'autres pays d'Europe. Enfin, la Suède est exempte de nombreuses maladies comme la maladie d'Aujesky, le Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin (SDRP) ou la peste porcine (19). En production avicole, la situation est similaire (7).

Le Danemark a suivi l'exemple de la Suède, avec l'interdiction des additifs antibiotiques en 2000. Les mêmes mesures préventives ont été mises en place et, après une augmentation transitoire des cas de diarrhées du porcelet, la situation est revenue à la normale, grâce notamment à la réduction des apports d'éléments nutritifs susceptibles de fournir des substrats à des bactéries pathogènes. Par ailleurs, aucune augmentation de la consommation d'antibiotiques à but curatif ou préventif n'a été observée, ce qui est confirmé par le réseau de surveillance de la consommation d'antibiotiques en élevage, le DANMAP (19).

Le retrait des additifs antibiotiques en Suède et au Danemark est donc un succès, prouvant que l'élevage industriel peut fonctionner sans additifs antibiotiques. Néanmoins, d'autres promoteurs de croissance ont été étudiés.

### **2.2.3.3) Solutions alternatives envisagées :**

Suite au retrait, en 1999, de quatre nouvelles molécules antibiotiques utilisées comme facteurs de croissance, une enquête a été menée en élevage avicole auprès de divers organismes tels que des fabricants d'additifs ou des organisations de production. Jusqu'à leur retrait, la virginiamycine et la bacitracine zinc étaient particulièrement utilisés par les aviculteurs du fait de leur prix abordable et leur grande efficacité. Jusqu'en janvier 2006, le flavophospholipol et l'avilamycine étaient encore autorisés et utilisés en élevage de dinde et de poulet de chair du fait de leurs propriétés vis-à-vis des *Clostridium*. Pour pallier les inévitables pertes de production liées à leur retrait, les éleveurs ont mis en place de nombreuses mesures sanitaires et les producteurs d'aliments ont élaboré des formulations sans adjonction d'additifs antibiotiques. Par ailleurs, ils ont développé des aliments contenant d'autres facteurs de croissance comme des huiles essentielles ou des enzymes. Ce sont les

nouvelles orientations étudiées, sélectionnées sur leurs aptitudes à améliorer les performances zootechniques des animaux, à maintenir un bon fonctionnement de la flore intestinale et surtout sur leur coût. Parmi les additifs les plus présents actuellement sur le marché, on compte :

- Les argiles : ils appartiennent à la catégorie des liants, antimottants et coagulants (catégorie L), qui présentent un intérêt technologique et ont en particulier une action positive sur l'efficacité alimentaire et la flore digestive.
- Les enzymes : elles font partie de la catégorie N (catégorie des micro-organismes), associée à un intérêt technologique car elles augmentent l'efficacité alimentaire. La recherche actuelle vise à la découverte de nouvelles molécules actives sur de nouveaux substrats.
- Les huiles essentielles et extraits de plante : ils contrôlent l'appétit et les sécrétions digestives. Ils ont donc un intérêt technologique et appartiennent à la catégorie C (substances aromatiques et apéritives). L'ail, l'eucalyptus, le thym ou encore le phénol et les tanins en sont quelques représentants.
- Les acides organiques : conservateurs (catégorie G) à intérêt technologique, ils ont des effets bactériostatiques et bactéricides dans la lumière intestinale et ils sont à l'origine d'une meilleure acidification des aliments dans l'estomac. Parmi eux, on retrouve les acides acétique, lactique, citrique ou tartrique.
- Les probiotiques : micro-organismes d'intérêt zootechnique (catégorie O), ils exercent un effet hygiénique en intervenant sur la flore commensale et ont une action nutritionnelle en agissant comme promoteurs de croissance. Certains champignons comme les *Saccharomyces*, des bactéries comme les entérocoques ou les bacilles sont déjà intégrés à certains aliments pour animaux.
- Les prébiotiques, oligosaccharides considérés non comme additifs mais comme ingrédients, agissant dans le colon en stimulant le système immunitaire de l'animal, soutenant la flore commensale qui s'y trouve et y empêchant l'adhésion de bactéries pathogènes.

Il apparaît aujourd'hui qu'aucun de ces éléments utilisé seul ne peut atteindre les performances des additifs antibiotiques, et que leur but étant la mise en place d'une microflore favorable chez les animaux les plus fragiles, celle-ci n'est obtenue que par une association de plusieurs d'entre eux.

Enfin, les mesures préventives dans les élevages avec l'amélioration des conditions sanitaires et la sécurisation de l'alimentation distribuée aux animaux sont des pistes alternatives à explorer plus avant (7).

### **2.3) Conclusion :**

De son processus de fabrication à son administration, la molécule antibiotique est régie par de nombreuses lois. L'évolution de la réglementation est à l'origine de la disparition de certaines molécules utilisées depuis longtemps et dont l'efficacité n'avait pas toujours été démontrée, et de la relative pénurie à laquelle doivent faire face les praticiens pour traiter et prévenir les maladies bactériennes en élevage.



Face à la grande diversité des agents pathogènes, responsables parfois d'une même symptomatologie, la situation particulière de l'élevage bovin est à l'origine de la mise en place d'une stratégie thérapeutique en deux temps : l'antibiothérapie d'urgence, et l'antibiothérapie raisonnée. Des références existent néanmoins pour guider le praticien dans sa démarche, que celle-ci soit curative ou préventive.

Enfin, le retrait des additifs antibiotiques en alimentation animale en application du principe de précaution amène les industriels à développer des moyens de substitution. Revenons sur les raisons qui ont poussé l'Europe à mettre en place une réglementation toujours plus stricte vis-à-vis des antibiotiques, et à restreindre leur utilisation.

Malgré la mise en œuvre des tests d'innocuité des principes actifs lors de la constitution du dossier de demande d'AMM et la détermination d'une LMR, la sensibilité particulière de certains animaux, pouvant souffrir d'effets secondaires, et le développement de résistances bactériennes aux antibiotiques sont les conséquences indésirables de l'utilisation des antibiotiques en élevage. Elles sont développées dans le paragraphe suivant.

### **3) Effets indésirables de l'utilisation des antibiotiques en élevage bovin :**

#### **3.1) Conséquences sur l'animal : accidents et échec de l'antibiothérapie :**

L'antibiothérapie a pour objectif de guérir un animal soumis à un processus infectieux. Or, dans certains cas, elle peut au contraire aggraver son état. Divers accidents peuvent se produire suite à l'administration d'une molécule antibiotique, lors d'une erreur de voie d'administration par exemple (utilisation de tétracyclines par voie orale chez des bovins sevrés). De même, nous avons vu plus haut que la toxicité aiguë des antibactériens est faible : néanmoins, sur un animal malade, certaines molécules peuvent avoir un effet nocif au point d'injection mais aussi affecter le foie, les reins, ou le système nerveux. Dans certains cas, l'origine de cette toxicité ne peut être clairement établie, certains excipients présents dans les spécialités antibiotiques possédant eux aussi une toxicité propre (27).

La notion d'échec thérapeutique est relativement subjective : c'est pourquoi il est important de définir des critères qui permettront une meilleure objectivité. Trois types de critères peuvent être objectivés : l'observation de la clinique, la bactériologie et le maintien des performances de production. Les éleveurs prennent souvent en compte la reprise de l'appétit, la consistance des fèces lors d'entérite néo-natale ou la reprise de la production lactée.

Diverses erreurs au cours des étapes de la mise en œuvre d'un traitement antibiotique peuvent être l'origine d'un échec thérapeutique :

- Une détection tardive des malades : il a été montré expérimentalement qu'une mauvaise détection des malades, et par là la mise en œuvre plus tardive d'une thérapeutique antibiotique est à l'origine d'un accroissement de la mortalité dans les troupeaux atteints de BPIE, et d'une baisse du taux de guérison bactériologique lors de mammites subcliniques en élevage laitier.
- Une erreur d'identification des agents bactériens en cause : nous avons vu plus haut que le recours aux analyses de laboratoire en élevage bovin est irrégulier, et que le

diagnostic se fonde le plus souvent sur des critères cliniques et épidémiologiques évalués par le praticien. En cas d'infection par un germe habituellement sensible mais ayant acquis des facteurs de résistances à l'antibiotique utilisé, ou causée par un autre agent infectieux que celui visé par les traitements habituels de première intention, le traitement mis en œuvre sera sans effet.

- Une erreur de prescription : l'utilisation d'une voie d'administration ne permettant pas une concentration adéquate d'antibiotique dans les tissus malades, une dose ne permettant pas d'atteindre la CMI au site d'infection, une fréquence d'administration insuffisamment soutenue créant des vides thérapeutiques ou une durée de traitement trop courte pour assurer le blanchiment complet de l'animal entraînent l'inefficacité du traitement entrepris.
- Une mauvaise conservation des formulations antibiotiques : l'exposition à la chaleur ou à l'humidité, l'utilisation après la date de péremption ou, dans le cas des produits injectables utilisables plusieurs fois, de plusieurs semaines à plusieurs mois après leur ouverture sont à l'origine d'une diminution de l'efficacité du principe actif présent dans le médicament.
- Une mauvaise observance du traitement, comme une erreur dans le suivi du schéma thérapeutique défini par le vétérinaire ou la notice du produit utilisé.
- L'utilisation d'une molécule antibiotique possédant une toxicité propre ayant des effets néfastes sur l'animal plus importants que ses effets bénéfiques (déviation de la flore du rumen en particulier).
- Un défaut des défenses immunitaires du malade, incapables de prendre le relais de l'antibiothérapie : des traitements concomitants avec des anti-inflammatoires stéroïdiens, une ambiance dégradée ou une carence d'origine alimentaire en sont diverses causes.

La mise en place de méthodes de détection sur la base de critères cliniques facilement objectivables (température rectale en cas de BPIE, observation des premiers jets au cours de la traite pour les mammites), une connaissance parfaite du processus infectieux et des caractères pharmacodynamiques, et -cinétiques de l'antibiotique ainsi que son devenir dans l'organisme, une sensibilisation des éleveurs quant à la tenue de leur pharmacie d'élevage et à l'importance du suivi de la prescription du vétérinaire sont autant de moyens de lutte contre l'échec d'une thérapeutique anti-infectieuse (80).

La résistance bactérienne aux antibiotiques est également une cause d'échec du traitement. Celui-ci peut être la cause de la sélection de mécanismes de résistance : c'est l'effet indésirable sur la flore endogène de l'administration d'un antibiotique.

### **3.2) Conséquences sur la flore commensale :**

La flore commensale, et la flore intestinale en particulier, est un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques : l'utilisation d'un antimicrobien entraîne une perturbation de celle-ci et une rupture de l'équilibre avec l'hôte, pouvant aboutir à l'installation de germes pathogènes et à une dissémination, par les mécanismes que nous décrirons plus loin, des gènes codant pour des mécanismes de résistance (35). La mauvaise observance d'un traitement antibactérien ou l'utilisation d'additifs antibiotiques peuvent également être à

l'origine de la sélection de bactéries antibiorésistantes (1). D'une manière générale toute utilisation d'antibiotique, qu'elle soit à usage humain, vétérinaire, ou encore phytosanitaire comme aux Etats-Unis, participe à l'émergence de ce phénomène d'antibiorésistance, et représente donc un danger, même en l'absence de risques avérés pour la santé humaine (87).

### 3.2.1) Définition et origine de la résistance :

#### **3.2.1.1) Définition:**

La résistance d'une bactérie à un antibiotique peut être définie différemment selon la discipline qui l'étudie. D'un point de vue bactériologique, elle caractérise une souche bactérienne dont la croissance n'est pas inhibée au contact d'une concentration d'antibiotique empêchant la multiplication de la majorité des autres souches de son espèce (2). En règle générale, on considère qu'une bactérie est résistante lorsqu'elle peut se multiplier au contact d'une teneur en antibiotique 8 à 10 fois supérieure à la Concentration Minimale Inhibitrice moyenne de son espèce (24). Cette définition relative à l'étude des CMI est commune aux bactériologistes et aux épidémiologistes. Néanmoins, les premiers considèrent qu'une bactérie est résistante après avoir mis en évidence un mécanisme permettant d'expliquer ce phénomène de résistance, tandis que les seconds comparent statistiquement les différentes CMI et admettent comme résistante une souche dont la CMI est supérieure et significativement différente de la CMI moyenne de son espèce. D'un point de vue pharmacologique, la résistance est définie comme l'atteinte au niveau des tissus malades d'une concentration maximale en antibactérien trop faible pour inhiber la croissance bactérienne. Enfin, d'un point de vue clinique, une bactérie est résistante si le traitement mis en place par le praticien est inefficace pour traiter l'infection dont elle est la cause (35).

Pour classer les souches microbiennes selon leur sensibilité à un antibactérien donné, des experts ont établi des seuils adaptés à chaque discipline évoquée ci-dessus (35). En microbiologie on constate que, en règle générale, la croissance de l'ensemble des souches d'une même espèce bactérienne est inhibée dans un intervalle restreint de concentrations croissantes d'antibiotique. La répartition des différentes espèces de bactéries en fonction de leur CMI suit une répartition dite bimodale avec un premier groupe de bactéries inhibées à faible concentration (espèces sensibles) et un second où les micro-organismes peuvent se multiplier à des concentrations bien supérieures aux CMI du premier ensemble (2). A partir de cette distinction *in vitro*, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) a établi la classification suivante pour aider le praticien dans son choix thérapeutique :

- Une souche est dite sensible lorsqu'un traitement envisagé par voie générale à la posologie indiquée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit a de bonnes chances d'être efficace,
- Une souche est résistante lorsque les chances de réussite d'un traitement par l'antibiotique considéré sont quasi-nulles,
- Le succès d'un traitement antibiotique contre une infection à germe intermédiaire est imprévisible, de par l'impossibilité à évaluer l'impact réel *in vivo* d'un mécanisme de résistance identifié *in vitro*.

Enfin, selon le pourcentage de souches résistantes d'une espèce appartenant au spectre naturel d'un antibiotique, on peut classer celle-ci en habituellement, inconstamment sensible ou

résistante selon que la résistance acquise représente moins de 10, plus de 10 ou plus de 50 % des colonies (35). Le point suivant aborde les origines supposées de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

### **3.2.1.2) Origine de la résistance :**

Les premiers antibiotiques, découverts au début du XXème siècle, étaient des substances naturelles ou semi-synthétiques produites par des champignons ou des bactéries, leur permettant ainsi de concurrencer d'autres micro-organismes pour les substrats. Les bactéries ont donc été en contact avec les antibactériens bien avant la mise en évidence de leurs vertus thérapeutiques, ces derniers exerçant donc sur les souches une pression de sélection à bas bruit (81). Les microbes produisant naturellement les substances antibactériennes possèdent des moyens de défense les protégeant contre leurs actions. La pression de sélection qu'elles ont exercé sur les autres espèces a poussé ces dernières à développer des mécanismes d'échappement, qui peuvent être de trois sortes :

- Acquisition et modification de gènes de résistance provenant des micro-organismes producteurs d'antibiotiques,
- Mutation d'un gène jouant un rôle physiologique pour la bactérie, orienté vers la production d'une enzyme dégradant certains agents antimicrobiens,
- Modification de la cible de l'antibiotique, la rendant insensible aux antibactériens.

Depuis l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique, la pression de sélection s'est accrue, favorisant les bactéries ayant acquis des moyens de défense. Ce contact permanent avec les antibactériens et la co-existence de nombreuses bactéries dans un même milieu sont les facteurs essentiels de l'émergence de la résistance (81). L'implication de l'usage thérapeutique des antibiotiques en élevage a été démontrée dès les années 50, avec l'apparition de souches résistantes à la streptomycine, aux sulfamides ou aux tétracyclines peu de temps après leur commercialisation. Ceci s'est confirmé avec d'autres molécules plus récentes (ampicilline, gentamicine) (37).

Une autre hypothèse concernant l'origine des gènes de résistance évoque le détournement de gènes bactériens de leur rôle premier : en particulier, les éléments responsables de l'export des antibiotiques dériveraient des transporteurs de sucres (11).

Quelle que soit la définition considérée, selon la discipline qu'il l'étudie, la résistance bactérienne se traduit sur le plan clinique par des échecs thérapeutiques. Existant bien avant la découverte des premiers antibiotiques, elle s'est développée sous l'effet de la pression de sélection qu'a généré leur utilisation. Le paragraphe suivant détaille les mécanismes de résistance identifiés à l'heure actuelle chez les bactéries.

### **3.2.2) Mécanismes de résistance :**

La résistance bactérienne est une propriété inconstante, et qui s'exprime différemment selon l'environnement de la bactérie et les facteurs de croissance qui s'y trouvent (70). On distingue deux grands types de résistance :

- Naturelle : elle est caractéristique de toutes les souches d'une espèce bactérienne, et est liée à l'absence de la cible sur laquelle agit l'antibiotique, ou à l'inaccessibilité de cette cible. Ces mécanismes d'échappement sont dits « intrinsèques » (24),

- Acquis : elle est liée à la sélection, sous la pression exercée par les antibiotiques sur les bactéries, de micro-organismes ayant acquis des mécanismes de résistance. Elle peut ne concerner qu'une souche au sein d'une espèce bactérienne, et provient en majorité d'un transfert de matériel génétique, dans les conditions que nous détaillerons ci-après (35). C'est cette résistance qui pose actuellement problème, en médecine humaine et en médecine vétérinaire (81).

Parmi les divers moyens de défense naturelle identifiés chez les bactéries, on peut citer l'absence de perméabilité aux macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines (bacilles Gram -), et l'imperméabilité de la membrane externe de *Pseudomonas aeruginosa* aux sulfamides et au triméthoprime (81).

Certains mécanismes de résistance acquis sont communs à de nombreuses espèces bactériennes, tandis que d'autres sont beaucoup plus spécifiques. Pour certains agents infectieux, plus de six moyens d'échappement différents ont été identifiés (81). D'une manière générale, une bactérie peut échapper à un antibiotique de quatre façons différentes :

- L'inactivation enzymatique : il s'agit de la production par la bactérie d'une enzyme qui induit une modification de la molécule antibiotique, aboutissant au final à son inactivation. C'est un moyen de défense mis en œuvre contre de nombreuses familles d'antibiotiques comme les bêta-lactamines ou les aminosides (11).
- La modification ou l'occultation de la cible de l'antibiotique : variation au niveau du site d'action, protection par des protéines spéciales empêchant celui-ci de se lier à sa cible ou remplacement de cette dernière par une molécule pour laquelle l'antibactérien aura une affinité moindre sont autant de mécanismes d'échappement d'une bactérie à un antibiotique (81).
- La diminution de la concentration intracellulaire en antibiotique : ceci met en jeu deux mécanismes différents qui sont une réduction de l'entrée de l'antibactérien dans la cellule par diminution ou absence de synthèse des voies d'entrée de celui-ci (porines en particulier), ou une augmentation de l'efflux de ce dernier par activation de systèmes actifs de transport (protéines transmembranaires par exemple) (11, 81).
- Le détournement de voies métaboliques : ceci concerne les antibiotiques agissant sur des voies de synthèse fondamentales pour la bactérie, celle-ci réagissant en produisant une quantité additionnelle d'enzymes moins sensibles à ces antibactériens (11).

Les différents mécanismes de résistance aux principales familles antibiotiques employées en médecine vétérinaire sont détaillés en [Annexe 3](#). Le point suivant développe les éléments impliqués dans le transfert de ces mécanismes de résistance, et leur réalisation.

### 3.2.3) Eléments et mécanismes du transfert de résistance bactérienne :

Certains mécanismes de résistance peuvent se transmettre entre bactéries d'espèces, voire de genres différents par le transfert d'éléments génétiques d'une bactérie à une autre. Il s'agit donc d'un transfert horizontal. Trois éléments mobiles sont impliqués dans le transfert des gènes de résistance, tous constitués d'une double chaîne d'ADN :

- Les plasmides, éléments extrachromosomiques dont la taille varie de 2 à 100 paires de kilobases,
- Les transposons, pouvant être intrachromosomiques ou insérés dans un plasmide du fait de leur impossibilité à se répliquer, dont la taille varie de 1 à 60 paires de kilobases,
- Les intégrons, intrachromosomiques, dont la taille est inférieure à 2 paires de kilobases.

Les plasmides possèdent des moyens de répllication autonome, et plusieurs d'entre eux peuvent coexister dans une même cellule bactérienne, et s'associer en complexes. Ces éléments ne sont pas essentiels à la survie de la bactérie, mais peuvent lui être utile dans des conditions bien précises grâce à leurs propriétés de résistance à des agents anti-infectieux comme les antibactériens ou les désinfectants, leurs actions métaboliques, leurs capacités de virulence et leurs propriétés de fertilité. Ils peuvent en outre s'intégrer dans l'ADN chromosomique ou en incorporer une partie, et servir de vecteurs à des intégrons ou des transposons. Les plus grands transposons peuvent porter un ou plusieurs gènes, dont certains codent pour des mécanismes de résistance. Ils peuvent s'intégrer à divers endroits du chromosome bactérien ou du plasmide, parfois même au sein d'un gène. A la différence des autres, les intégrons ne possèdent aucun système de répllication ou de transposition, et s'insèrent sur des sites spécifiques.

Ces éléments génétiques mobiles peuvent être transmis horizontalement selon trois mécanismes de transfert :

- La transduction fait intervenir les bactériophages, considérés comme les virus des bactéries. Ceux-ci infectent la cellule bactérienne et peuvent induire un cycle lytique aboutissant à la destruction de la bactérie et la libération de nouvelles particules de phages. Mais lorsque l'ADN du phage s'intègre au chromosome bactérien, ceci induit un cycle lysogénique. Sous l'effet de variations environnementales, le cycle peut redevenir lytique : lorsque l'ADN du phage est excisé de l'ADN bactérien, il peut alors emporter avec lui une partie de ce dernier, et en particulier des gènes codant pour des mécanismes de résistance qui seront reproduits dans l'ensemble des phages résultant de ce processus, et ré-injectés dans de nouvelles cellules qui pourront, à la suite d'un nouveau cycle lysogénique, acquérir ces moyens de défense.
- La conjugaison est le transfert d'un plasmide de grande taille ou d'un transposon entre deux cellules en contact. Elle représente le moyen majeur de diffusion de résistance entre bactéries de genres différents. Les plasmides de petite taille qui co-existent dans une même cellule peuvent bénéficier de ce transfert de gènes par le phénomène de mobilisation. Si les plasmides échangés portent un ou plusieurs gène(s) codant pour un mécanisme de résistance, ces phénomènes permettent à la cellule bactérienne réceptrice d'acquérir des moyens d'échappement.

- La transformation est la capture par une bactérie compétente d'ADN libre dans son environnement. Néanmoins il semble que ce mécanisme de transfert ne joue qu'un faible rôle dans la diffusion de la résistance, l'ADN des bactéries lysées étant dégradé et très rapidement détruit dans le milieu extérieur, et peu de bactéries étant capables de l'intégrer (81).

Lorsqu'un plasmide est porteur de plusieurs gènes codant chacun la résistance à un antibiotique, l'utilisation d'un de ces antibiotiques entraînera la sélection de l'ensemble de ces gènes de résistance, pouvant être dans certains cas associés à des facteurs de virulence. Ce phénomène, appelé co-sélection, est actuellement le plus préoccupant (37). Enfin, on parle de résistance croisée quand un seul gène code un mécanisme de résistance contre toutes les molécules d'une famille antibiotique, voire de plusieurs familles différentes (35).

Enfin, l'apparition de souches résistantes à un antibiotique au sein d'une espèce qui y est naturellement sensible est due à des altérations du génome de ces dernières. Ce type de résistance apparaît de façon spontanée, et se transmet exclusivement verticalement (11). Les éléments génétiques mobiles peuvent également être transmis verticalement, lors de la multiplication bactérienne.

Le transfert des mécanismes de résistance semble moins plausible lors de résistance intrinsèque ou acquise lors de mutation, que lors de l'acquisition d'un mécanisme de résistance porté par des éléments génétiques mobiles (35).

L'utilisation des antibiotiques en élevage a été incriminée dans le développement de souches bactériennes résistantes. Le point suivant précise leur rôle.

#### 3.2.4) Liens entre l'utilisation des antibiotiques en élevage et l'antibiorésistance, points critiques de l'utilisation en élevage :

Différentes études ont visé à démontrer la relation entre l'administration d'antibiotiques à des animaux et la sélection de résistances. En 2001, un groupe de chercheurs a mené une expérience sur des animaux de rente, concernant l'apparition de souches résistantes d'*Escherichia coli* dans les fèces suite à une injection unique sous-cutanée de florfénicol. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux des animaux non traités provenant des mêmes échantillons. Elle a permis de tirer les conclusions suivantes :

- Suite à l'administration de l'antibactérien, les animaux traités ont excrété beaucoup plus de souches bactériennes résistantes au florfénicol que les non traités.
- Les colonies isolées sont résistantes à plusieurs antimicrobiens, ce qui suppose un phénomène de co-sélection, *E. coli* pouvant posséder de nombreux plasmides porteurs de divers gènes de résistance.
- La diffusion de bactéries résistantes des animaux traités aux non traités n'a pas été démontrée dans cette étude.
- Après quatre semaines de traitement, la population de bactéries résistantes a fortement diminué, mais reste plus importante qu'avant l'injection.

Il apparaît donc évident ici que l'administration d'un antibiotique, même épisodique, a des conséquences sur la flore commensale (8).

Il en est de même pour la flore pathogène, et ceci peut s'expliquer par l'implication du traitement antibiotique dans la sélection de souches résistantes. Nous avons vu plus haut qu'une bactérie peut acquérir des mécanismes de défense contre un ou plusieurs antibiotiques par mutation au sein de son chromosome. Même si la fréquence des mutations est extrêmement faible, elle peut être accélérée par un stress exercé sur la bactérie, en particulier l'action d'un antibiotique. Les antibiotiques concentration-dépendants, en diminuant la taille de la population bactérienne, permettent de limiter l'apparition de mutants, et leur propagation en les empêchant de se multiplier, mais il est essentiel pour cela que soit atteinte une teneur en antibiotique supérieure à la Concentration Minimale Inhibitrice. Dans le cas des antibiotiques temps-dépendants, l'absence d'une concentration suffisante en antibiotique pour inhiber la croissance des mutants crée une fenêtre de sélection, c'est-à-dire un intervalle de temps au cours duquel ils pourront se multiplier plus vite que les bactéries sensibles à l'antibactérien, et ainsi s'approprier de nouvelles niches écologiques devenues vacantes suite à la destruction des sensibles qui les habitaient. Il est donc indispensable dans ce cas de maintenir une concentration au moins égale à la CMI.

L'apparition d'un phénomène d'antibiorésistance et sa propagation sont plus rapides que sa disparition : en effet, après l'arrêt d'un traitement antibiotique, la résistance disparaît plus ou moins lentement selon les modalités du traitement réalisées (durée en particulier), le type de production concernée et la durée de vie des animaux. Les Danois ont notamment constaté une forte diminution de la fréquence d'entérocoques résistants à la vancomycine suite à l'interdiction de l'avoparcine comme facteur de croissance chez les volailles, tandis que sur la même période celle-ci a nettement moins diminué chez les porcs.

Enfin, plus une bactérie est présente en pathologie animale, plus la fréquence d'isolement de souches bactériennes résistantes de son espèce est importante, car elle fait l'objet de plus de traitements anti-infectieux et est donc soumise à une pression de sélection plus forte. Le taux de résistance dépend également de la vitesse de propagation de la bactérie du malade à l'environnement. Il faut préciser que la pression de sélection ne résulte pas uniquement de l'usage des antimicrobiens, mais de leur association avec des facteurs épidémiologiques ou des agents polluants présents dans l'environnement direct de l'animal (77). Néanmoins, une étude sur la sensibilité de plusieurs souches fréquemment isolées lors de pathologie bovine (*E. coli*, salmonelles digestives, staphylocoques ou streptocoques mammaires, pasteurelles respiratoires) menée avant et après la mise sur le marché de la marbofloxacin n'a pas démontré de développement de résistances suite à son utilisation (63).

L'utilisation des additifs, par l'utilisation d'antibiotiques à des concentrations inférieures à la CMI pendant parfois de très longues durées, a été incriminée dans la sélection de résistances bactériennes (77). Diverses études menées dans les pays nordiques sur la présence de souches résistantes à l'avilamycine (antibiotique largement utilisé comme facteur de croissance) de *Enterococcus faecium* isolées chez des volailles ont tendu à démontrer que celles-ci étaient plus fréquemment retrouvées chez les animaux ayant reçu cet antibiotique sous forme d'additif au cours de leur vie. En France, une étude récente a été conduite pour vérifier ces résultats, à partir de caecums de volailles récoltés à l'abattoir sur des animaux sains dont la consommation d'antibiotiques était connue grâce au programme de surveillance mis en place dans le pays. Les résultats obtenus confirment largement la relation entre l'administration d'avilamycine et la présence de souches résistantes à cette dernière dans la flore caecale des volailles (13). Cette relation de cause à effet a été démontrée pour de nombreux autres antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance : l'avoparcine, la bacitracine, la tylosine, la virginiamycine, le carbadox et l'olaquinox. Par ailleurs, l'arrêt de l'utilisation de l'avoparcine chez les volailles a entraîné une régression de la prévalence de la



résistance aux glycopeptides (89). Ce sont ces observations qui ont conduit à l'interdiction de l'utilisation d'additifs antibiotiques en France, effective depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006. Il faut néanmoins souligner que certaines études concernant l'évolution de la résistance aux antibiotiques utilisés comme additifs après leur retrait tendent à démontrer un succès en demi-teinte dans les pays ayant précédé la décision française : par l'augmentation de l'administration thérapeutique de ces mêmes antibactériens, la résistance à ces derniers n'a pas régressé autant que ce que les scientifiques espéraient. Certains mécanismes, comme des phénomènes de résistance croisée seraient incriminés (35).

Il apparaît donc que l'antibiothérapie comme l'antibioprévention sont des facteurs de sélection de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. A côté de cela, l'utilisation d'antibiotiques en élevage bovin présente des caractéristiques propres qui peuvent constituer des facteurs de risques supplémentaires de sélection de résistances. Elles sont définies comme des points critiques :

- L'administration d'un traitement en élevage est généralement réalisée par l'éleveur, et ceci peut conduire à un mauvais suivi de la prescription du vétérinaire. La dose à administrer dépend souvent du poids de l'animal : il est évident que tous les éleveurs ne disposent pas d'une balance dans leur stabulation leur permettant de peser l'animal à traiter avant d'entamer un traitement antibiotique, ce qui peut conduire, malgré tout le savoir-faire des exploitants, à des erreurs d'appréciation du poids de leur animal, et donc des sur- ou plus fréquemment des sous-dosages (35). Le sous-dosage est notamment à l'origine de la sélection de germes résistants aux antibiotiques. La durée du traitement est le second critère fondamental à respecter : de nombreux éleveurs, pour des raisons économiques, se basent sur l'état général de leur animal plutôt que sur les critères bactériologiques pris en compte dans la prescription ou la notice de l'antibactérien utilisé, et auront donc tendance à réduire le temps de traitement quand l'animal sera cliniquement guéri. Par ailleurs, si l'animal malade est soigné au pré, il peut devenir difficile de l'approcher ou de le contenir pour lui administrer un traitement dès lors qu'il aura connu une amélioration clinique suffisante. En cas de durée d'administration trop courte, seuls les germes les plus sensibles à l'antibiotique seront détruits, ce qui sera insuffisant pour que les défenses immunitaires de l'animal viennent à bout du processus infectieux, et cela peut favoriser de surcroît la sélection de germes plus résistants. Une durée de traitement trop longue représente également un risque non négligeable de sélection de résistances. Enfin, la fréquence d'administration doit être impérativement respectée : un rythme trop faible avec un antibiotique temps-dépendant entraîne des vides thérapeutiques à l'origine d'un sous-dosage primaire, aboutissant secondairement à la sélection de bactéries antibiorésistantes (4).
- L'automédication : chaque élevage possède sa pharmacie, constituée par les produits non utilisés délivrés par le vétérinaire lorsqu'il se déplace pour traiter un animal dans un contexte infectieux bien précis. Nous avons vu plus haut que, pour des raisons économiques évidentes, l'éleveur confronté aux mêmes symptômes traitera l'animal concerné avec le même traitement que celui que le vétérinaire aura mis en place précédemment, ne faisant appel à ce dernier qu'en cas d'échec thérapeutique. Cette pratique, si elle est mal conduite ou non adaptée à la maladie en cours, peut aboutir elle aussi à la sélection de bactéries résistantes (35).

L'utilisation massive des antibiotiques a conduit aujourd'hui à la sélection de souches bactériennes multirésistantes, dont certaines sont pathogènes et peuvent infecter l'animal.

Mais celui-ci possède également une flore commensale, qui se constitue à sa naissance, et qui peut provenir de son environnement ou de sa mère. Parmi les micro-organismes qui la composent, certains peuvent également posséder des plasmides porteurs de gènes de résistance, pouvant être échangés entre bactéries, assurant ainsi le maintien et l'évolution de l'antibiorésistance (37). Pour limiter ce phénomène, les organisations mondiales touchant à la santé humaine comme animale ont élaboré des guides de bonnes pratiques de l'antibiothérapie vétérinaire, que nous aborderons plus loin.

### 3.3) Conséquences sur l'environnement :

Depuis les années 80, l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments a mis en place des critères d'évaluation du risque pour l'environnement de l'utilisation des médicaments chimiques à destination humaine ou vétérinaire. En particulier, depuis 1996, une ligne directrice définit les différentes étapes pour déterminer cet impact pour toute nouvelle molécule introduite sur le marché: la première phase évalue la capacité de diffusion de la molécule étudiée dans l'environnement à partir des données obtenues par extrapolation des caractéristiques physico-chimiques de celle-ci et de ses produits de dégradation. C'est à partir des valeurs obtenues par ces calculs de la concentration prédite dans l'environnement (Predicted Environmental Concentration, PEC en anglais), qu'est décidée la mise en œuvre de la seconde étape. Celle-ci évalue plus précisément le devenir de la molécule et ses effets, à court terme dans un premier temps, sur la flore bactérienne du sol. En cas d'effet démontré à court terme, l'impact à moyen et long terme est étudié.

Il est aujourd'hui admis qu'après un traitement antibiotique, les animaux excrètent dans leur environnement une fraction de la dose administrée : elle est présente notamment dans les fumiers ou les lisiers, ainsi que dans les poussières en suspension avant d'être dégradée plus ou moins rapidement dans les fosses de rétention. En effet, on constate de fortes disparités dans le temps de demi-vie selon la molécule : la tylosine, par exemple, est dégradée beaucoup plus rapidement que l'oxytétracycline, détectable dans le fumier de veaux traités pendant 5 mois contre moins de 45 jours pour la tylosine. Ceci implique une persistance longue de certains antibiotiques dans l'environnement, ces derniers pouvant alors être présents dans les eaux de surface ou les rivières (35). Ceci conduit donc à une pollution chimique de l'environnement, avec une action sur la flore microbienne pouvant être la même que sur la flore commensale, d'autant plus que les antibiotiques excrétés le sont à des doses très inférieures à la Concentration Minimale Inhibitrice (91).

L'administration d'antibiotiques, par la sélection de mutants résistants dans la flore intestinale des animaux traités, peut avoir des conséquences indirectes sur l'environnement : par la défécation, les animaux excrètent certains de ces mutants, qui peuvent alors, par les mécanismes génétiques de transfert de résistance déjà évoqués plus haut, transmettre leurs mécanismes d'échappement aux bactéries environnementales (35). Ces mutants peuvent accidentellement contaminer les denrées alimentaires : c'est ainsi qu'après l'utilisation, entre 1983 et 1990, de la streptothricine en ex-Allemagne de l'Est pour l'alimentation animale, les premières souches résistantes d'*E.coli* apparues deux ans plus tard, ont transmis leur gène de résistance par l'intermédiaire d'un transposon, aboutissant à l'émergence de mutants résistants à l'antibiotique chez les porcs mais aussi chez les éleveurs et les membres de leur famille. Des souches résistantes d'*E. coli* sont fréquemment retrouvées lors de l'analyse des eaux usées, et il est prouvé que ces dernières peuvent très bien y survivre, et échanger entre elles des plasmides porteurs de gènes de résistance. Les eaux usées sont utilisées pour irriguer, et des bactéries résistantes ont été retrouvées sur des plantations 15 jours après qu'elles eurent été arrosées. De plus, un animal peut se contaminer en s'abreuvant aux eaux de surface. De la

même façon, des bactéries d'origine fécale sont épandues avec le fumier, et par conjugaison peuvent transmettre leurs éventuels gènes de résistance aux bactéries du sol (91).

L'utilisation des antibiotiques en élevage représente donc un risque de sélection de résistance chez les bactéries environnementales. Le point suivant développe les conséquences de l'utilisation des antibiotiques chez l'animal sur le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale.

### **3.4) Conséquences sur l'Homme :**

#### **3.4.1) Conséquences sur la flore digestive humaine :**

L'administration d'un antibiotique à un animal peut, par l'intermédiaire de la présence de résidus, présenter des risques pour la santé humaine. Nous avons vu plus haut que lorsqu'une nouvelle molécule à destination des animaux de production fait l'objet d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, les autorités compétentes doivent avoir défini pour elle une Limite Maximale de Résidus. Cette LMR doit assurer la sécurité du consommateur des denrées issues de l'animal traité. Pour s'assurer que la quantité d'antibiotique dans ces dernières sera inférieure à la LMR, le fabricant détermine le temps d'attente, pendant lequel elles ne peuvent être commercialisées. Néanmoins, la présence de bactéries résistantes au sein de la flore excrétée dans les selles humaines a conduit les scientifiques à se poser la question de leur origine, et à envisager une sélection de mutants dans la flore commensale sous la pression exercée par des résidus d'antibiotiques ingérés par l'intermédiaire de la consommation de denrées alimentaires provenant d'animaux traités (16). Le risque est accru lorsque, accidentellement ou intentionnellement, le temps d'attente n'est pas respecté : ceci ne concerne qu'un très faible nombre de carcasses à l'abattoir (moins d'une sur vingt), et le risque est quasi-nul pour les produits laitiers, les résidus, alors appelés inhibiteurs, empêchant la croissance de certaines souches bactériennes intervenant dans les divers processus de fabrication, et les laiteries contrôlant tous les laits avant de les y inclure. D'une manière générale les résidus antibiotiques, tant qu'ils ne dépassent pas les niveaux légaux, n'exercent pas une pression suffisante pour sélectionner des souches résistantes au sein de la flore intestinale humaine (17).

Le second grand risque qui peut être rencontré avec les résidus est le risque allergique, notamment pour des résidus de bêta-lactamines présentes dans des denrées consommées par des personnes allergiques à la famille des pénicillines (12).

A côté des risques liés aux résidus existent les dangers de passage d'une bactérie résistante de l'animal à l'Homme. Ce phénomène est abordé dans le point suivant.

#### **3.4.2) Le passage de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme :**

Au cours des années 90, la situation en médecine humaine est devenue particulièrement préoccupante, avec l'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques et surtout l'identification de souches multirésistantes en dehors des structures hospitalières. L'utilisation des antibiotiques en élevage, avec le passage *via* les denrées alimentaires d'origine animale de bactéries résistantes, a été incriminée dans ce phénomène (1).

**3.4.2.1) Comparaison des antibiotiques consommés chez l'Homme et l'animal, réseau de surveillance de l'antibiorésistance en médecine humaine:**

**3.4.2.1.1) Molécules utilisées :**

Le tableau 13 présente les molécules utilisées en médecine humaine et précise si elles le sont également chez l'animal.

**Tableau 13:** Molécules utilisées en médecine humaine et vétérinaire (35) :

Famille	Sous-famille	Molécule(s)	Usage chez l'Homme	Usage chez l'animal	
Bêta-lactamines	Pénicillines	Pénicilline G	X	X	
		Pénicilline V	X		
		Pénicilline M	X	X	
		Pénicilline A	X	X	
		Carboxypénicilline	X		
		Uréidopénicilline	X		
	Céphalosporines	Première génération	X	X	
		Deuxième génération	X	X	
		Troisième génération	X	X	
		Monobactames	X		
Cyclines		X	X		
Aminosides		X	X		
Macrolides		X	X		
Apparentés aux Macrolides	Lincosamides		X	X	
	Kétolides		X		
	Synergistines/streptogramines		X		
Quinolones	Première génération		X	X	
	Deuxième génération		X	X	
Furanes			X	X	
Phénicolés			X	X	
Triméthoprimes			X	X	
Polymyxines			X	X	
Sulfamides			X	X	
Glycopeptides			X		
Imidazolés			X	X	
Anti-tuberculeux			X	X *	
Divers		Acide fusidique	X	X	
		Bacitracine	X	X	
		Clofazimine	X		
		Dapsone	X		
		Fosfomycine	X		
		Fumagilline	X		
		Mupirocine	X		
		Oxazolidinones		X	
		Thyroricine	X	X	

\* Utilisation interdite sauf pour une molécule dans le cadre d'une mammite

Les antibiotiques utilisés en médecine humaine appartiennent aux mêmes familles et sous-familles que ceux utilisés en médecine vétérinaire, à l'exception des pleuromutilines, sous-famille des apparentés aux macrolides, spécifiquement dédiée à un usage chez l'animal. Par ailleurs, certaines sous-familles (pénicillines anti-pyocyaniques, céphalosporines de troisième génération, monobactames...) sont interdites en médecine vétérinaire (35). Comparons à présent les quantités consommées chez l'Homme et l'animal.

#### **3.4.2.1.2) Quantités consommées :**

De manière à pouvoir comparer les quantités consommées dans chaque pays au niveau international, une unité commune, le DDD (« Defined Daily Dose »), a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : il s'agit d'une quantité quotidienne d'antibiotique de référence, consommée par un adulte de 70 kilogrammes lors d'un traitement en dehors de l'hôpital. Même s'il ne s'agit que d'une approximation (inexistence de DDD au niveau hospitalier, absence d'adaptation pour les enfants), elle est utilisée dans tous les pays et permet donc de les comparer au niveau des classes et des quantités d'antibiotiques consommées pour une année donnée.

Le programme de surveillance de la consommation des antibiotiques en médecine humaine en France est intégré au système européen de surveillance : l'ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption). Les pays européens fournissent des données quantitatives sur les quantités consommées au niveau national. Pour la France, c'est l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) qui, sur le même principe que celui évoqué plus haut pour le suivi de la consommation d'antibactériens en médecine vétérinaire, délivre les résultats obtenus depuis 1999. Ceux-ci sont exprimés en DDD/1000 habitants/jour et distingués selon leur destination (ville ou hôpital) (36).

En 2004, les anti-infectieux étaient au cinquième rang des quantités de médicaments vendus en officine selon leur cible anatomique. Entre 1994 et 2004, les quantités d'antibiotiques vendues aux pharmacies ont diminué de 2,9%. Sur la même période, les quantités vendues aux hôpitaux ont beaucoup moins diminué (0,2%) (10).

Si plus de 90 % des antibiotiques vendus sont destinés à une consommation extra-hospitalière, le rapport s'inverse si on rapporte les quantités vendues à la durée d'hospitalisation des patients, ce qui confirme le rôle joué par les hôpitaux dans la pression de sélection de résistances bactériennes aux antibiotiques. En 2002, la France était le premier consommateur d'antibactériens à destination de la médecine de ville, et l'un des principaux dans le cadre de la vente aux hôpitaux (36).

Si l'on considère les tonnages bruts des ventes d'antibiotiques en 2002, la médecine vétérinaire représente 63,24 % du tonnage total (antibactériens pour l'Homme et l'animal) avec 1295 tonnes contre 729, soit 1,8 fois plus. En revanche, lorsque ces quantités sont ramenées à la masse corporelle en tenant compte de la population potentiellement traitée, on constate que l'Homme consomme 2,5 fois plus d'antibiotiques que l'animal (190 mg/kg/an contre 75 mg/kg/an chez l'animal). De plus, si les familles et sous-familles antibiotiques utilisées sont identiques, à quelques exceptions près, elles ne sont pas utilisées en mêmes proportions dans les deux médecines. Le tableau 14 présente la comparaison des quantités utilisées chez l'Homme et l'animal par famille antibactérienne (35).

**Tableau 14:** Comparaison des quantités, en milligrammes de principe actif par kilogramme de masse corporelle, utilisées dans les deux médecines en 2002 (d'après 35) :

Classe d'antibiotiques	Médecine vétérinaire	Médecine humaine
Aminosides	5,03	0,49
Bêta-lactamines	6,8	117,03
Autres bêta-lactamines	0,42	21,15
Macrolides et apparentés	7,5	30,55
Nitrofuranes	-	0,37
Phénicolés	0,33	0,01
Polymyxines	3,8	0,37
Quinolones	0,99	1,19
Fluoroquinolones	0,24	9,44
Sulfamides et triméthoprimes	15,05	5,95
Tétracyclines	34,85	3,82
Total	75,01	190,37

En médecine vétérinaire, les tétracyclines sont les antibiotiques les plus vendus, devant les sulfamides et triméthoprimes, les macrolides et apparentés, les bêta-lactamines et les aminosides. En médecine humaine, ce classement est presque inversé avec une large prédominance des bêta-lactamines, suivie des macrolides, des fluoroquinolones, des sulfamides et triméthoprimes et des tétracyclines.

Les familles antibiotiques les plus utilisées chez l'Homme ne sont donc pas les plus couramment employées chez l'animal. Le point suivant aborde les moyens mis en œuvre pour surveiller la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine humaine.

#### **3.4.2.1.3) Les moyens de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine humaine :**

Le phénomène d'antibiorésistance chez les bactéries représente un risque réel pour la santé publique : en effet, il a été démontré dans plusieurs pays européens que le pronostic de guérison lors d'une infection nosocomiale due à une bactérie multirésistante est moins favorable, avec en particulier une augmentation des durées d'hospitalisation et une incidence plus grande des cas de létalité. Lors d'infections zoonotiques, on peut tirer les mêmes conclusions, mais aucune étude similaire n'a été menée en France, ce qui empêche de pouvoir extrapoler sans biais ces constatations à notre pays (35).

Depuis 1998, la surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries isolées chez l'Homme est assurée par l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), financé par l'Union Européenne. Ce réseau centralise l'ensemble des données récoltées au niveau national dans les 31 pays européens participants de manière à obtenir des éléments de comparaison (88). La surveillance est basée sur les tests de sensibilité de sept espèces bactériennes majeures isolées sur des patients atteints d'infections invasives : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. L'ensemble des résultats obtenus est envoyé aux Pays-Bas, où se trouve l'équipe chargée d'analyser les données en fonction du temps et des pays. Les échantillons analysés proviennent de 800 laboratoires de santé publique, représentant 1300 hôpitaux et une centaine de millions d'européens (74). Pour assurer la validité des données publiées, un contrôle de qualité est réalisé par la National External Quality Assessment System au Royaume-Uni (88). Le réseau

est enfin à l'origine de lignes directrices concernant les techniques de détermination de la sensibilité des souches, et de la publication des résultats par le biais d'un site internet : les médecins, les scientifiques mais aussi le grand public ont alors accès aux dernières publications concernant l'antibiorésistance.

En 2002, la place de la France au sein de l'Europe diffère selon l'espèce bactérienne considérée : la résistance des pneumocoques à la pénicilline et aux macrolides est particulièrement élevée dans notre pays (respectivement 53 et 58 %), tandis qu'il se situe dans la moyenne de l'ensemble des pays pour les *E.coli* résistantes à l'ampicilline (50%), et le taux de résistance à la gentamicine chez *E.faecalis* et *E.faecium* est très inférieur à la moyenne européenne (10 à 5% contre 37%). Ces différences peuvent être corrélées aux consommations d'antibiotiques, qui varient énormément entre les pays, et la prévalence importante de Staphylocoques dorés résistants à la méthicilline s'expliquerait par une consommation globale importante d'antibiotiques dans notre pays (88).

Cette surveillance chez l'Homme est reliée à celle réalisée chez l'animal (que nous présenterons plus loin) dans sept pays : le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, la Lettonie, la Moldavie et le Royaume-Uni. L'Allemagne n'établit une telle coordination que dans le cadre de la surveillance des salmonelles (64). Discutons à présent de l'implication réelle de l'usage des antibiotiques chez l'animal sur la sélection de résistances chez l'Homme.

### ***3.4.2.2) L'utilisation des antibiotiques en élevage représente-t-elle un danger pour la santé humaine ? :***

#### **3.4.2.2.1) Résistances bactériennes préoccupantes chez l'Homme, implication de l'usage des antibiotiques chez l'animal :**

Le Staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM) est, du fait des possibilités de portage par des individus sains contaminés par contact avec des malades et de ses capacités de diffusion, une des bactéries résistantes les plus préoccupantes. Des mesures ont été prises au niveau hospitalier pour réduire cette diffusion, avec notamment une hygiène particulièrement rigoureuse des personnels de santé en contact avec les malades les plus faibles sur le plan immunitaire. Certaines souches de cette bactérie, différentes de celles observées habituellement dans les cas de mammites ou de pyodermites, ont été sporadiquement isolées chez l'animal en contact avec des humains porteurs chroniques : ceci pose le problème d'une diffusion vers le règne animal, et par la suite d'un retour vers l'Homme par le biais de la consommation de denrées alimentaires contaminées (78).

Les entérobactéries étaient, il y a une dizaine d'années, les bactéries les plus isolées dans les unités de soins intensifs (49). Parmi elles, les Entérocoques résistants à la Vancomycine (ERV) sont responsables de nombreuses infections nosocomiales aux Etats-Unis. En Europe, leur incidence est plus faible. De telles souches sont présentes dans l'intestin des animaux, et peuvent donc, par le biais de la consommation de denrées alimentaires contaminées, être retrouvées dans l'appareil digestif de l'Homme. C'est l'utilisation de l'avoparcine comme facteur de croissance chez les animaux qui est incriminée dans la sélection de la résistance à la vancomycine. Les ERV ont été mis en évidence aussi bien chez les animaux que chez les éleveurs, dans l'environnement immédiat de l'élevage et dans l'eau. Ce portage sain pourrait être à l'origine de l'acquisition de résistances, en milieu hospitalier, par des entérocoques pathogènes (78). Néanmoins, il faut souligner que les forts taux de résistance à la vancomycine observés dans les hôpitaux américains ne peuvent s'expliquer par

l'utilisation de l'avoparcine en élevage, celle-ci n'ayant jamais été employée comme additif aux Etats-Unis (17).

Après de longues années de sensibilité aux macrolides et aux bêta-lactamines, les pneumocoques y sont devenus résistants. Cette évolution est due au transfert de résistances de streptocoques résidents de la cavité buccale à d'autres espèces bactériennes. L'usage des antibiotiques en élevage ne serait pas en cause dans ce phénomène, qui serait la conséquence d'un sous-dosage de l'antibiotique utilisé habituellement chez l'enfant (78).

Dans le cas des salmonelles, des infections humaines ont été épidémiologiquement reliées à des souches retrouvées chez les bovins (78). En particulier, le veau de boucherie apparaît être, après les volailles, le principal réservoir de salmonelles et de facteurs de résistances pour l'Homme (57).

Enfin, les *Campylobacter* sont responsables d'infections zoonotiques. Ces bactéries, présentes dans l'intestin des animaux, ont une grande capacité à acquérir des mécanismes de résistance lors de traitement par des fluoroquinolones, aussi bien chez l'Homme que l'animal (78).

#### **3.4.2.2) Origine de la présence de bactéries résistantes dans le tractus digestif de l'Homme :**

Il est aujourd'hui admis que la présence de bactéries résistantes dans l'intestin de l'Homme s'explique en majorité par le transfert de souches antibiorésistantes par le biais de la consommation de denrées contaminées et le contact avec l'environnement. Les produits carnés contiennent très souvent des bactéries résistantes, comme des salmonelles, des *Campylobacter* ou *E.coli O157H7*, souche responsable récemment en France d'une intoxication alimentaire très grave chez des enfants ayant consommé des steaks hachés surgelés. Néanmoins, la cuisson des aliments avant leur consommation détruit une proportion importante de ces bactéries, à l'exception de certaines Gram + qui supportent mieux la chaleur (16). Le passage de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme est avéré, notamment dans le cas de la résistance aux fluoroquinolones. L'introduction de ces molécules en thérapeutique vétérinaire s'est en effet accompagnée de l'identification, chez les personnes en contact avec les animaux ou dans l'environnement direct de l'élevage, de nombreuses souches bactériennes résistantes à ces dernières (*Salmonella Typhimurium* DT 104, *Campylobacter sp...*) (17). L'utilisation des antibiotiques en élevage, par la sélection de bactéries résistantes pouvant par la suite coloniser le tractus digestif des consommateurs de denrées alimentaires d'origine animale, représente donc un danger potentiel pour la santé humaine.

Mais les denrées alimentaires d'origine animale ne sont pas les seules à apporter des bactéries résistantes : de nombreux aliments d'origine végétale ne sont pas cuits avant d'être ingérés, et sont porteurs de micro-organismes provenant de l'environnement. Enfin, il a été démontré que les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM), les probiotiques et les aliments fermentés comme les fromages peuvent apporter des gènes de résistance. Une étude menée sur des volontaires a révélé une meilleure implantation des bactéries résistantes chez des individus consommant une alimentation stérile que chez ceux consommant une alimentation non traitée : elles sont éliminées dans les fèces au bout de quelques jours, au lieu du lendemain. Le réel danger de l'ingestion de bactéries résistantes n'est donc pas la bactérie en elle-même (rapidement éliminée de l'organisme après ingestion), mais l'éventualité d'un transfert de son (ses) mécanisme(s) de résistance à d'autres bactéries (commensales ou pathogènes) présentes au même moment dans le tractus digestif des individus (16). Néanmoins, ce danger est difficilement quantifiable.



### 3.4.2.2.3) Conclusion :

Une enquête menée par l'Office National des Epizooties auprès de plusieurs pays européens a démontré que certains d'entre eux impliquaient le commerce international d'animaux, de denrées et d'aliment pour bétail dans la diffusion mondiale de l'antibiorésistance (76). Il est vrai que les bactéries isolées chez l'Homme et l'animal ont en commun plusieurs mécanismes de résistance aux antibiotiques. Ceci est en faveur d'un passage de gènes de résistance entre ces deux populations, mais n'implique en aucun cas qu'il soit unilatéral : en effet, l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance dans le monde animal peut tout aussi bien être la conséquence du transfert d'une bactérie résistante présente chez les êtres humains. De même, la transmission d'une bactérie résistante *via* l'alimentation est prouvée pour certains pathogènes, mais peut ne pas être suffisante pour lui permettre de diffuser (35).

Il apparaît dans diverses études (et notamment dans un rapport récent de l'AFSSA) que la sélection de bactéries résistantes chez l'Homme est avant tout liée à l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine. En effet, le vieillissement des populations et le maintien en vie de patients immunodéprimés sont à l'origine d'une augmentation des cas d'infections nosocomiales à l'hôpital (1). Nous pouvons citer à titre d'exemple l'infection à *Staphylococcus aureus* qui s'est déclarée en avril 2006 chez certains patients hospitalisés dans le service de soins intensifs du Centre Hospitalier Régional de Poitiers, dans la Vienne. L'hôpital est en effet un lieu particulièrement propice à la sélection de résistances, de par la cohabitation de patients fragilisés et de personnels soignants qui, malgré l'observance d'une hygiène stricte, peuvent être porteurs sains de bactéries résistantes, de même que les proches qui viennent leur rendre visite. C'est également un lieu de consommation importante d'antibiotiques, ce qui est à l'origine d'une importante pression de sélection. Mais la médecine de ville n'est pas en reste, avec une prescription parfois injustifiée d'antibiotiques. Ceci rejoint ce qui est observé chez l'animal, avec l'impossibilité dans de nombreux cas d'identifier avec précision la cause d'une maladie et donc la mise en place d'une antibiothérapie de première intention. La pression des patients sur leur médecin pour obtenir des antibiotiques aurait également participé à cette surprescription, rançon de l'image de produit « miracle » véhiculée par les antibiotiques. A l'heure actuelle, les autorités gouvernementales ont lancé des campagnes de sensibilisation à cette utilisation intensive d'antibiotiques : « les antibiotiques, c'est pas automatique » présente diverses situations où le médecin n'a pas prescrit d'antibiotiques et en explique les raisons. Enfin on retrouve, comme chez l'animal, un défaut fréquent de manque d'observance du traitement, souvent interrompu par les patients dès qu'ils se sentent guéris (1). Ceci vaut pour un éleveur ne suivant pas pour lui-même le traitement antibiotique qu'on lui a prescrit comme pour les animaux qu'il a à traiter.

### 3.5) Conclusion :

Les antibiotiques ont, en règle générale, une toxicité propre faible pour l'animal traité. La principale conséquence indésirable de leur utilisation est la sélection de bactéries antibiorésistantes, qui sont à l'origine d'échecs thérapeutiques et peuvent transmettre leur(s) mécanisme(s) de résistance aux autres bactéries présentes dans leur environnement immédiat. En élevage bovin, certaines conditions sont susceptibles d'accentuer ce phénomène comme l'automédication et le défaut d'observance du traitement.

L'administration d'antibactériens à des animaux destinés à la consommation humaine a été incriminée dans le phénomène de diffusion de la résistance aux antibiotiques chez les

bactéries pathogènes pour l'Homme. Même si les familles antibactériennes utilisées sont les mêmes en médecine humaine et en médecine vétérinaire, il est démontré que les quantités consommées sont plus importantes chez l'Homme, et surtout que les molécules les plus utilisées ne sont pas les mêmes en humaine et chez l'animal.

Néanmoins, l'implication de l'utilisation des antibiotiques en élevage dans l'émergence de résistances chez l'Homme, quoique difficilement quantifiable, ne doit pas être négligée. Cette prise de conscience est à l'origine de la mise en place de moyens de surveillance de l'utilisation des antibiotiques, dont l'analyse des relations Homme-animal constitue l'étape finale, ainsi que de l'élaboration de guides de bonnes pratiques à destination des praticiens, mais aussi des éleveurs.

#### **4) La lutte contre l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques :**

De nombreuses mesures d'hygiène existent pour prévenir les infections bactériennes et par là limiter l'utilisation des antibactériens. A l'heure actuelle, la résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur, qui doit être envisagé non plus au niveau national, mais au niveau Européen, avec comme objectif une harmonisation dans les méthodes d'évaluation et de lutte contre ce phénomène. Divers pays européens ont mis en place des programmes de surveillance de la résistance en élevage, et nous avons vu plus haut qu'existe en France un réseau de collecte des données concernant les ventes d'antibiotiques. Ces informations sont essentielles pour élaborer et vérifier l'application de lignes directrices définissant le bon usage des antibiotiques utilisés sur le terrain, et pour aider le praticien dans ses choix thérapeutiques face à une maladie infectieuse d'origine bactérienne (41).

##### **4.1) Elaboration de guides de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques :**

Les risques liés à une mauvaise utilisation des antibiotiques (sélection de souches résistantes transmissibles à l'Homme par la consommation de denrées alimentaires, persistance de résidus dans les produits d'origine animale, émergence de souches bactériennes multirésistantes ou multiplication des échecs thérapeutiques) poussent les vétérinaires à aborder la prescription en tant que garant de la santé publique (62). De nombreuses organisations, aussi bien nationales qu'internationales, ont élaboré des guides visant à améliorer les usages (« code of Good Veterinary Practice », rédigé par la FVE (Federation of Veterinarians of Europe)) ou à les aider dans leur démarche de prescription. Pour la clarté de l'exposé, nous n'en développerons que deux.

La FVE est à l'origine de nombreux guides de bonnes pratiques, aussi bien concernant les pratiques vétérinaires, que l'usage des antibiotiques. Concernant ces derniers, elle décrit deux grands principes (84):

- Le choix du bon antibiotique : il est basé sur un diagnostic précis, réalisé après un examen clinique des animaux, et administré uniquement si nécessaire. A défaut d'examen complémentaires, le clinicien peut se baser sur son expérience et les données épidémiologiques dont il dispose. Son choix doit également s'appuyer sur sa connaissance des spécialités autorisées par espèce et par indication (selon le principe de la cascade) ou de l'efficacité démontrée par des essais cliniques appropriés (en cas

d'absence de spécialité pour l'espèce et l'indication). Il doit faire appel aux données sur la sensibilité connue ou présumée des micro-organismes pathogènes, sur la pharmacocinétique et la distribution tissulaire de l'antibiotique. Il doit enfin tenir compte du statut d'immuno-compétence de l'animal, du spectre d'activité de l'antibiotique, et évaluer l'intérêt d'éventuelles associations.

- L'utilisation correcte de l'antibiotique choisi : ceci concerne les aspects liés à la prescription tels que le schéma posologique ou la durée de traitement, qui doivent être tous deux respectés. L'administration d'antibactériens à but prophylactique est abordée, avec le conseil d'y recourir dans des cas bien précis. Il est rappelé que la prescription concerne uniquement les animaux vus régulièrement par le vétérinaire, que la délivrance des spécialités ne peut être assurée que par des personnes ou des organismes compétents, que toute administration d'antibiotique chez les animaux de rente fait l'objet d'une transcription écrite dans le registre d'élevage, et que cette dernière est sous la totale responsabilité du praticien qui doit s'assurer de la complète compréhension de son ordonnance.

Ce guide, élaboré par des vétérinaires, n'aborde que les étapes sur lesquelles ces derniers peuvent agir pour limiter l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne, et déjà définies réglementairement pour certaines. Il en existe d'autres, qui abordent la notion d'utilisation prudente des antibiotiques de manière plus générale.

En 1999, trois organisations, représentant les vétérinaires (WVA, World Veterinary Association), les éleveurs (IFAH, International Federation of Animal Health) et les industries de santé animales (COMISA, World Federation of the Animal Health Industry) ont publié les principes de base d'un usage prudent des antibiotiques (42). Au nombre de dix, ils abordent divers aspects (92):

- Le statut des antibiotiques et de leur fonction : ce sont des produits de santé, destinés à être utilisés pour traiter ou prévenir une maladie infectieuse, mais pas pour cacher des conditions d'élevage défectueuses.
- L'importance d'un usage prudent des antibiotiques : celui-ci est codifié dans les programmes de qualité ou d'éducation.
- L'obligation de n'utiliser les antibiotiques que sous la responsabilité d'un vétérinaire.
- L'importance d'un choix raisonné de la molécule antibiotique (adaptée à la maladie à laquelle il est confronté, et uniquement si cette dernière est d'origine bactérienne).
- L'intérêt de faire précéder le traitement par des tests de sensibilité, de façon à orienter le clinicien.
- La prescription et l'observance du traitement : elles qui doivent être complètes, et le recours aux spécialités hors AMM qui doit rester exceptionnel.
- L'importance d'administrer un antibiotique à la dose conseillée, et pendant le temps nécessaire mais le plus court possible.
- L'obligation de retranscrire toute administration d'antibiotique.

- La mise en place de programmes de surveillance de la résistance des bactéries, dont les résultats seraient communiqués à l'ensemble des parties concernées.
- La recherche d'alternatives à l'utilisation des antibiotiques, avec une étude de leur impact sur la sélection de résistances.

A leur publication, ces principes étaient destinés à être complétés, et appliqués dans le monde entier. C'est pourquoi les autorités internationales encouragent le développement des initiatives nationales. La RUMA (Responsible Use of Medicines in Agricultural Alliance) représentant des agriculteurs, des vétérinaires, les industries pharmaceutiques, les commerciaux et les consommateurs a donc élaboré son guide de bonnes pratiques à destination des éleveurs de bétail anglais. Il rappelle que la prescription d'un antibiotique doit être décidée en collaboration avec le vétérinaire traitant, mais que l'éleveur est au final responsable de l'application du traitement, de la santé de son troupeau et de la qualité des denrées alimentaires qu'il produit (85).

Il est difficile d'établir un code de bonnes pratiques qui soit adaptable à toutes les situations, les élevages étant tous différents au niveau de leurs caractéristiques et notamment de la conduite d'élevage, des mesures préventives mises en place par les éleveurs, mais aussi de leur situation géographique. Il faut avant tout tenir compte de ces divergences et notamment ne pas compromettre la santé animale en ne distribuant pas des antibiotiques qui seraient nécessaires au maintien des animaux en bon état. D'un autre côté, le vétérinaire doit avoir une parfaite connaissance de l'élevage et de son environnement pour pouvoir s'affranchir des analyses préalables au traitement antibiotique. Il doit en outre se tenir informé des nouveautés, par le biais de formations ou la lecture de périodiques spécialisés. Enfin, la mise en place de ces guides ne doit pas favoriser le développement d'un trafic illégal d'antibiotiques, lié à des mesures trop restrictives (50).

La prise de conscience des dangers liés à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques a conduit les autorités nationales à développer des programmes de surveillance de la résistance plus ou moins développés. Ceci est abordé dans le paragraphe suivant.

## **4.2) Surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des bovins :**

Notre étude portant sur les modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin, nous n'aborderons ici que les réseaux de surveillance de l'antibiorésistance bactérienne chez les bovins. Il est évident que la résistance chez les bactéries fait également l'objet d'une surveillance dans les autres espèces de production.

### 4.2.1) Réseaux de surveillance en France :

#### ***4.2.1.1) Le réseau de surveillance de l'antibiorésistance des principales bactéries pathogènes chez les bovins en France : le RESAPATH :***

##### **4.2.1.1.1) Origine de la mise en place du réseau et évolution:**

En France, c'est l'apparition d'enzooties graves de salmonelloses chez les veaux de boucherie, dans les années 70, qui est à l'origine des premières prises de conscience des conséquences de la résistance aux antibiotiques. Les prélèvements effectués alors ont permis

de mettre en évidence le remplacement du serovar *Salmonella* Dublin, spécifique des bovins, par *Salmonella* Typhimurium, ubiquitaire et multirésistante. La résistance multiple de cette souche est observée dans d'autres pays Européens, comme la Belgique ou le Royaume-Uni, où elle est suivie depuis près de dix ans. De plus, l'anglais ANDERSON a démontré, en étudiant les mécanismes de transfert entre les bactéries de la flore intestinale commensale du veau et les Salmonelles, que le veau en représente un réservoir principal et par là d'agents impliqués dans la résistance bactérienne, potentiellement dangereux pour le consommateur. Il est alors apparu évident qu'il y avait un réel besoin en techniques d'identification des serovars, pour distinguer les souches multirésistantes des plus sensibles.

Conjointement à ces observations, la mise en place d'un diagnostic bactériologique d'identification des colibacilles responsables d'entérites néo-natales a mis en évidence la multirésistance du serovar K 99 d'*E.coli*. Néanmoins, le manque d'harmonisation dans la conduite de l'antibiogramme n'a pas permis de tirer des conclusions satisfaisantes, démontrant la nécessité de standardiser les techniques de laboratoire. Enfin, des prélèvements réalisés à la fin des années 70 lors de processus respiratoires ont démontré la prédominance des souches de *Mannheimia haemolytica* sur celles de *Pasteurella multocida*, la première étant en outre beaucoup plus résistante que cette dernière.

Face à l'émergence de ce phénomène de résistance et à sa propagation, un réseau national de surveillance de la résistance des principales bactéries pathogènes des bovins a été mis en place. Il a plusieurs objectifs : prévoir la réussite du traitement antibiotique administré à l'animal prélevé, aider le praticien confronté au même type de pathologie dans la décision de l'antibiothérapie de première intention, mais également orienter les recherches de l'industrie pharmaceutique, et appuyer les pouvoirs publics dans leurs décisions. Au final, il s'agit de garantir le maintien de l'efficacité de l'arsenal antibiotique à disposition des vétérinaires (57). Le RESABO (REseau de Surveillance de l'Antibiorésistance des bactéries pathogènes des Bovins) est donc né en 1982, sous l'égide de la filiale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments basée à Lyon. Jusqu'en 1998, une quarantaine de laboratoires départementaux adhèrent au réseau, date de sa restructuration, qui établit une nouvelle charte de fonctionnement décrivant la marche à suivre pour les différents acteurs et notamment les éléments à analyser. Après cela, 23 laboratoires adhèrent toujours : 11 Laboratoires Vétérinaires Départementaux, 10 Laboratoires Départementaux d'Analyse, et 1 laboratoire libéral. En 2001, le RESABO est intégré au sein d'un réseau de recherche plus global, le RESAPATH, assurant la surveillance de la résistance des bactéries pathogènes chez les bovins, les porcs et les volailles (54).

#### **4.2.1.1.2) Organisation et fonctionnement du RESAPATH :**

##### **4.2.1.1.2.1) Organisation :**

L'organisation du RESAPATH est déterminée par un comité de pilotage, composé d'un représentant de chaque acteur du réseau : l'AFSSA, qui l'anime, la DGAI, qui le finance, les laboratoires d'analyse publics ou privés, et la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV), qui représente les vétérinaires praticiens. En cas de défaut de fonctionnement, un comité technique est nommé, spécifique pour chaque filière animale.

Le RESAPATH est animé, pour la filière bovine, au sein de l'AFSSA Lyon. Le réseau, basé sur une approche multicentrique, est ouvert à l'ensemble des laboratoires vétérinaires qui le souhaitent, sous réserve qu'ils utilisent une méthode standardisée de réalisation des antibiogrammes (54). En outre, le RESAPATH est rattaché à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) qui

supervise les réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal, mais également en médecine humaine (35).

#### 4.2.1.1.2.2) Au laboratoire :

Concernant la filière bovine, le comité de pilotage a défini les espèces bactériennes pour lesquelles une surveillance est mise en place, ainsi que les antibiotiques à éprouver (54). Ceci est présenté dans le tableau 15.

**Tableau 15:** Espèces bactériennes pour lesquelles une surveillance est mise en place et antibiotiques à éprouver (54) :

Origine	Espèces bactériennes	Famille antibiotique à éprouver	Molécules
Digestive	<i>Salmonella enterica subsp enterica</i>	Pénicillines	Ampicilline, Amoxicilline+acide clavulanique
		Céphalosporines	Ceftiofur, cefquinome
	<i>E. coli</i>	Aminosides	Streptomycine, kanamycine, gentamicine, apramycine, spectinomycine
		Phénicolés	Florfénicol, chloramphénicol
		Tétracyclines	Tétracycline
		Polypeptides	Colistine
		Sulfamides + diaminopyrimidine	Sulfamide+triméthoprime
		Fluoroquinolones	Enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin, acide nalidixique
Respiratoire	<i>Mannheimia haemolytica</i>	Pénicillines	Ampicilline, amoxicilline+acide clavulanique
		Céphalosporines	Ceftiofur, cefquinome
	Autres pasteurelles <i>Pasteurella multocida</i>	Aminosides	Streptomycine, gentamycine, spectinomycine
		Phénicolés	Florfénicol, chloramphénicol
		Tétracyclines	Tétracycline
		Macrolides	Erythromycine, tilmicosine
		Sulfamides + diaminopyrimidine	Sulfamide+triméthoprime
		Fluoroquinolones	Enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin, acide nalidixique
Mammaire	<i>E. coli</i>	Pénicillines	Ampicilline, Amoxicilline+acide clavulanique
		Céphalosporines	Céfalotine, céfopérazone, Céfuroxime, cefquinome
		Aminosides	Streptomycine, kanamycine, Gentamycine
		Tétracyclines	Tétracycline
		Polypeptides	Colistine
		Sulfamides + diaminopyrimidine	Sulfamide+triméthoprime
		Fluoroquinolones	Marbofloxacin, acide nalidixique
	<i>Staphylococcus</i>	Pénicillines	Pénicilline G, oxacilline
	Coagulase +	Aminosides	Kanamycine, gentamicine, apramycine

Origine	Espèces bactériennes	Famille antibiotique à éprouver	Molécules
Mammaire (suite)	<i>Staphylococcus</i> Coagulase -	Phénicolés	Florfénicol
		Tétracyclines	Tétracycline
		Macrolides	Erythromycine, Spiramycine
		Polypeptides	Bacitracine
		Lincosanides	Lincomycine
	<i>Streptococcus</i> <i>agalactiae</i> <i>Streptococcus</i> <i>disgalactiae</i> <i>Streptococcus</i> <i>uberis</i>	Pénicillines	Ampicilline
		Phénicolés	Florfénicol
		Tétracyclines	Tétracycline
		Macrolides	Erythromycine

Les espèces bactériennes choisies sont les pathogènes principaux identifiés en pathologie digestive, respiratoire et mammaire. Les antibiotiques testés sont ceux qui présentent un intérêt thérapeutique ou épidémiologique (54). En outre, une analyse antigénique est réalisée lors d'isolement d'une salmonelle, et le facteur d'attachement K 99 (F 5) est particulièrement recherché lors de prélèvements issus d'un cas de diarrhée néo-natale.

Dans un rapport publié en 1990, l'Organisation Mondiale de la Santé préconisait la recherche des *Campylobacter*, bactérie représentant un risque potentiel pour la santé humaine. Assez peu présents en pathologie bovine en France, ils ont été délaissés au profit des Pasteurelles, agents infectieux largement incriminés dans les maladies respiratoires et impliqués dans des transferts de facteurs de résistance. Enfin, il est conseillé d'éprouver en premier lieu les molécules antibiotiques les plus anciennes (*a priori* moins actives), et de ne tester les plus récentes de la même famille qu'en cas de doute sur l'existence d'un mécanisme de résistance (55).

Les laboratoires réalisent leur antibiogramme à partir du prélèvement selon la méthode de diffusion. Cette méthode est standardisée pour pouvoir comparer les résultats entre ces derniers. Différents milieux de cultures sont disponibles selon les exigences de croissance des bactéries à isoler, et peuvent être complétés par l'ajout de levure ou de sang. Les laboratoires transmettent alors les résultats des antibiogrammes qu'ils effectuent au site de l'AFSSA le plus proche. Pour garantir la conformité de la technique, des antibiogrammes de contrôle sont réalisés avec des souches de référence d'*E.coli* et de *Staphylococcus aureus* fournies par l'AFSSA Lyon (56).

#### 4.2.1.1.2.3) Enregistrement des résultats, traitement des données :

Les laboratoires qui communiquent leurs résultats doivent les transmettre accompagnés des commémoratifs accompagnant le prélèvement. Ces données sont transmises de façon anonyme (54). Les différents éléments concernant la technique de l'antibiogramme doivent également être indiqués, ainsi que ses résultats bruts, c'est-à-dire les diamètres des zones d'inhibition observés. Tout ceci est ensuite enregistré pour constituer une base de données quantitative. Ces données reflètent les Concentrations Minimales Inhibitrices des antibiotiques testés pour les souches isolées, et permettent l'élaboration de bilans réguliers, et en particulier d'évaluer la fréquence des résistances, par la comparaison des diamètres d'inhibition des souches selon les critères définis par le CA-SFM. A partir des fréquences des diamètres d'inhibition obtenus, il est alors possible de réaliser des figures pour analyser leur

distribution et évaluer le comportement d'une population bactérienne par rapport à un antibiotique donné, et détecter un éventuel mécanisme de résistance.

Les figures peuvent présenter trois types de distribution de fréquence des diamètres d'inhibition :

- Unimodale : les diamètres d'inhibition sont tous regroupés dans un intervalle restreint de taille : ceci peut qualifier une souche bactérienne sensible à l'antibiotique éprouvé de façon homogène (cas observé au RESABO avec des souches de salmonelles en contact avec de la colistine) ou au contraire résistante.
- Bimodale : la répartition des diamètres d'inhibition permet de distinguer deux sous-populations au sein de la souche bactérienne étudiée : en effet, la première présentera des diamètres d'inhibition élevées, caractérisant une population sensible, tandis que la seconde aura des diamètres d'inhibition beaucoup plus faibles, traduisant l'acquisition d'un mécanisme de résistance (cas de *Salmonella* Typhimurium mise en contact avec l'ampicilline).
- Multimodale, comme dans le cas de colibacilles K 99 qui se divisaient en trois sous-populations, traduisant l'existence, à côté d'une partie de souches sensibles, de deux types de souches ayant chacune acquis un mécanisme de résistance différent.

Si l'antibiogramme est un outil précieux dans l'appréciation du succès d'un traitement antibiotique, il doit néanmoins être interprété avec précaution. En effet, une bactérie résistante *in vitro* peut se révéler sensible à l'antibiotique testé *in vivo*. C'est en particulier le cas de *Mannheimia haemolytica* : la distribution unimodale de ses diamètres d'inhibition indiquait qu'elle était résistante à la spiramycine. Or aucun mécanisme de résistance n'a pu être démontré pour elle, et cette molécule est efficace sur le terrain pour traiter les infections respiratoires. Certaines caractéristiques des molécules (instabilité sur le disque de papier, taille trop importante pour diffuser dans la gélose), ont été mises en avant pour justifier la différence de sensibilité *in vivo* et *in vitro* (56). C'est pourquoi, lors de suspicion d'existence d'un mécanisme de résistance, une enquête est menée de manière rétrospective, si cela est possible, avec une recherche de la persistance et de la diffusion des colonies résistantes. Dans un second temps, l'élucidation du mécanisme précis de résistance est entreprise (55).

Le retour des informations émanant du réseau se fait de deux façons : les informations techniques et bibliographiques concernant l'antibiorésistance bactérienne sont diffusées à tous les acteurs du réseau sous forme de bulletins, et celles concernant plus précisément les résultats obtenus par le RESABO sont publiées pour atteindre un public plus large. Enfin, une réunion annuelle de l'ensemble des partenaires permet de dresser un bilan global du fonctionnement du réseau, et de revenir sur les éventuels problèmes rencontrés (54).

#### **4.2.1.1.3) Principaux résultats obtenus :**

##### **4.2.1.1.3.1) Les trois lois fondamentales pour comprendre l'antibiorésistance :**

Malgré le biais induit par l'étude exclusive de souches pathogènes isolées dans des contextes cliniques précis et ayant probablement été soumises à une pression anti-infectieuse, il a été possible de tirer certaines conclusions des résultats obtenus :

- La fréquence de résistance d'une espèce bactérienne est d'autant plus élevée qu'elle est fréquemment isolée lors d'une pathologie donnée. L'utilisation des antibiotiques



sélectionne donc les souches résistantes des bactéries les plus incriminées dans les processus infectieux, tandis que les colonies moins fréquemment rencontrées, donc moins soumises à cette pression de sélection, resteront plus sensibles. Nous pouvons citer à titre d'exemple la fréquence d'isolement plus élevée de *Salmonella* Typhimurium, suivie de *S. Dublin*, ces dernières étant régulièrement multirésistantes et plus que tous les autres serovars. Chez les bovins adultes, le serovar *dublin* est moins fréquemment isolé, ce qui s'accompagne d'un accroissement de sa sensibilité, tandis que celle des autres serovars diminue, de par leur implication accrue dans les pathologies de cette catégorie d'animaux (56).

- L'environnement où se trouvent les pathogènes influe sur le degré de résistance : la présence d'une flore commensale permanente, plus ou moins apte à acquérir des facteurs de résistance, s'accompagne de l'isolement de bactéries pathogènes plus résistantes que dans des milieux ordinairement stériles. Les bactéries intestinales sont particulièrement résistantes, notamment les colibacilles isolés chez les veaux, tandis que les staphylocoques responsables d'infections mammaires restent sensibles aux traitements antibiotiques, de part la stérilité de la mamelle (56). Des transferts horizontaux de facteurs de résistance ont pu être démontrés entre des Staphylocoques de la flore résidente cutanée et des staphylocoques pathogènes comme *Staphylococcus aureus* (82).
- « Plus une espèce bactérienne est pathogène, plus elle est résistante ». Certains facteurs de pathogénicité sont codés par des plasmides présents dans la bactérie. Les plasmides étant largement incriminés dans le transfert des gènes de résistance, on peut aisément imaginer que ceux de grande taille peuvent porter les deux types de gènes, expliquant ce phénomène de co-sélection. Ceci se retrouve lors de l'étude du degré de résistance des souches d'*E.coli* selon qu'elles possèdent ou non le facteur d'attachement F5 (56).

Ces constatations doivent nous pousser à considérer le phénomène de la sélection de résistance non plus comme une interaction simple entre une espèce bactérienne et un antibiotique, mais au contraire à l'envisager au sein d'un écosystème complexe, avec lequel autant la bactérie que l'antibactérien pourront interagir. L'évaluation de ces échanges est le préalable indispensable à une lutte efficace contre l'antibiorésistance.

#### 4.2.1.1.3.2) L'antibiorésistance en France : exemples

Pour illustrer de façon plus concrète les travaux du réseau, nous pouvons citer quelques exemples d'émergence et de diffusion de résistance qu'il a permis de détecter et de surveiller.

La résistance aux aminosides : la surveillance a été mise en place dès l'introduction sur le marché, en 1980, de l'apramycine et de la gentamicine. Dès 1984, les premières souches de salmonelles et d'*E. coli* résistantes à au moins une de ces deux molécules ont été identifiées, suite à l'apparition simultanée dans deux élevages de bovins de troubles digestifs graves à l'origine d'une mortalité importante. Plus particulièrement, les prélèvements sur des animaux atteints de septicémie ont révélé la présence d'une souche de *Salmonella typhimurium* multirésistante (11). Un premier mécanisme de résistance, porté sur un plasmide, a alors pu être identifié, faisant intervenir une acétylase (3 aminoglycoside acétyltransférase de type IV) entraînant un haut degré de résistance à l'apramycine, et intermédiaire à la gentamicine. Peu de temps après, les plasmides conférant cette résistance étaient présents

chez les souches d'*E.coli* de la flore commensale des animaux de ces élevages. Cette souche résistante de bactéries intestinales a très rapidement diffusé à une large majorité d'élevages bovins. La préoccupation d'une transmission de l'animal à l'Homme a poussé dès 1985 les scientifiques à rechercher la présence de cette souche bactérienne à l'hôpital : même si en Belgique le même mécanisme de résistance a été identifié, et une parenté génétique observée entre les souches isolées en médecine humaine et en élevage, la diffusion à l'Homme a été restreinte en France (55). Ceci plaide en faveur de la sélection à la ferme d'un mécanisme de résistance à l'apramycine, utilisé exclusivement en médecine vétérinaire. Un second mécanisme de résistance, également lié à une acétylase (3 aminoglycoside acétyltransférase de type II) et véhiculée par un plasmide, inactive spécifiquement la gentamicine (11). Ce dernier a, contrairement au premier, beaucoup plus diffusé en milieu hospitalier que dans les élevages, ce qui pousse à croire qu'il a été sélectionné par l'utilisation de la gentamicine en médecine humaine (55).

Le réseau a également permis d'élucider le mécanisme de résistance de *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* d'origine bovine aux bêta-lactamines : l'enzyme qui inactive cette famille antibiotique, une bêta-lactamase, a été auparavant isolée aux Etats-Unis à partir de souches d'*Haemophilus influenzae* prélevées sur des êtres humains. Des colonies de *P. multocida* isolées de prélèvements humains ont par ailleurs acquis ce même mécanisme de résistance (55). Le déterminisme de cette résistance est plasmidique (56).

La résistance au triméthoprim fait intervenir une dihydrofolate réductase plasmidique pour *E. coli*, chromosomique pour les pasteurelles. Celle au chloramphénicol résulte d'une acétyltransférase de type III, et celle aux tétracyclines des déterminants de type B, H ou M (56).

Enfin, le réseau a permis de suivre l'évolution de la résistance de *Salmonella* Typhimurium lysotype DT 104, mise en évidence pour la première fois au milieu des années 80, et qui présente une résistance à cinq familles antibiotiques majeures : les pénicillines (ampicilline, association amoxicilline + acide clavulanique), les phénicolés (chloramphénicol et florfenicol par résistance croisée, et ce 6 ans avant la commercialisation de cette molécule en France), les tétracyclines, les aminosides (streptomycine, spectinomycine), et les sulfamides. L'attention s'est portée sur cette souche bactérienne suite à des contaminations humaines à partir de produits laitiers non pasteurisés, et par l'inquiétude provoquée à l'hôpital par cette maladie, à l'origine de troubles graves. L'étude sur 10 ans (de 1985 à 1995) de souches résistantes au chloramphénicol a permis d'élucider le déterminisme de cette multirésistance : ces souches possèdent au sein de leur chromosome un locus de multirésistance de 13 kilobases, et comprenant deux intégrons. Certains des gènes codant pour la résistance de *S.Typhimurium* DT 104 ont été mis en évidence chez d'autres bactéries. Le locus de multirésistance, lui, aurait été initialement transmis par transduction par des phages. Alors qu'au cours des cinq premières années les souches proviennent essentiellement d'infections touchant les veaux, les années suivantes voient la prédominance de prélèvements provenant de maladies des adultes en élevage laitier. Enfin, une résistance à l'apramycine et au triméthoprim peut également être observée, mais elle est véhiculée par un plasmide (11, 61). De plus, les salmonelles semblent être de plus en plus résistantes aux quinolones, de moins en moins sensibles aux fluoroquinolones avec une augmentation de la fréquence d'isolement des souches résistantes à l'acide nalidixique et moins sensibles à la ciprofloxacine (12).

Le RESAPATH fonctionne donc en collaboration étroite avec les vétérinaires praticiens et les laboratoires volontaires. Même si les résultats qu'il communique sont biaisés

par le fait qu'ils sont obtenus exclusivement par l'analyse de prélèvements réalisés dans des contextes cliniques particuliers, ils ont permis de mieux comprendre les facteurs de risque d'apparition de souches bactériennes résistantes, et de fournir des éléments de base pour apporter aux praticiens une aide au choix des molécules à utiliser lors d'antibiothérapie de première urgence. A côté de ce réseau de surveillance des bactéries pathogènes, d'autres existent, en particulier pour surveiller l'apparition de souches résistantes chez les bactéries zoonotiques et les bactéries commensales.

#### **4.2.1.2) Le réseau de surveillance des bactéries zoonotiques : exemple du RESSAB :**

Les bactéries zoonotiques infectent l'Homme par ingestion, et sont à l'origine de Toxi-Infections Alimentaires (TIA). Le système de surveillance de ces micro-organismes est basé sur l'analyse d'échantillons issus de denrées alimentaires ou prélevés sur des animaux. L'analyse épidémiologique des données recueillies permet d'évaluer les principales sources de contamination et d'éviter qu'elle se produise. Ce réseau est par ailleurs relié à celui des infections humaines (35).

La surveillance des salmonelloses cliniques en élevage bovin est menée par le RESSAB (Réseau d'Epidémiologie et de Surveillance des Salmonelloses Bovines) depuis 1996. En effet, depuis plusieurs années, les vétérinaires de terrain ont observé une augmentation des cas d'entérites salmonelliques sévères. Ceci a été confirmé par les résultats concomitants du RESABO, avec l'isolation plus fréquente de souches de salmonelles d'origine digestive. Il a alors été décidé la mise en place d'un réseau de surveillance pour décrire précisément la maladie observée, sa prévalence, son incidence, ainsi que la répartition géographique des élevages atteints. La salmonellose des bovins n'étant pas considérée comme une maladie d'intérêt majeur, le réseau est basé sur l'adhésion volontaire de vétérinaires praticiens : ceux-ci sont au nombre de 159, dispersés dans 16 départements et représentant un total de plus de 33 000 troupeaux. En cas de suspicion de salmonellose clinique, le praticien se rend sur l'élevage pour prendre l'ensemble des commémoratifs et des symptômes observés, avant de réaliser un prélèvement de fèces sur l'animal malade, qu'il transmet ensuite au Laboratoire Vétérinaire Départemental. Ce dernier met en œuvre des techniques d'identification de la bactérie et, si elle est effectivement présente dans le prélèvement, de détermination du sérotype avant de conclure par un antibiogramme. Les résultats sont communiqués au Groupement Technique Vétérinaire (GTV) et au Groupement de Défense Sanitaire (GDS) du département avant d'être envoyés à l'AFSSA Lyon sous couvert de l'anonymat. Dans ce cas, le vétérinaire se rend une seconde fois sur l'exploitation pour compléter les informations d'ordre sanitaire. Comme le RESABO, le fonctionnement du RESSAB est défini par une charte, et toutes les méthodes utilisées par les différents partenaires sont standardisées. L'ensemble des données est récolté en trois étapes, qui correspondent chacune à une information précise : prévalence et incidence de la maladie dans le département, morbidité et mortalité dans l'élevage concerné, et résultats de l'antibiogramme. Ces derniers sont envoyés à l'AFSSA Lyon, qui réalise alors des analyses statistiques.

Depuis 1996, il semble que le nombre de cas de salmonelloses cliniques ait chuté, lié à la diminution de l'isolement de *Salmonella* Typhimurium DT 104 (60).

#### **4.2.1.3) Le réseau de surveillance des bactéries commensales :**

La surveillance de la flore commensale chez les bovins, gérée par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAl) en collaboration avec l'AFSSA, a débuté en 2002. Elle consiste en l'évaluation du taux de résistances chez *Escherichia coli* et *Enterococcus faecium*

isolées à l'abattoir à partir de fèces récoltées de façon aléatoire. Une distinction des échantillons selon le type d'élevage du bovin prélevé (lait, viande) est observée (35).

La France dispose donc d'un système de surveillance de l'antibiorésistance particulièrement bien développé, avec des réseaux assurant la surveillance des bactéries pathogènes, commensales et zoonotique. L'antibiorésistance étant un problème de santé publique majeur, des tentatives d'harmonisation de la surveillance au niveau Européen sont menées. Dressons un bilan du suivi de l'antibiorésistance dans les autres pays de l'Union.

#### 4.2.2) Les réseaux de surveillance en Europe :

L'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques est un problème majeur, abordé de façon différente selon les pays Européens. Voyons quels sont les différents moyens de surveillance mis en place en Europe, et quelles sont les perspectives d'harmonisation envisageables.

##### 4.2.2.1) Etat des lieux de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en Europe (1999) :

En 1999, l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments a publié un état des lieux des réseaux de surveillance existant dans les différents pays européens. Les nations sont très hétérogènes dans leurs mesures de surveillance de l'antibiorésistance. Certains pays n'ont aucun système de surveillance vétérinaire (Autriche, Grèce, Portugal), d'autres en ont au contraire de très développés (Danemark, France, Allemagne, Suède...). Ces réseaux concernent aussi bien les bactéries pathogènes, que commensales ou zoonotiques des bovins, des volailles, des porcs ou des poissons. Certains envisagent également le suivi chez les espèces de compagnie. Le tableau 16 présente le détail des recherches effectuées pour l'espèce bovine selon l'Etat concerné.

**Tableau 16:** Détail des recherches effectuées pour l'espèce bovine selon l'Etat concerné (d'après 29):

Pays	Catégorie de bactéries	Espèces bactériennes	Commentaire
Belgique	Zoonotique	<i>Salmonella spp</i>	Résultats de laboratoire
Danemark	Pathogènes	<i>E.coli</i>	Cas cliniques
		<i>Staphylococcus aureus</i>	
		<i>Staphylococcus</i> (coagulase -)	
	Zoonotique	<i>Salmonella</i> Enteritidis	
		<i>Salmonella</i> Typhimurium	
		<i>Campylobacter coli</i> et <i>jejuni</i>	
Commensales	<i>E.faecium</i>		
	<i>E.coli</i>		
Finlande	Pathogènes	Staphylocoques	Prélèvements de mammites
	Zoonotique	Salmonelles	
France	Pathogènes	<i>E.coli</i>	Cas cliniques (RESABO)
		<i>Pasteurella</i>	
		Coques Gram +	

Pays	Catégorie de bactéries	Espèces bactériennes	Commentaire	
France (suite)		Salmonelles	Données cliniques bovins adultes (RESSAB)	
	Zoonotique	Salmonelles	Réseau salmonelles AFSSA Paris	
Allemagne	Pathogènes	<i>E.coli</i>		
		<i>Pasteurella spp</i>		
		<i>Staphylococcus spp</i>		
		<i>Streptococcus spp</i>		
		<i>Actinomyces</i>		
		<i>Clostridium spp</i>		
	Zoonotique	<i>Salmonella spp</i>		
		<i>Salmonella</i> Enteritidis		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium		
		<i>Campylobacter spp</i>		
Commensales	<i>E.coli</i>			
Irlande	Zoonotique	<i>Salmonella</i>		
Italie	Zoonotique	<i>Salmonella</i>		
Pays-Bas	Zoonotique	<i>Salmonella spp</i>	Animaux sains ou malades	
		<i>Campylobacter spp</i>		
		<i>E.coli</i>		
	Pathogènes	Toutes espèces d'intérêt	Cas cliniques	
	Commensales	<i>E.coli</i>	Animaux sains	
Entérocoques				
Espagne	Pathogènes	<i>E.coli</i>	Cas cliniques	
	Zoonotique	<i>Salmonella</i>	Cas cliniques	
Suède	Pathogènes	<i>Salmonella</i>		
		<i>E.coli</i>		
		Pathogènes de la mamelle		Vaches laitières
	Zoonotique	<i>Salmonella</i>		
Royaume Uni	Pathogènes	<i>E.coli</i> (O157H7)		
	Zoonotique	<i>Salmonella</i> Dublin		
		<i>Salmonella</i> Enteritidis		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium DT 104		

La Belgique, l'Irlande et l'Italie n'ont un réseau de surveillance au niveau vétérinaire que pour un genre bactérien zoonotique : les Salmonelles. La Finlande, la France, l'Espagne, la Suède et le Royaume-Uni ont mis en place une surveillance de bactéries pathogènes : limité à un genre bactérien pour la Finlande (Staphylocoques), l'Espagne et le Royaume-Uni (*E.coli*), les autres pays surveillent les micro-organismes issus de processus infectieux situés à différents niveaux de l'organisme. Au final, seuls le Danemark, l'Allemagne et les Pays-bas prennent en compte les bactéries commensales.

A la suite de la conférence organisée par l'Office International des Epizooties (OIE) en 1997, un questionnaire a été envoyé aux Pays Membres de la Commission Régionale de l'OIE pour l'Europe, pour dresser un état des lieux des réseaux nationaux de surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques, et les moyens de maîtrise de la diffusion de celle-

ci. Sur 50 envois, seuls 35 pays ont fait parvenir leurs réponses. Parmi eux, seuls 16 disposaient d'un programme officiel de surveillance de l'antibiorésistance (Allemagne, Bélarus, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Irlande, Lettonie, Lituanie, Moldavie, Ouzbékistan, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède, Ukraine), trois réalisaient des tests de sensibilité dans certains cas (Italie, Pays-Bas, Turquie) et la Norvège et la Suisse travaillaient sur l'élaboration de tels systèmes. Huit pays n'étudiaient que les échantillons issus de cas cliniques, quatre les animaux sains, et les six autres travaillaient à la fois sur les deux catégories d'animaux. Les échantillons réalisés étaient principalement des fèces ou du lait provenant d'animaux vivants, d'autres prélèvements pouvant être isolés à partir d'animaux morts. Neuf des 21 pays concernés effectuaient des recherches sur les denrées d'origine animale, huit sur les aliments du bétail dont trois surveillaient uniquement les salmonelles. Six pays seulement avaient mis en place une étude sur l'ensemble des antibactériens utilisés chez les animaux. *Salmonella* était le genre bactérien le plus surveillé (dans 14 programmes), suivi de *Staphylococcus* (11), *Enterococcus* et *E.coli* (6), *Yersinia* (2), et *Campylobacter*, *Clostridia*, *Mycobacteria*, *Actinobacillus* (1). Tous les pays utilisaient des méthodes de diffusion sur disque, celles-ci étant standardisées pour trois d'entre eux. Enfin, seuls neuf pays possédaient un programme de recherche sur les mécanismes de résistance, leur développement et leur transfert (76). Etudions à présent plus précisément le réseau danois de surveillance.

#### **4.2.2.2) Etude particulière du système danois :**

Le Danemark est l'un des précurseurs de la lutte contre la sélection de résistance aux antibiotiques chez les bactéries, avec la suppression dès les années 90 de l'utilisation des additifs antibiotiques dans l'alimentation animale. Le DANMAP (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) a été fondé dès le milieu des années 1990, suite à la problématique de la sélection chez l'Homme de souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à la vancomycine suite à l'utilisation de l'avoparcine comme facteur de croissance en élevage. Ce programme, basé sur la collaboration entre vétérinaires, organismes de santé et industries alimentaires, a pour objectif de collecter des informations sur l'émergence de nouvelles résistances, la consommation d'antibiotiques et, s'il y a lieu, la relation de cause à effet entre les deux. C'est le même réseau qui gère l'ensemble des catégories de bactéries prises en compte, pour toutes les espèces animales surveillées. Pour les bovins, les prélèvements sont réalisés une fois par mois par les équipes d'hygiène alimentaire à l'abattoir à partir du contenu rectal. Le réseau couvre dans ce cas 80 % de la population bovine totale du pays. Des analyses sont également réalisées sur des animaux malades, à partir des prélèvements envoyés aux divers laboratoires de diagnostic existant. Le réseau gère aussi la surveillance de certaines bactéries dans l'alimentation (*Listeria monocytogenes*, salmonelles, *Campylobacter*) grâce à la participation de laboratoires municipaux pour l'alimentation et l'environnement, mais aussi les micro-organismes issus des cas cliniques en médecine humaine, avec la coopération des hôpitaux et des médecins généralistes. L'ensemble de ces informations est compilé dans des bases de données incluant les commémoratifs complets du prélèvement d'origine, permettant de caractériser l'émergence et l'évolution d'une résistance selon la population animale.

Le DANMAP est également un réseau de surveillance de la consommation d'antibiotiques, aussi bien en élevage qu'en ville. L'agence danoise du médicament (DMA) est chargée du suivi de la consommation en médecine humaine (grâce à la communication des produits délivrés par les pharmaciens), et en médecine vétérinaire par les données fournies par les industries du médicament. Il est à noter qu'au Danemark, ce sont les pharmacies qui délivrent les médicaments vétérinaires, les praticiens devant s'y approvisionner pour leur

exercice. Ces derniers peuvent néanmoins vendre avec un profit restreint certains antibiotiques à des éleveurs. Jusqu'en l'an 2000, à part pour les coccidiostatiques et les promoteurs de croissance, il était très difficile de déterminer avec précision la consommation en antibiotiques à destination des animaux de production (6). C'est pourquoi, suite aux recommandations exprimées lors de la conférence de Copenhague sur le dangers d'une utilisation irraisonnée des antibiotiques, le système VETSTAT a été créé, pour contrôler l'utilisation des antibactériens au niveau du troupeau. Préalablement à la mise en place de ce programme, l'ensemble des spécialités vétérinaires a été enregistré de manière à déterminer avec précision l'espèce de destination, la concentration ainsi que la voie d'administration utilisée. La quantité d'antibactériens consommée peut être connue avec précision grâce à l'obligation qu'ont les pharmaciens de déclarer l'ensemble de leurs ventes d'antibiotiques à destination des animaux, les vétérinaires d'indiquer ceux qu'ils utilisent en pratique et qu'ils revendent éventuellement à des éleveurs, et les producteurs d'aliments médicamenteux de communiquer leurs ventes. L'ensemble de ces informations est collecté grâce à un site internet où sont consignés toutes les données concernant la personne qui les fournit, les spécialités délivrées ainsi que, lorsque cela est possible, les caractéristiques des animaux traités. Cette base de données est reliée à d'autres, qui existent depuis plus longtemps, telles que les mouvements des animaux, le nombre de vétérinaires ainsi que leur activité et leur habilitation à délivrer des médicaments. Enfin, les résultats obtenus par le réseau sont présentés sous forme de graphiques. Pour l'année 2001, ils confirment que la quasi-totalité des formulations antibiotiques sont vendues par les pharmaciens, et que plus de 90 % des prescriptions concernent les porcs (83). Il n'existe pas, comme en France, de système propre à l'espèce bovine.

Les pays de l'Union Européenne ont donc une approche différente de l'antibiorésistance, visible au niveau du développement de leurs systèmes de surveillance. Les pays d'Europe du Nord, déjà précurseurs dans le retrait des additifs antibiotiques, font partie des Etats les plus avancés en matière de surveillance des bactéries résistantes. Néanmoins, l'heure est aux tentatives d'harmonisation au sein de l'Europe. Ceci est développé dans le point suivant.

#### 4.2.3) Vers une harmonisation Européenne de la surveillance de l'antibiorésistance :

Notre étude précédente démontre l'hétérogénéité de l'Europe, et à fortiori du Monde, en matière de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries. Tous les pays européens ne possèdent pas de tels systèmes au niveau vétérinaire, et les données obtenues par un réseau dans un pays ne sont pas comparables au même type de résultats dans un autre pays. Une étude menée par la Commission des Communautés Européennes, l'Agriculture et la Pêche (FAIR), menée auprès de 13 pays Européens, a permis de réaliser l'écart existant entre les pays : en effet, la grande majorité des Etats ne possède pas de programme régulier de surveillance de la résistance, les techniques de laboratoire varient d'un pays à l'autre, de même que les seuils utilisés dans la détermination de la sensibilité et les contrôles de qualité (9).

Un certain nombre d'organisations internationales ont élaboré des lignes directrices dans le but de pousser à une harmonisation des moyens de surveillance au niveau Européen voire international. Détaillons celui de l'OIE, établi en 1999 :

- Espèces animales à inclure : animaux de production (bétail, porcs, volailles)

- Espèces bactériennes à surveiller : bactéries zoonotiques (salmonelles issues de cas cliniques animaux et humains et d'animaux sains, *Campylobacter*), commensales (*E.coli*, entérocoques) et pathogènes vétérinaires (Salmonelles, *E.coli* K99 (digestives), *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* (respiratoires) chez le veau, *Salmonella typhimurium* et *dublin* (digestives), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* et *E.coli* (mammaires) chez la vache laitière. L'émergence d'une nouvelle résistance identifiée par un réseau devrait faire l'objet d'une surveillance sur les animaux sains.
- Méthodes d'échantillonnage : les échantillons devraient être réalisés par lots, sans prendre en considération l'historique des traitements antibiotiques administrés aux animaux. Les prélèvements doivent être réalisés de manière standardisée et sur des animaux sains, le plus souvent à l'abattoir. Pour les bovins, il s'agit de prélever au hasard 25 grammes de fèces. Il faut tenir compte de la saison, de l'âge du lot, de la région...Il est important que de nombreux pays, éloignés géographiquement, participent. Les variations de lot à lot impliquent le prélèvement d'un nombre important d'échantillons, sur de nombreux lots dans un même pays avec des indications régionales. Tous ces éléments sont déterminés suite à une étude préliminaire, en vue de limiter les biais.
- Antibiotiques à tester : ce sont les bactéries surveillées qui vont déterminer les antibiotiques à inclure dans les tests de sensibilité. Pour simplifier les recherches, un antibiotique particulier peut être privilégié lorsque les résultats obtenus sont extrapolables à l'ensemble de sa famille (ex : erythromycine pour les macrolides). Les antibactériens utilisés en médecine humaine sont privilégiés lors des tests de sensibilité des bactéries zoonotiques et commensales, tandis que les antibiotiques d'intérêt vétérinaire sont plus appropriés pour les pathogènes.
- Méthodes de laboratoire : les protocoles d'isolement des bactéries doivent être standardisés et harmonisés au niveau européen, et des cultures pures doivent être obtenues. Les tests de sensibilité doivent être harmonisés, en particulier grâce à une expression quantitative des résultats, l'utilisation d'une méthode de référence par l'ensemble des laboratoires pour les nouvelles bactéries à surveiller et le maintien des techniques habituelles employées pour les autres avec comme moyen de comparaison entre les pays la détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice, par mesure directe lors de la technique de microdilution, ou par extrapolation mathématique à partir des diamètres d'inhibition obtenus par la méthode de diffusion en gélose. Enfin, des contrôles de qualité concernant la reproductibilité et la répétabilité doivent être réalisés, aussi bien en interne qu'entre laboratoires.
- Expression des résultats : une base de données commune doit être accessible à l'ensemble des pays participant au réseau européen de surveillance. Celle-ci doit obligatoirement contenir l'anamnèse du prélèvement ainsi que les bactéries identifiées et les valeurs de CMI obtenues. Il est intéressant d'indiquer les critères de qualité observés par le laboratoire (méthode d'isolement par exemple), et il peut être utile d'identifier les préparateurs des isolats. Enfin, les données récoltées au niveau national doivent être centralisées régulièrement par le biais de sites dont il convient de limiter le nombre. Certaines informations reçues sont confidentielles, mais les données finales sont anonymes. La maintenance de cette base de données doit être réalisée par des représentants de chaque pays participant.



Des moyens humains importants sont nécessaires pour le bon fonctionnement d'un tel système. Il est essentiel dans un premier temps que l'ensemble des pays européens possèdent leur propre réseau de surveillance de l'antibiorésistance, et que ces derniers soient harmonisés pour que les données soient exploitables au niveau européen. Dans un second temps, il faut réaliser des analyses de risque (64).

L'harmonisation des systèmes de surveillance en Europe est loin d'être aisée. C'est pourquoi l'élaboration et le suivi de guides de bonnes pratiques de l'antibiothérapie sont essentiels. A côté de ces méthodes de lutte qui visent à limiter l'émergence de la résistance par une surveillance accrue et la gestion d'une antibiothérapie raisonnée, un autre moyen de limiter l'antibiorésistance est de limiter la consommation d'antibiotiques, donc la pression de sélection. C'est ce qui est développé dans le point suivant.

### **4.3) Limitation de la consommation d'antibiotiques :**

Le milieu ambiant est, avec l'alimentation, les parasites et les microbes, une des causes de maladie en élevage. En effet, certains micro-organismes sont inévitablement présents dans les élevages, comme les colibacilles. Néanmoins, et nous l'avons illustré plus haut, ceux-ci seront responsables de mammites ou de gastro-entérites chez les veaux plus fréquentes dans certaines exploitations que dans d'autres : ceci s'explique par la conduite d'élevage menée par l'exploitant, qui favorisera ou non le développement et la transmission de ces bactéries (23). La maladie n'apparaît dans un élevage que sous l'effet de la conjugaison de trois facteurs : un environnement qui ne respecte pas les besoins physiologiques des animaux, la contamination de ceux-ci par un agent infectieux et la défaillance des défenses immunitaires des sujets contaminés. La conduite d'élevage, et le bâtiment en particulier, peut être responsable de la co-existence dans un élevage de ces trois facteurs (33). C'est pourquoi agir sur les conditions d'élevage des animaux semble être le point de départ pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses, et par là limiter l'utilisation curative de molécules antibiotiques. Nous pouvons reprendre chacune des dominantes pathologiques étudiées plus haut, et mettre en évidence le rôle joué par la conduite d'élevage dans l'apparition et la diffusion de ces processus infectieux.

#### **4.3.1) Amélioration des conditions d'élevage :**

##### ***4.3.1.1) Contribution de la conduite d'élevage au développement des entérites néo-natales :***

###### **4.3.1.1.1) Facteurs de risque liés au bâtiment et mesures préventives à mettre en oeuvre :**

Les agents infectieux des entérites néo-natales pénètrent dans l'organisme du veau par voie buccale ou ombilicale. Le bâtiment joue ici un rôle fondamental car il peut favoriser la contamination des animaux et être à l'origine de la défaillance du système immunitaire du veau nouveau-né. Tout d'abord, la contamination par les agents infectieux peut être due à plusieurs facteurs :

- Une mauvaise désinfection des locaux, qui ne permet pas une disparition complète des agents infectieux : ceci peut être le cas par exemple lorsqu'un veau a été malade, mis à l'écart mais que d'autres animaux sensibles se trouvent là où il a développé les symptômes,

- La présence d'animaux d'âge différent dans le même local : les plus âgés, devenus insensibles aux agents des diarrhées néo-natales, peuvent être néanmoins contaminés sans être malades, et peuvent excréter des micro-organismes en majorité dans leur fèces. Les plus jeunes peuvent alors se contaminer au contact de ces déjections. Ceci s'observe particulièrement en élevage allaitant, où les veaux sont laissés avec les mères.
- Une densité animale trop importante : lorsque les animaux sont trop nombreux dans un même espace, le sol est rapidement souillé par les déjections animales : ceci favorise l'installation dans la litière des micro-organismes présents dans les fèces, et notamment des agents responsables d'infections. Le nouveau-né qui se couche sur la litière peut alors être contaminé par voie ombilicale, ou par voie buccale en tétant à une mamelle sale.
- Un nombre important d'animaux : ceci favorise l'évolution de l'agent pathogène, qui peut acquérir des caractères de virulence au fur et à mesure de sa progression dans le lot, mais aussi accélère sa dissémination.
- L'introduction de nouveaux animaux : ceux-ci peuvent être porteurs d'agents pathogènes plus virulents que ceux présents dans l'élevage, mais surtout ne sont pas habitués au microbisme ambiant de celui-ci, donc plus sensibles que les autres.

La défaillance du système immunitaire du veau peut être liée à un stress thermique. Celui-ci peut avoir diverses origines, toutes en relation avec le bâtiment :

- Une aire de couchage qui ne permet pas à l'animal de bénéficier d'une température correcte (litière humide, appui sur une paroi froide) : il perd alors beaucoup d'énergie pour maintenir sa température corporelle.
- Des courants d'air froid : si la vitesse de l'air qui arrive au contact de l'animal est trop rapide, celui-ci se mêle à l'air emprisonné dans son pelage, qui lui assure une isolation thermique. Ceci entraîne donc des pertes de chaleur par convection.
- Une hygrométrie relative trop élevée : ceci empêche l'évaporation de l'eau qui passe naturellement par les pores de la peau, qui reste alors sous forme de gouttelettes sur le pelage de l'animal et le mouille. Il perd alors de la chaleur par convection (33).

Pour prévenir les diarrhées néo-natales, il convient donc de disposer d'un bâtiment évitant au maximum les divers facteurs de risque évoqués ci-dessus. Des normes existent pour assurer un confort total des animaux : celles-ci définissent la surface minimum à respecter par veau dans une case, le volume d'air minimum qui lui est nécessaire ainsi que les différentes ouvertures à pratiquer dans le bâtiment pour en assurer un renouvellement suffisant mais pas excessif. Il est à noter que l'aire des veaux doit être aménagée de manière à leur éviter les brusques changements de température (33).

Mais le bâtiment n'est pas le seul en cause dans l'émergence des maladies liée à ces facteurs de risque : l'éleveur est responsable du nombre d'animaux qu'il place dans un espace donné, de leur confort et de leur hygiène de vie. Des normes existent pour déterminer la quantité de paille à fournir aux animaux pour leur permettre un couchage confortable avec la fréquence de renouvellement de celle-ci de manière à éviter les stress thermique. De même, il doit respecter des critères de densité animale, pour ne pas surcharger son bâtiment et favoriser

la diffusion des agents infectieux. Une bonne solution en élevage laitier est l'installation des veaux dans des cases individuelles adaptées à leur taille, évitant ainsi le contact d'autres animaux pendant la période où ils sont le plus sensibles. Enfin lorsqu'un animal est malade, il convient de le séparer des autres individus sensibles et surtout d'assurer un nettoyage et une désinfection de l'espace où il a développé les symptômes. Cette mesure doit s'appliquer pour les cases individuelles entre chaque veau, même si le précédent n'a pas été cliniquement malade (33). Le paragraphe suivant aborde les autres facteurs de risque de développement d'entérites néo-natales.

#### **4.3.1.1.2) Autres facteurs de risque et mesures préventives à mettre en oeuvre :**

A côté des facteurs de risque liés au bâtiment, on peut en identifier d'autres, liés à l'éleveur lui-même : en effet, s'il ne peut pas agir directement sur la vitesse de l'air ou son hygrométrie il est responsable, particulièrement en élevage laitier, de la prise du colostrum (33). En effet, c'est l'ingestion du colostrum qui assure au veau sa première immunité, les anticorps ne traversant pas la barrière foeto-placentaire. C'est par le colostrum que le veau va pouvoir acquérir des anticorps de sa mère, et il doit en ingérer le plus possible au cours des premières heures de sa vie, le passage de ces derniers vers le sang diminuant en fonction du temps, jusqu'à être impossible quelques heures après la naissance. Il est donc indispensable que l'éleveur laitier apporte au veau qu'il a séparé de sa mère le colostrum de celle-ci en quantité suffisante le plus rapidement possible, soit deux litres au cours des six premières heures de vie du veau.

Un autre facteur de risque sur lequel l'éleveur peut agir est la contamination par voie ombilicale. Un bon moyen pour l'éviter est la désinfection systématique du nombril qui, outre la protection contre l'entrée des germes pathogènes responsables de diarrhées, assure également une prévention contre le développement d'une omphalite (ITEB).

#### **4.3.1.2) Contribution de la conduite d'élevage au développement des maladies respiratoires :**

Les agents infectieux responsables de maladie respiratoire pénètrent dans l'organisme par les voies aériennes. Il est indispensable que les barrières mécaniques de celui-ci, responsables de la première protection contre les agents pathogènes, soient pleinement efficaces. Une ambiance défectueuse dans le bâtiment d'élevage peut être largement responsable de l'apparition de troubles respiratoires chez les animaux, par défaillance de ces mécanismes :

- Lorsque la température extérieure augmente (ou lorsque le volume d'air disponible par animal est trop faible), la fréquence respiratoire s'accélère, aboutissant à une moins bonne filtration de l'air par un passage trop rapide de celui-ci dans les voies respiratoires. Ce phénomène s'amplifie lorsque l'hygrométrie relative est faible, car l'air assèche alors le mucus filtrant.
- Lors de refroidissement brutal de la température extérieure, la diminution de la circulation sanguine en périphérie diminue l'élimination des agents pathogènes par les voies respiratoires superficielles.
- La présence d'ammoniac en grande quantité entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire, un dysfonctionnement de l'appareil muco-ciliaire, des spasmes et des troubles de la circulation dans les bronches et les alvéoles.

Comme nous l'avons vu pour les entérites néo-natales, le bâtiment peut être à l'origine d'un stress thermique à l'origine d'une diminution de l'efficacité du système immunitaire des animaux : en particulier pour les maladies respiratoires, les courants d'air froid et une hygrométrie relative trop élevée sont incriminées. Enfin, les poussières en suspension participent à la virulence des infections en fixant les agents infectieux par l'intermédiaire de gouttelettes d'eau (33).

Pour prévenir les maladies respiratoires, il convient donc de limiter les facteurs de risque précédents en assurant une bonne ventilation du bâtiment, par l'intermédiaire d'ouvertures aménagées selon les normes existantes. En outre, pour les bâtiments récents, il est conseillé de choisir leur orientation en tenant compte des vents dominants. L'éleveur peut agir en limitant la densité animale dans son bâtiment, ce qui assure un volume d'air convenable à ses animaux. Il peut également, lors des périodes à risque, augmenter la fréquence de renouvellement de la litière, tout en tenant compte du fait que celle-ci est aussi vectrice de chaleur. Enfin lors de la mise en lot, les maladies respiratoires concernant majoritairement les broutards, il est important de ne pas mélanger des animaux d'origines diverses, et d'assurer la transition dans ce nouvel environnement en limitant au maximum le stress des animaux (33).

#### **4.3.1.3) Contribution de la conduite d'élevage au développement des mammites :**

##### **4.3.1.3.1) Facteurs de risque liés au bâtiment et mesures préventives à mettre en oeuvre :**

Les agents infectieux responsables de mammites entrent dans la mamelle par le canal du trayon. Le bâtiment peut intervenir de deux façons dans ce processus :

- En n'étant pas adapté à la morphologie des animaux, il entraîne des traumatismes du canal du trayon,
- Par un défaut d'hygiène de l'aire de couchage.

Les traumatismes du canal du trayon sont favorisés dans certains types de stabulation, comme les logettes si leur taille n'est pas adaptée à celle des vaches (trop courtes). Il est donc important de respecter les normes de construction lors de l'installation de telles structures.

Le second point rejoint en partie ce que nous avons vu pour les diarrhées néo-natales, avec la présence dans la litière d'agents pathogènes d'origine fécale qui peuvent coloniser la mamelle, l'importance d'effectuer un paillage suffisant, de respecter une densité animale correcte, et d'assurer l'hygiène des locaux, notamment par le raclage régulier des aires de parcours. Le canal du trayon est fermé la majorité du temps, et ne s'ouvre que pour la traite. Le danger réside dans le fait qu'il reste ouvert après la traite pendant une courte période, et que c'est à ce moment que les bactéries de l'environnement vont pouvoir le coloniser. Pour éviter cette contamination, il faut empêcher la vache de se coucher : la distribution de l'alimentation à ce moment peut permettre de l'éviter.

L'ambiance du bâtiment peut également être remise en cause du point de vue de son isolation, de sa ventilation et de son orientation car, avec l'état de la litière (nature, température et humidité), elle détermine la célérité de multiplication des micro-organismes (33). Mais le bâtiment n'est là aussi pas le seul en cause dans l'apparition d'une mammite : la traite est largement incriminée.

##### **4.3.1.3.2) Autres facteurs de risque et mesures préventives à mettre en oeuvre :**

On peut distinguer dans les facteurs de risques liés à la traite, ceux liés à la technique de traite et ceux liés à la machine à traire (33). L'éleveur est amené à toucher les trayons au moment de la traite, ce qui implique qu'il doit respecter une certaine hygiène, et notamment se laver les mains avant de traire, et porter des vêtements dédiés à la salle de traite. Dans sa technique de traite, ensuite, il doit éviter de favoriser la contamination entre vaches, si jamais une d'elle est infectée : en particulier, il peut utiliser une méthode individuelle de lavage du trayon (lavette individuelle ou douchette avec un papier par vache pour essuyer), réaliser les premiers jets pour détecter une mammite subclinique et, si tel est le cas, détourner le lait du circuit du tank et nettoyer le manchon trayeur après la traite de la vache infectée. Il doit par ailleurs nettoyer l'ensemble de sa salle de traite et sa machine à traire après chaque traite.

La machine à traire peut, en cas de défaut, être à l'origine de la contamination des vaches : on peut citer par exemple une pression insuffisante dans la pompe à vide ou des manchons fissurés. Ces défauts peuvent entraîner des traumatismes du trayon, la contamination des autres trayons d'une vache à partir d'un trayon infecté par remontée de lait, ou la constitution de réservoirs de germes dans les crevasses des manchons trayeurs. C'est pourquoi l'éleveur doit être attentif à son matériel, et faire appel à un technicien de l'entreprise qui lui a vendu la machine dès qu'il constate une anomalie.

#### ***4.3.1.4) Contribution de la conduite d'élevage au développement des omphalites :***

Les agents infectieux impliqués dans les omphalites pénètrent par voie ombilicale. Les facteurs de risque sont les mêmes que ceux déjà évoqués pour les entérites néo-natales, avec les mêmes mesures préventives. Nous avons déjà vu que la désinfection systématique du nombril avec des solutions antiseptiques permet d'éviter la colonisation de celui-ci par les bactéries environnementales. Certaines spécialités antibiotiques sous forme de sprays peuvent également être utilisées, mais là encore se pose le problème de l'utilisation d'antibiotiques en prévention, en l'absence de tout signe de contamination, pour en éviter l'emploi en curatif.

#### ***4.3.1.5) Contribution de la conduite d'élevage au développement des infections podales :***

Les agents infectieux responsables d'infection du pied pénètrent par l'espace interdigité ou par le biais d'une effraction de l'étui corné. Le bâtiment peut être impliqué dans deux situations : il peut participer à la formation de lésions du pied notamment si le sol est trop dur, et favoriser le développement des infections par une mauvaise hygiène de la litière ou un revêtement constitué de béton frais.

Il faut donc pour prévenir ces infections éviter les sols trop durs, neutraliser le béton avant d'installer les animaux dans la stabulation, et mettre en œuvre les mesures d'hygiène de bâtiment telles que nous avons pu les voir précédemment. Pour éviter la dissémination lors d'infection, il est intéressant de mettre en place un pédiluve, à l'entrée de la stabulation si elle donne accès à un pâturage, ou en sortie de la salle de traite en élevage laitier.

Le développement des cinq dominantes pathologiques en élevage bovin peut donc être intimement lié à la conduite d'élevage. Il est donc essentiel que les éleveurs mettent en place des mesures préventives zootechniques au quotidien dans leur élevage, et que les normes existantes pour la construction ou l'aménagement d'un bâtiment en particulier soient respectées. Le paragraphe suivant développe les autres solutions qui s'offrent pour limiter l'utilisation des antibiotiques en élevage, et les efforts de la recherche pour trouver d'autres molécules antibiotiques.

## 4.3.2) Autres moyens de limiter la consommation d'antibiotiques en élevage :

### 4.3.2.1) *Autres mesures préventives à mettre en œuvre :*

Nous avons vu que la conduite d'élevage peut être largement incriminée dans l'émergence clinique des principales infections rencontrées en élevage bovin. La conception du bâtiment peut en elle-même permettre d'éviter certains facteurs de risque, concernant notamment la ventilation. Néanmoins, le bâtiment doit aussi être fonctionnel pour l'éleveur, et favoriser la réalisation de son travail autant que le bien-être de son troupeau. Si les nouveaux bâtiments offrent tout un apanage de possibilités pour concilier les deux, il est difficile de réaménager un bâtiment ancien. C'est pourquoi il peut être intéressant de faire appel à des mesures préventives médicales, telles que des vermifuges dans le cas des diarrhées néonatales, des vaccins voire des antibiotiques.

Le parasitisme diminue les défenses immunitaires des animaux : en vermifugeant les mères, elles seront moins sollicitées sur le plan immunitaire et le risque qu'elles transmettent leurs parasites intestinaux à leur veau après la naissance sera moins grand.

Nous avons vu plus haut l'intérêt de l'absorption du colostrum par le jeune dans ses premières heures de vie. Ceci revêt d'autant plus d'importance lorsque l'éleveur met en place des mesures vaccinales. En effet, il est possible de vacciner les mères pour diriger leurs défenses immunitaires vers la fabrication d'anticorps contre certains agents pathogènes tels que les agents des diarrhées du veau ou des maladies respiratoires. Par ce biais, on espère que la quantité d'anticorps produite assurera un meilleur niveau d'immunité du veau à travers l'absorption du colostrum. A l'heure actuelle, divers vaccins existent, associant les principaux agents viraux (rota- et coronavirus, virus respiratoire syncytial) et bactériens (colibacille K99, pasteurelles). Néanmoins, cette protection n'est valable que si le protocole vaccinal est respecté à la lettre. Dans le cadre des maladies respiratoires, comme celles-ci interviennent plus tard dans la vie des animaux, il est courant de vacciner directement les veaux à partir d'un certain âge.

Le cas des mammites est plus complexe : en effet, les mesures préventives médicales existantes consistent en grande majorité en l'application au tarissement d'une seringue intramammaire d'une spécialité antibiotique. A l'heure actuelle, cette pratique est remise en cause, soupçonnée d'être à l'origine de la sélection de résistances bactériennes aux antibiotiques. La mamelle étant naturellement un milieu stérile, on peut se poser la question de l'intérêt d'administrer un antibiotique à des vaches qui ne présentent pas de mammite au tarissement. Par ailleurs, d'autres spécialités existent comme des produits barrières antiseptiques, qui obturent le canal du trayon et empêchent la contamination par les bactéries environnementales après le tarissement.

Outre ces mesures spécifiques, il est important de respecter des mesures de protection des animaux en isolant les malades et en respectant les principes de quarantaine à l'introduction. De même, l'utilisation de semences contrôlées au lieu de la monte naturelle permet de limiter la transmission de certaines infections et d'améliorer le statut génétique des animaux (90).

Certains élevages sont déjà impliqués dans une politique de limitation de l'utilisation des antibiotiques : les élevages « bio ». Les contraintes appliquées dans de tels élevages et leur place dans l'agriculture de demain sont présentées dans le point suivant.

#### **4.3.2.2) La philosophie de l'agriculture biologique :**

Après les crises récentes, notamment celle de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine, le consommateur tend à se porter vers des produits « naturels ». En 1996, l'Etat français a mis en place une politique de développement de l'Agriculture Biologique, avec la mise en place d'une charte définie par un cahier des charges. Cette démarche de qualité est mise en valeur sur les produits qui en sont issues par un label défini par un logo caractéristique et dont les droits appartiennent au ministère français de l'agriculture. Le cahier des charges français actuel complète un règlement européen voté en 1999 et entré en application en 2000.

La définition du cahier des charges de l'agriculture biologique implique la mise en œuvre de tous les moyens pour assurer le bien-être des animaux, le respect de la traçabilité des produits, l'importance du respect de ce dernier pour valider le processus de fabrication des produits, mais met en évidence le surcoût engendré par la difficulté de mettre en place les procédures de contrôle.

L'adhésion à ce label suppose l'interdiction d'utiliser des produits dits de synthèse, que ce soit pour traiter les sols sur lesquels pâturent les animaux, ou pour traiter ces derniers en cas de maladie. En France, les antibiotiques, qu'ils soient obtenus par fermentation naturelle ou par génie chimique, sont interdits en agriculture biologique pour une utilisation courante : en cas de maladie nécessitant l'intervention d'un vétérinaire, certaines chartes autorisent l'utilisation d'un traitement antibiotique dans un cadre très précis, et un nombre très limité de fois dans l'année (deux au maximum), sous peine d'être exclu du label. Les temps d'attente lors d'antibiothérapie autorisée doivent être, comme dans les autres productions, strictement observés, et le recours à l'antibiothérapie ne doit être envisagée que si aucune autre alternative (utilisation de produits fabriqués dans l'esprit de l'agriculture biologique, homéopathie) ne peut être efficace.

L'efficacité des médecines douces et de l'homéopathie reste controversée. Leur utilisation en agriculture biologique reste néanmoins intéressante car leur promotion permet de limiter l'usage des antibiotiques dans les élevages concernés. Le recours aux antibiotiques lorsque la situation l'exige se fait dans des conditions très précises, permettant d'éviter l'automédication, souvent responsable d'une mauvaise utilisation du médicament vétérinaire. Enfin, limiter le nombre d'interventions du vétérinaire et le recours à l'allopathie, amène les éleveurs à mettre en œuvre les mesures de prévention nécessaire au confort de leurs animaux. L'agriculture biologique semble donc être une alternative à une antibiothérapie réalisée dans de mauvaises conditions, car elle contrôle toutes les étapes d'un traitement antibiotique, limite le recours à ces derniers et promeut les mesures préventives (21).

A côté des mesures qui visent à limiter le phénomène d'antibiorésistance par le biais d'une limitation de la consommation d'antibiotiques, la recherche met tout en œuvre pour mettre au point de nouvelles molécules antibiotiques, pour lesquelles il n'existerait pas de mécanismes de résistance.

#### **4.4) La recherche de nouvelles molécules antibiotiques :**

Depuis plus d'une décennie, la découverte de nouvelles molécules antibiotiques est devenue rare, ce qui est particulièrement préoccupant dans le contexte actuel. Les scientifiques explorent donc toutes les pistes qui s'offrent à eux pour résoudre ce problème.

La première piste est représentée par les molécules anciennes, découvertes dans les années 60 et 70, qui ont été délaissées à la suite de la mise au point d'antibiotiques plus récents. Certaines d'entre elles présentent des mécanismes d'action différents de ceux des molécules utilisées couramment aujourd'hui, ce qui implique que les résistances croisées avec ces dernières sont limitées. Néanmoins, certains de ces antibiotiques ont été utilisés en médecine vétérinaire et ont donc pu favoriser le développement de résistances : ils sont donc écartés de la recherche pour la médecine humaine. De la même façon, les bactériophages, par leur multiplication sur le site d'infection, auraient pu être développés, mais ils ont un spectre d'activité trop réduit et un caractère immunogène. Enfin, le développement de résistances contre leur action est trop rapide.

La seconde piste est basée sur l'étude des mécanismes de résistance identifiés chez les bactéries et le développement de molécules antibiotiques ou adjuvantes capables de les neutraliser. Un bon exemple résulte dans l'association de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, ce dernier n'ayant qu'une faible activité antibactérienne mais bénéficiant d'une forte affinité pour les bêta-lactamases, ce qui lui permet de fixer de nombreuses molécules de cette enzyme qui sinon auraient dégradé l'amoxicilline. Néanmoins, l'exploration de cette piste n'a pour l'instant pas abouti, pour des raisons de toxicité ou d'instabilité des molécules mises au point, ou d'insuffisance de justification de leur mise au point (molécules résistantes à un mécanisme de résistance peu répandu dans le milieu bactérien).

Enfin, la dernière piste consiste en l'identification de nouvelles cibles bactériennes, et donc la mise au point de molécules antibiotiques totalement nouvelles. Les différents modes d'action envisagés sont les suivants :

- Inhibition de la croissance bactérienne : les antibiotiques actuels agissent déjà sur les acides nucléiques, les protéines et la membrane cellulaire. La découverte de la muropicine, qui inhibe l'isoleucine-ARNt synthétase, démontre que de nouvelles cibles intervenant dans la croissance bactérienne peuvent être atteintes par les antibiotiques, telles que la synthèse du lipopolysaccharide des bactéries Gram – ou la division cellulaire, les mutations dans les gènes codant pour les cibles de l'antibiotique s'avérant létales donc excluant toute possibilité d'acquisition de résistance par ce biais. Néanmoins, aucune molécule dont l'action est basée sur ce principe n'a été mise au point à ce jour.
- Action sur les produits des gènes bactériens ayant un rôle dans l'infection de l'hôte, comme la protéine responsable de l'assimilation du fer ou les protéines de surface des bactéries Gram +. Pour affiner ces recherches, les scientifiques disposent aujourd'hui d'un système leur permettant de différencier les gènes bactériens exprimés uniquement lors de l'infection de l'hôte des autres gènes : le IVET (In Vivo gene Expression Technology). L'identification des gènes impliqués dans l'infection de l'hôte peut également être réalisée par analyse des transcrits bactériens exprimés in vivo, ou par sélection négative par le biais d'une mutation induite dans le gène de virulence par un transposon.

L'inhibition spécifique d'un des éléments intervenant dans la croissance bactérienne peut présenter l'inconvénient de concerner des antibiotiques à spectre étroit, et donc d'utilisation difficilement envisageable sans un diagnostic bactériologique précis. L'action sur les gènes bactériens ayant un rôle dans l'infection de l'hôte présente l'avantage de concerner des molécules qui n'interféreront pas avec la flore commensale des animaux, mais devront agir de



concert avec les défenses immunitaires de ces derniers, impliquant une limitation de l'usage de ces derniers, inutilisables chez les individus immunodéprimés (14).

#### **4.5) Conclusion :**

Les guides de bonnes pratiques rédigés à l'heure actuelle reprennent les règles de bon sens concernant l'utilisation des antibiotiques, comme la nécessité d'y recourir uniquement face à une infection bactérienne et l'importance d'une observance parfaite du traitement.

La surveillance de l'antibiorésistance en Europe est différemment développée selon les pays. En France, les principales bactéries pathogènes des bovins sont surveillées dans le cadre d'un réseau commun avec les porcs et les volailles. Ce dernier fonctionne en partenariat avec des laboratoires départementaux, et ne permet donc qu'une vision partielle de la résistance, basée sur les cas cliniques ayant fait l'objet d'un prélèvement. Une harmonisation au sein de l'Union Européenne est essentielle dans l'objectif final d'une maîtrise de la diffusion des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Enfin, le développement des nouvelles molécules antibactériennes sera long : elles ne peuvent constituer qu'une solution à long terme. Pour le moment, il est important de sensibiliser les éleveurs sur la nécessité de mettre en place des mesures préventives adaptées à leur exploitation, pour limiter la déclaration des infections, et par là l'utilisation des antibiotiques à but curatif.

#### **Conclusion :**

Depuis l'introduction des antibiotiques en élevage pour le traitement des maladies infectieuses, dans les années 50, le rapport à ces médicaments a profondément évolué. La mise en place d'une réglementation toujours plus stricte pour protéger le consommateur a fortement restreint l'arsenal thérapeutique existant. La prise de conscience de l'implication de l'administration d'antibiotiques dans la sélection de souches bactériennes antibiorésistantes a poussé à une restriction des pratiques courantes, telles que l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, pour empêcher le passage de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme par le biais de la consommation de denrées alimentaires contaminées. En parallèle, les organisations internationales ont mis en place des guides de bonnes pratiques pour éduquer aussi bien les vétérinaires que les éleveurs dans leur approche de la prescription et du suivi de cette dernière. Les autorités gouvernementales, selon leur approche du problème, ont mis en place des réseaux de surveillance plus ou moins développés de la résistance chez l'animal. Pour être totalement efficaces dans une Europe du libre échange, ces réseaux doivent être coordonnés, et en particulier homogènes sur les critères de détermination de la sensibilité d'une espèce bactérienne à un antibiotique. En parallèle, le développement de mesures de prévention des infections, comme le respect des paramètres d'ambiance, doivent être développées dans les élevages, de manière à limiter la sélection de résistances par la diminution de la pression anti-infectieuse. Enfin, tout doit être mis en œuvre pour que les chercheurs mettent au point de nouvelles molécules, qui, lorsqu'elles seront disponibles sur le marché, devront être utilisées avec une extrême parcimonie.

Néanmoins, il faut être conscient que l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire n'est pas à elle seule responsable du développement de l'antibiorésistance : il est admis aujourd'hui que le médecin, en prescrivant lui aussi des antibiotiques et parfois sans réelle justification, mais aussi le patient, très demandeur d'antibactériens, participent aussi au phénomène. Ces pratiques représentent la première source de bactéries résistantes chez

l'Homme. Par ailleurs, le maintien en vie de certains malades immunodéprimés (tuberculeux, malades du SIDA ou patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse) induit une multiplication des infections par des germes de l'environnement ou commensaux, ordinairement inoffensifs, et par là un accroissement de la fréquence des traitements anti-infectieux (1). Le suivi de la résistance en médecine humaine et de bonnes pratiques de prescription et d'observance sont des éléments capitaux de la maîtrise de l'antibiorésistance.

L'utilisation des antibiotiques en élevage est très réglementée. Néanmoins, la situation réelle sur le terrain est largement méconnue. Une enquête auprès des éleveurs était l'occasion d'évaluer leur approche de la maladie animale, mais aussi celle de la prescription antibiotique. Celle-ci a eu lieu au cours de l'hiver 2006, auprès des éleveurs du Maine-et-Loire.

## **II Enquête en Anjou :**

Les enquêtes descriptives peuvent être utilisées à deux fins : évaluer les programmes de santé afin de les gérer (éventuellement en concevoir), ou formuler des hypothèses explicatives. Dans notre démarche, c'est la seconde finalité qui a été envisagée (86). L'enquête réalisée est transversale car les visites aux éleveurs se sont échelonnées sur un mois et demi, période courte, me permettant de dresser un portrait de l'ensemble des éléments que je voulais évaluer. Il s'agit enfin d'une enquête de prévalence du non respect des règles d'antibiothérapie car le critère évalué était le nombre d'élevage où au moins un comportement à risque pouvait être identifié, à un instant précis, sans notion d'évolution dans le temps.

Un autre objectif de mon investigation était d'éventuellement corréler ces comportements à risque à d'autres critères comme l'adhésion au Groupement De Défense Sanitaire. Ceci était de plus l'occasion d'interroger les éleveurs sur leurs mesures préventives pour évaluer l'avancée de ces méthodes, et leurs mesures curatives, pour déterminer les molécules utilisées en première intention et leur voie d'administration, de façon à apporter un complément aux rapports AFSSA disponibles sur internet.

### **1) Matériel et méthode :**

#### **1.1) Choix de la structure d'accueil :**

Souhaitant être encadrée dans ma démarche et me présenter aux éleveurs par le biais d'une structure qui leur est proche, j'ai décidé de réaliser mon enquête au cours d'un stage réalisé au sein d'un Groupement de Défense Sanitaire (GDS). Après plusieurs tentatives infructueuses, le directeur de la FDGDS (Fédération Départementale des Groupements de Défense Sanitaire) du Maine et Loire a accepté de m'accueillir en stage.

#### **1.2) Détermination de l'échantillon :**

L'enquête n'a pas été réalisée sur l'ensemble de la population (près de 6000 élevages) mais sur une partie de celle-ci, appelée échantillon. Ce type d'enquête, dite par sondage, a plusieurs objectifs par rapport à une enquête exhaustive (86):

- Réduire les coûts car une enquête de ce type nécessite des moyens financiers et mobilise le ou les enquêteurs pendant une durée déterminée,
- Assurer la faisabilité de l'enquête en réduisant le nombre d'éleveurs à interroger.

Ce protocole permet donc d'obtenir les informations voulues plus rapidement, et à un coût moindre. La prévalence obtenue à la suite de l'analyse des résultats est une estimation de la prévalence réelle, et la première est un reflet d'autant plus exact de la seconde que l'échantillon aura été choisi correctement.

L'échantillon choisi pour extrapoler les résultats obtenus à la population totale doit être représentatif d'une part, et assez élevé numériquement pour assurer des résultats précis d'autre part. Pour déterminer la taille de l'échantillon, il est nécessaire de définir deux paramètres, la prévalence attendue et la précision relative souhaitée, ainsi que le taux de sondage (inférieur ou supérieur à 10% de la population considérée). Dans notre cas, la prévalence attendue choisie était le pourcentage d'élevages où au moins un comportement à

risque vis-à-vis des antibiotiques pouvait être identifié. En l'absence de données antérieures sur le sujet, celle-ci a donc été estimée à 10%, prévalence faible, de façon à ne pas trop restreindre le nombre d'élevages interrogés. Enfin, le tirage au sort assure la représentativité de l'échantillon.

La précision relative a été fixée à 40%. En effet, c'est une précision assez bonne dans le cadre d'une enquête épidémiologique, mais elle permet aussi de rendre l'enquête réalisable, déterminant une taille d'échantillon de 217 élevages (86). Enfin, la taille de la population totale étant évaluée à environ 5600 élevages, le taux de sondage est inférieur à 10%.

Le tirage au sort de l'échantillon aléatoire systématique (composé de 300 éleveurs pour faire face aux inévitables refus) a été réalisé à partir de la liste des élevages bovins du département fournie par le GDS. Une lettre de prise de contact a été envoyée aux éleveurs sélectionnés, leur présentant mon projet et l'aide que je sollicitais d'eux. La lettre envoyée aux éleveurs est présentée en Annexe 4. Au final, seuls les exploitants de 88 élevages ont finalement été interrogés

### **1.3) Elaboration du questionnaire :**

#### **1.3.1) Choix du type de questionnaire et élaboration des questions :**

Différents types de questionnaire existent pour récolter les informations voulues lors d'une enquête descriptive : technique, d'opinion ou mixte. Dans notre étude, le questionnaire était technique car il avait pour but de récolter des informations observables le jour de l'enquête (nombre de bovins présents, tenue d'un registre d'élevage avec carnet sanitaire) et d'autres que seul l'éleveur pouvait fournir (mesures préventives et curatives vis-à-vis des 5 dominantes pathologiques en élevage bovin).

De la même façon, les questions peuvent être formulées de deux façons : les questions dites «ouvertes» laissent la réponse à cette dernière totalement libre tandis que les questions «fermées» laisse le choix aux éleveurs entre quelques réponses prédéfinies. Pour la commodité d'exploitation des résultats et l'assurance d'obtenir un taux de réponse correct, il était essentiel que la majorité des questions soient formulées de façon fermée. Néanmoins, celles permettant d'établir le niveau sanitaire et les pratiques médicamenteuses curatives et préventives ne pouvaient être que mixtes voire ouvertes. Pour une meilleure lecture, ces dernières ont donc été présentées sous forme de tableau de manière à confronter plus aisément les données.

Enfin, pour assurer un bon taux de réponse, j'ai décidé de faire remplir le questionnaire en face à face par les éleveurs. Ce procédé, quoique assez onéreux et chronophage, était néanmoins réalisable car le nombre d'élevages à interroger était restreint (86).

#### **1.3.2) Préparation du questionnaire :**

Avant de commencer à rédiger les questions d'un questionnaire, il faut au préalable définir précisément ses objectifs, c'est-à-dire les informations que nous souhaitons obtenir à partir de ce dernier. Chaque question doit permettre de répondre à un objectif précis et s'y tenir. Le fait de réaliser des entretiens en face à face réduit le risque de ne pas obtenir de réponse à certaines questions, et par là l'annulation de questions auxquelles le taux de réponse ne serait pas suffisant (86).

L'objectif principal de notre questionnaire était, comme nous l'avons vu plus haut, de quantifier les comportements à risque vis-à-vis des antibiotiques (non estimation du poids des animaux, non suivi de la durée, de la posologie ou de la fréquence d'administration du traitement), dont l'estimation a servi à déterminer la taille de l'échantillon, et éventuellement de les corrélés à d'autres critères.

Par ailleurs, il m'apparaissait intéressant d'interroger les éleveurs sur leurs mesures préventives et curatives de première intention pour connaître avec précision les molécules utilisées et peut-être mettre en évidence d'autres pratiques à risque non quantifiables telles que l'association de deux antibiotiques non synergiques ou l'utilisation en première intention de molécules de dernières générations. Le questionnaire ainsi finalisé, présenté en Annexe 5, comportait 6 parties distinctes :

- Des questions d'ordre général concernant l'éleveur,
- Les caractéristiques principales de l'exploitation,
- Quelques généralités sur les aspects vétérinaires (référence à un vétérinaire traitant en particulier) et au suivi des traitements effectués sur les animaux,
- L'attitude face aux antibiotiques et au respect de leurs modalités d'utilisation,
- Le niveau sanitaire de l'élevage sur une période définie (du début de la saison des vèlages au moment de l'enquête) concernant les principales dominantes pathologiques en élevage bovin et les traitements mis en place lors de l'une de ces dominantes sur un animal ainsi que l'attitude en cas d'échec,
- Les mesures préventives mises en place de façon régulière (prévention vaccinale et chimioprévention, métaphylaxie).

### 1.3.3) Analyse des données :

L'ensemble des données recueillies dans le questionnaire a été retranscrit dans un fichier Excel et codifié de façon à pouvoir les exploiter plus facilement. L'analyse statistique visant à comparer les résultats obtenus aux valeurs énoncées dans la littérature a été réalisée grâce à des calculs de chi 2.

## **2) Résultats :**

### **2.1) Taille finale de l'échantillon et répartition des élevages interrogés dans le département :**

#### 2.1.1) Taille finale de l'échantillon :

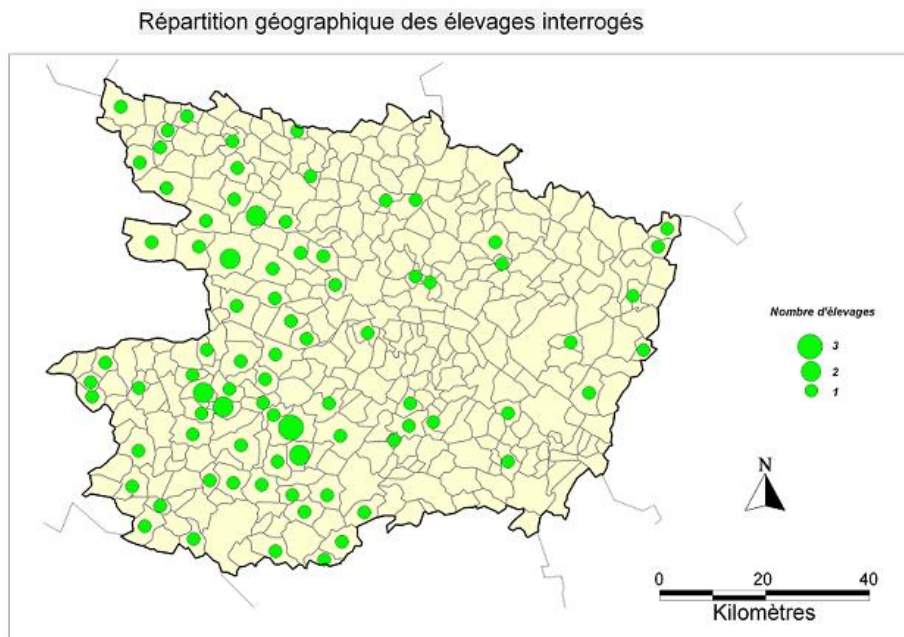
Les premiers appels téléphoniques ont mis en évidence certaines anomalies du fichier de départ (éleveurs à la retraite en particulier). Au final, seuls 262 éleveurs pouvaient être interrogés. Enfin, sur les 200 éleveurs appelés de prime abord, 6 ont exprimé un refus, 22 n'ont pu être interrogés pour l'enquête (éleveurs à la retraite ou possédant moins de 8 bovins), et 82 n'ont pas donné suite au message laissé sur leur répondeur.

Au vu des premiers résultats récoltés, la prévalence réelle apparaissait bien supérieure à la prévalence estimée : une réévaluation à la baisse de la taille de l'échantillon (en augmentant la valeur de la prévalence attendue estimée à 20 %) a donc amené celle-ci à 97 élevages pour le même niveau de précision relative (40%). Seuls 88 éleveurs ont été finalement interrogés.

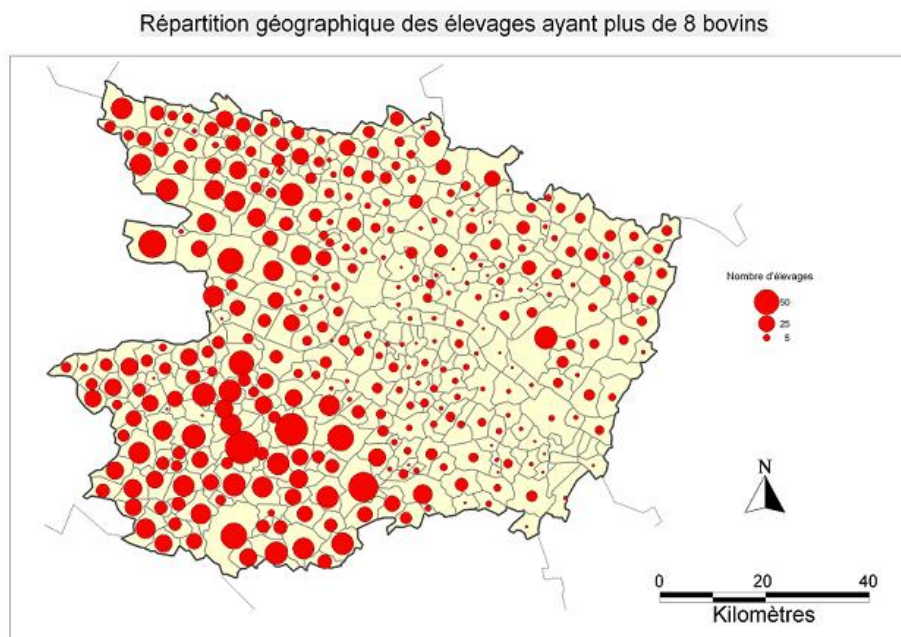
### 2.1.2) Répartition des élevages au sein du département :

Les figures 6 et 7 présentent la répartition géographique des élevages interrogés au sein du département d'une part, et celle des élevages bovins du département d'autre part.

**Figure 6** : Répartition géographique des élevages interrogés au sein du département du Maine-et-Loire :



**Figure 7** : Répartition géographique des élevages bovins du département du Maine-et-Loire :



La répartition des élevages interrogés suit celle de la population totale d'élevages comptant au moins 8 bovins, ceux-ci se concentrant majoritairement à l'Est du département.

## 2.2) Caractéristiques des élevages et de leurs exploitants :

### 2.2.1) Typologie d'élevage :

Parmi les 88 élevages interrogés, on compte 28 élevages laitiers (dont 1 élevage bio), 31 élevages de bovins allaitants (dont 3 bio), 13 élevages « mixtes », 4 engraisseurs et 12 élevages où les exploitants font à la fois du lait et de l'engrais. Parmi ces derniers, sept ont uniquement un troupeau laitier et élèvent tout ou partie de leur mâles en taurillons ou bœufs ; les 5 autres achètent des bovins de race à viande et les revendent une fois engraisés. On compte donc 35 élevages de bovins laitiers, 35 exploitations de bovins viande, et 18 exploitations avec les deux types de production.

Le tableau 17 présente la répartition des élevages de plus de 8 bovins en fonction de leur typologie dans la population totale et notre échantillon.

**Tableau 17**: Répartition des élevages de plus de 8 bovins en fonction de leur typologie dans la population totale du département (établies à partir du fichier GDS) et notre échantillon :

	Population totale	Echantillon
Typologie	Nombre d'exploitations	Nombre d'exploitations
Lait	1324	35
Viande	2187	35
Mixte	1282	18
Total	4793	88

\* La typologie d'élevage n'est pas précisée pour 10 des élevages du fichier fourni

Nous pouvons comparer les proportions des typologies au sein de l'échantillon et de la population totale de manière à observer si les différences entre eux sont significatives.

$$\chi^2 (2 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 7,2.$$

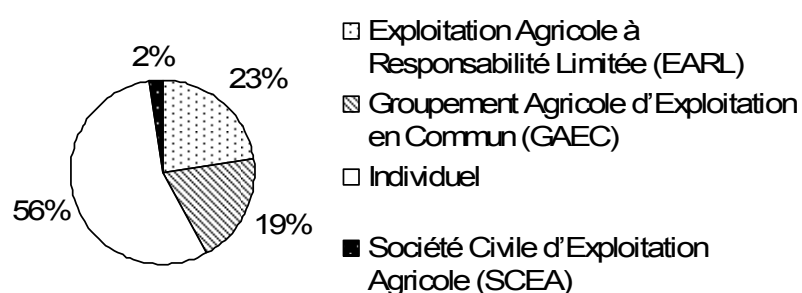
La différence entre notre échantillon et la population totale est significative (S) au seuil de 5%.

Le nombre de personnes travaillant par exploitation a permis de déterminer au total que 154 personnes travaillent dans les 88 élevages, à plein temps ou à temps partiel.

### 2.2.2) Structure des exploitations :

Le but de cette question était de d'évaluer le nombre d'élevages où les éleveurs étaient en entreprise. La proportion des différentes structures agricoles rencontrées est présentée par la figure 8.

**Figure 8** : Répartition des élevages en fonction de leur structure administrative :



On constate que plus de la moitié des élevages interrogés sont encore en structure individuelle, c'est-à-dire non organisés en société type EARL ou GAEC. Une étude plus particulière montre que, quelle que soit leur structure administrative, les élevages sont majoritairement gérés par un seul exploitant.

Le tableau 18 détaille la répartition des élevages de plus de 8 bovins en fonction de leur structure dans la population totale et notre échantillon.

**Tableau 18**: Répartition des élevages de plus de 8 bovins en fonction de leur structure dans la population totale du département (données GDS) et notre échantillon :

	Population totale	Echantillon
Structure	Nombre	Nombre
EARL	1039	20
GAEC	1024	17
Individuel	2526	49
SCEA	149	2
Total	4738	88

\* la typologie d'élevage n'est pas précisée pour 65 des élevages du fichier fourni

Nous pouvons à nouveau comparer les proportions des structures au sein de l'échantillon et de la population totale du département (données du GDS) de manière à observer si les différences entre eux sont significatives ou dues à des fluctuations d'échantillonnage.

$$\chi^2 (3 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 0,68 \text{ (non significative NS)}$$

Ici, la différence n'est pas significative.



### 2.2.3) Adhésion à une charte de bonnes pratiques :

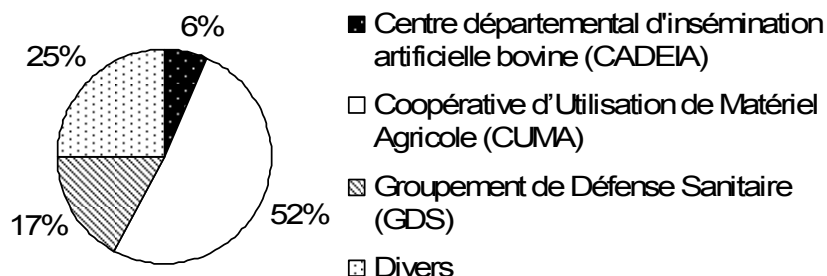
La question concernant l'adhésion à une charte a été ajoutée au questionnaire au cours de l'enquête, ce qui explique que seuls 36 éleveurs (41%) y aient répondu. L'idée de demander aux éleveurs s'ils adhèrent à une charte permet de rendre compte de l'implication de ces derniers dans le respect de la réglementation mais aussi de souligner qu'ils sont soucieux de la qualité de leurs produits. Parmi ces éleveurs, 33 adhèrent à une charte, soit 92%. Les chartes les plus citées sont la charte de bonnes pratiques de l'ADEA (36% des interrogés), suivie par celle d'une laiterie (24% au total, avec plusieurs laiteries concernées), et enfin celle de la coopérative Terrena (18%).

### 2.2.4) Autres responsabilités assumées par les éleveurs:

Le but de cette question était de savoir si, en plus du travail sur l'exploitation, les éleveurs interrogés cumulaient un autre emploi ou s'impliquaient dans la vie agricole par le biais de responsabilités dans d'autres organismes liés à l'élevage.

Quatre éleveurs ont déclaré avoir un autre emploi, dont un assume par ailleurs des responsabilités dans un organisme agricole. Dans 43 élevages, les éleveurs n'ont pas d'autres responsabilités. Dans les 41 autres, au moins un des éleveurs a une ou plusieurs responsabilité(s) autres qu'un autre emploi. L'ensemble des responsabilités assumées par les éleveurs selon l'organisme où elles sont effectuées est présenté dans la figure 9.

**Figure 9** : Répartition des exploitants dans les différents organismes où ils exercent des responsabilités :



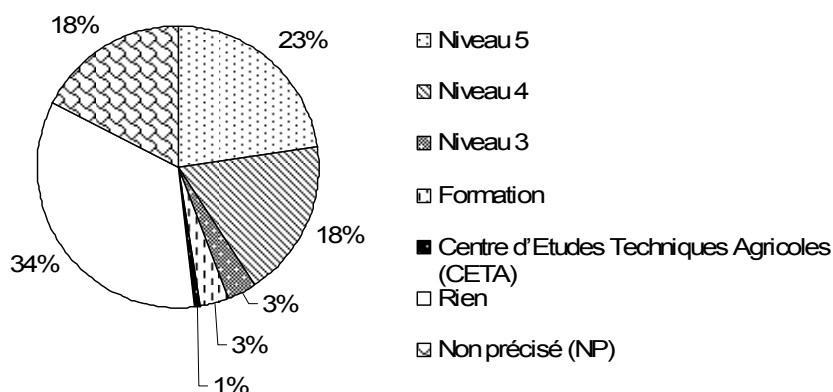
Les éleveurs s'impliquent en majorité dans les CUMA, Coopératives d'Utilisation en commun du Matériel Agricole, le GDS, mais aussi au sein de la CADEIA, le centre d'insémination artificielle du département. Parmi les autres organismes cités, on note la MSA (Mutuelle Sociale Agricole), l'ADEA, ou la Fédération Départementale des Syndicats d'Exploitants Agricoles (FDSEA).

Mais le nombre total de responsabilités ne reflète pas le nombre d'éleveurs réellement concernés : en effet, plusieurs exploitants les cumulent aboutissant à 48 seulement sur 154 (soit 31 %) qui ont d'autres responsabilités, présentées par éleveur dans l'Annexe 7.

### 2.2.5) Niveau scolaire des exploitants :

Trente exploitants dans 22 élevages n'ont aucun diplôme en rapport avec leur activité professionnelle. Dans les 66 autres élevages, au moins 1 éleveur est diplômé. La figure 10 détaille la répartition des éleveurs en fonction de leur niveau scolaire.

**Figure 10:** Répartition des exploitants par niveau scolaire :



On constate que seuls 48 % des éleveurs sont diplômés et que 34 % au total sont sans diplôme. Au sein des éleveurs diplômés, le niveau scolaire varie d'un niveau 5 (niveau troisième) à un niveau 3 (bac + 2), ou tout simplement une formation comme la formation EPI (Etude Prévisionnelle d'Installation). A préciser que parfois, lorsque seul un des exploitants d'un élevage à plusieurs a été interrogé, le niveau scolaire des autres n'a pas été mentionné, ce qui explique le nombre d'éleveurs dont le niveau scolaire n'est pas précisé.

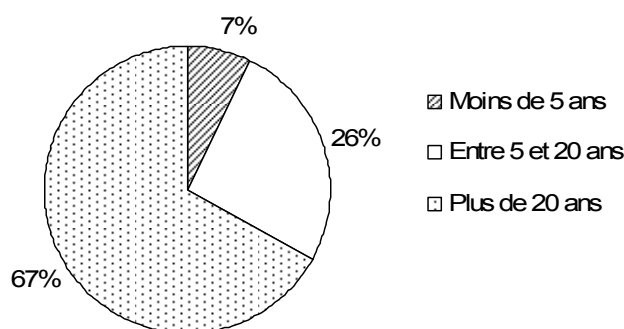
Le diplôme de niveau 5 le plus cité est le BEPA (Brevet d'Enseignement Professionnel Agricole, 63 % des éleveurs possédant un diplôme de niveau 5), suivi du BAA (Brevet d'Apprentissage Agricole, 26 %). Dans les diplômes de niveau 4, le BTA (Brevet de Technicien Agricole) est le plus cité (61 % des cas). Les 5 éleveurs possédant un diplôme de niveau 3 sont titulaires d'un Brevet de Technicien Supérieur Agricole (BTSA).

Il est important de noter que, comme nous le verrons dans le point suivant, une majorité des éleveurs sont en activité depuis plus de 20 ans. Un grand nombre d'entre eux se sont installés avant la généralisation des formations spécialisées dans l'élevage que peuvent suivre aujourd'hui les jeunes qui s'installent. *A contrario*, certains d'entre eux possèdent un diplôme en rapport avec leur activité professionnelle.

#### 2.2.6) Ancienneté dans l'exploitation :

Trois catégories de durée d'exploitation étaient proposées aux éleveurs : moins de 5 ans, entre 5 et 20 ans et plus de 20 ans. Dans 92 % des élevages, une seule durée d'ancienneté a été évoquée, que l'exploitation soit gérée par un ou plusieurs exploitants. La répartition des éleveurs en fonction de leur ancienneté dans l'exploitation est présentée dans la figure 11.

**Figure 11:** Répartition des éleveurs en fonction de leur ancienneté dans l'exploitation :



On constate que plus des deux tiers des exploitants interrogés travaillent en élevage depuis plus de 20 ans, un peu plus d'un quart depuis 5 à 20 ans et seulement 7% d'éleveurs depuis moins de cinq ans.

### 2.2.7) Lien de parenté avec d'autres éleveurs, formations complémentaires suivies :

91% des éleveurs interrogés ont leurs parents éleveurs ou retraités.

56% d'entre eux ont suivi une ou plusieurs formations. Près de la moitié des formations citées sont dispensées par le vétérinaire traitant, suivi par la chambre d'agriculture avec plus de 20%, et le GDS, qui ne peut concerner que ses adhérents. Les exploitants de 16 élevages au total suivent ou ont suivi plusieurs formations, ce qui représente la moitié des formations citées.

### 2.2.8) Conclusion :

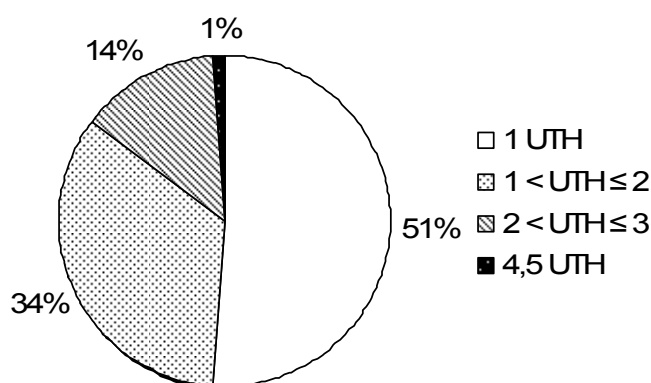
Notre échantillon est constitué de 40% d'éleveurs n'élevant que des races laitières, 40% des races bouchères, et 20% les deux types de bovins. Les élevages sont encore en majorité des structures individuelles. Moins de la moitié des éleveurs possèdent un diplôme en rapport avec leur activité professionnelle, et seuls 56% d'entre eux suivent ou ont suivi une formation dispensée par leur vétérinaire ou un organisme lié à l'élevage. On constate enfin une forte tendance au vieillissement de la population agricole, avec plus des deux tiers des actifs travaillant dans l'élevage depuis plus de 20 ans.

## 2.3) Typologie de l'exploitation :

### 2.3.1) Caractéristiques générales :

La Surface Agricole Utile moyenne est de 72,2 ha, tandis que la Surface en Céréales Oléo-Protéagineux moyenne est de 31,8 ha, 88,6% des éleveurs ayant été interrogés sur ce dernier point. La répartition des UTH par exploitation est présentée dans la figure 12.

**Figure 12:** Répartition des élevages en fonction des UTH :



La moitié des élevages sont encore gérés d'un point de vue légal par un seul exploitant. Les configurations en couple (femme co-exploitante ou conjointe collaboratrice) représentent le tiers des exploitations de l'échantillon. Le détail des UTH par exploitations est présenté en Annexe 7.

### 2.3.2) Nombre de bovins par exploitation :

Au total, on compte 9160 bovins sur 88 exploitations. Nous pouvons dans un premier temps établir la moyenne du nombre de bovins par exploitation en fonction de la typologie d'élevage, présentée dans le tableau 19.

**Tableau 19:** Moyenne du nombre de bovins par exploitation selon la typologie d'élevage :

Typologie	Nombre de bovins	Nombre d'élevages	Moyenne
Lait	2168	28	77,4
Viande	3748	31	120,9
Mixte	1724	13	132,6
Engrais	114	4	28,5
Lait+engrais	1406	12	117,2
Total	9160	88	104,1

La moyenne sur le total des exploitations de l'échantillon est de 104,1 bovins. On peut tout de même constater une dispersion importante autour de cette moyenne en fonction de la typologie d'élevage. On peut notamment constater que ce sont les élevages mixtes qui ont le plus de bovins par d'exploitation, tandis que les engraisseurs élèvent peu d'animaux. Le détail du nombre de bovins laitiers et allaitants des élevages mixtes et lait + engrais est présenté dans l'Annexe 7. Le tableau 20 détaille la répartition des bovins en fonction du type de production de leur race en fonction de leur type d'élevage.

**Tableau 20:** Répartition du nombre de bovins en fonction de leurs types de production et d'élevage :

Typologie	Nombre bovins lait	Nombre bovins viande
Lait	2168	0
Viande	0	3748
Mixte	615	1033
Lait + engrais	1126	280
Engrais	0	114
Total	3909	5175
Moyenne sur 87 élevages	44,9	59,5

Remarque : La moyenne du nombre de bovins en fonction de leur production est calculée sur 87 élevages car la répartition exacte de ces derniers n'est pas connue pour un élevage mixte.

Sur l'échantillon considéré, le nombre de bovins de race à viande est plus élevé que celui de bovins de race laitière, avec une différence de 15 bovins en moyenne sur les 87 élevages interrogés sur cette question. Il m'est apparu intéressant de demander la répartition des bovins en fonction de leur âge, de manière à évaluer la politique de renouvellement des éleveurs. L'ensemble des tableaux détaillant le nombre de bovins concernant cette partie, ainsi que la moyenne des bovins par exploitation se trouve dans l'Annexe 7.

Au total, on compte 2359 bovins de moins de 12 mois, 2218 âgés de 1 à 2 ans et 4583 de plus de 2 ans. On constate une majorité de bovins de plus de deux ans, avec des disparités selon le type d'élevage : en effet, en élevage laitier, la classe d'âge des animaux de plus de deux ans est prédominante. En élevage viande et « lait + engrais », le nombre de bovins de moins de 12 mois est plus élevé.

### 2.3.3) Production par vache/ âge de vente des animaux à l'engrais :

La production par vache peut être exprimée selon deux unités : en kilogrammes (43 élevages l'ont définie ainsi, avec une moyenne par élevage de 8435 kilogrammes), ou en litres (10 élevages concernés, avec une moyenne de 6490 litres). Les moyennes, selon l'unité considérée, sont assez similaires d'un type d'élevage à l'autre. Enfin, parmi les 53 élevages produisant du lait, 85 % adhèrent au contrôle laitier.

60 élevages vendent des animaux pour leur viande (autre que des réformes). La majorité des animaux sortent broutards (33 % des cas) et taurillons (27 %). Certains éleveurs vendent également des femelles, soit après le premier vêlage, soit sans mise à la reproduction, après les avoir engraisées. Le détail précis des âges de vente est présenté dans l'Annexe 7.

### 2.3.4) Autres espèces animales élevées sur l'exploitation:

Seuls 27 élevages (soit 31% des élevages interrogés) ont indiqué élever une ou plusieurs autre(s) espèce(s) animale(s). Parmi ces derniers, la majorité (40,7%) élèvent des volailles, 18,5% ont un autre cheptel bovin, 14,8% élèvent des porcs ou d'autres ruminants, 7,8% ont des chevaux et enfin dans un élevage sont élevées plusieurs autres espèces. Lors de l'étude de la répartition des élevages concernés en fonction de l'activité principale, on constate que les élevages laitiers et allaitants sont les plus représentés, avec plus de 40 % des autres espèces élevées chacun. La répartition des autres espèces par type d'élevage bovin est présentée dans l'Annexe 7.

### 2.3.5) Conclusion :

La surface agricole utile moyenne est de 72 hectares, la SCOP de 33 hectares. La majorité des élevages ne sont gérés d'un point de vue légal que par un ou deux exploitants. Le nombre moyen de bovins par exploitation est de 104, avec une majorité d'animaux de plus de deux ans. Enfin, seul un tiers des éleveurs élèvent d'autres animaux, en majorité des volailles.

## 2.4) Aspects vétérinaires :

### 2.4.1) Vétérinaire traitant, vétérinaire sanitaire :

Tous ont un vétérinaire traitant attitré et un vétérinaire sanitaire. Dans 94 % des cas, le vétérinaire sanitaire est le vétérinaire traitant.

### 2.4.2) Registre d'élevage :

L'article L234-1 du code rural rend obligatoire la tenue d'un registre d'élevage : « Tout propriétaire ou détenteur d'animaux appartenant à des espèces dont la chair ou les produits doivent être cédés en vue de la consommation doit tenir un registre d'élevage régulièrement mis à jour sur lequel il recense chronologiquement les données sanitaires, zootechniques et médicales relatives aux animaux élevés ».

86 % des élevages ont un registre d'élevage avec cahier sanitaire. 16 % des élevages ont un autre registre pour noter les actes sur leurs animaux. Parmi eux, on compte :

- 8 éleveurs qui par ailleurs n'avaient pas de registre d'élevage
- 6 éleveurs qui avaient déjà un registre d'élevage

Au final, 84 éleveurs ont un registre, officiel ou personnel, pour noter les divers actes sur leurs animaux, soit 95 %. Dans l'autre registre, 11 éleveurs notent l'animal concerné, son problème, ainsi que le produit utilisé, 1 note uniquement l'animal et le problème. Pour les deux autres éleveurs, ce qui est consigné dans ce registre n'a pas été précisé.

### 2.4.3) Présentation au vétérinaire, remplissage des actes, conservation des ordonnances :

En ce qui concerne la présentation du registre d'élevage (ou de l'autre registre) au vétérinaire, 44% le lui présentent toujours, 2% le lui présentent parfois, 51% ne le lui présentent jamais. 2% des interrogés ne font jamais appel à un praticien.

Le vétérinaire remplit ses actes dans 33% des cas, sinon l'éleveur les marque pour lui systématiquement dans 35% des cas, parfois dans 2%.

La question concernant le renseignement des actes de l'éleveur a été posée à 89% des éleveurs. Sur 78 exploitants, 77% remplissent les actes sur leurs animaux systématiquement, 5% les consignent parfois, 18% ne les consignent jamais. 3% des éleveurs les notent sur un autre support que leur registre (carton, papier volant...).

La conservation des ordonnances a été évaluée auprès de 86% des interrogés: 96% des éleveurs les conservent au moins les 5 ans obligatoires.

#### 2.4.4) Adhésion au Groupement de Défense Sanitaire :

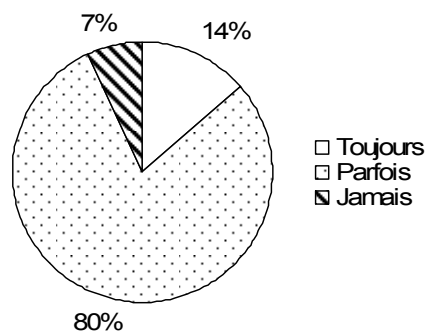
74 % des éleveurs interrogés sont adhérents au GDS.

### 2.5) Aspects relatifs à la prescription antibiotique :

#### 2.5.1) Demande de conseil au vétérinaire

Les éleveurs étaient invités à indiquer si, lorsqu'ils vont chez leur vétérinaire chercher des antibiotiques, ils lui demandent toujours, parfois ou jamais conseil. La figure 13 présente la répartition des réponses à cette question.

**Figure 13:** Répartition de la fréquence de demande de conseil au vétérinaire concernant un antibiotique.

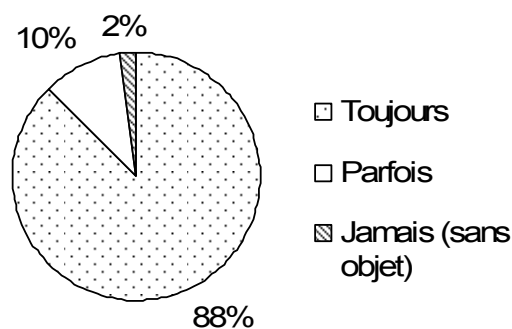


Près de 80 % des éleveurs ne demandent que parfois conseil au vétérinaire sur les antibiotiques qu'ils prennent chez lui. A noter que, dans près de 7 % des élevages, les exploitants ne demandent jamais conseil à leur vétérinaire, pour différentes raisons, détaillées dans l'Annexe 7.

#### 2.5.2) Estimation du poids :

La figure 14 présente la répartition de la fréquence d'estimation du poids des animaux avant l'administration d'un antibiotique.

**Figure 14:** Répartition de la fréquence d'estimation du poids des animaux avant l'administration d'un antibiotique:



La très grande majorité des éleveurs indiquent estimer systématiquement le poids de leurs animaux avant de leur administrer un antibiotique. Chez ceux qui ne les évaluent pas toujours, ce sont surtout les adultes qui ne sont pas estimés, étant le plus souvent tablés à un poids précis. Enfin, ceux qui ne les évaluent jamais ne font en réalité aucun traitement sur

leurs bêtes, celles-ci n'étant jamais malades. Les précisions concernant les différentes réponses possibles sont présentées dans l'Annexe 7.

### 2.5.3) Mode d'estimation du poids :

Pour affiner l'estimation du poids, il faut savoir comment les éleveurs évaluent leurs animaux pour déterminer la valeur de cette estimation et sa précision. 84% des éleveurs estiment leurs animaux exclusivement à l'œil. La pesée des jeunes, que ce soit par le contrôle de croissance ou non, représente, avec l'estimation à l'œil sur les adultes, 13,5% des élevages.

Lorsque les éleveurs estiment systématiquement le poids de leurs animaux, une grande majorité d'entre eux n'ont recours qu'à une observation de ces derniers. Pour une évaluation non systématique, 89 % des éleveurs estiment leurs animaux à l'œil, et 11 % font appel au contrôle de croissance sur les jeunes.

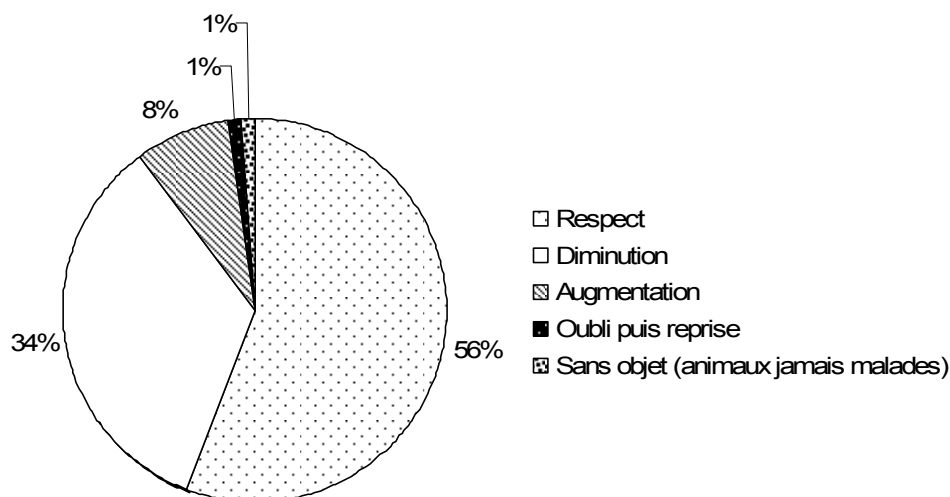
Le vétérinaire montre aux éleveurs comment administrer les divers antibiotiques qu'il prescrit dans seulement 8 % des cas.

### 2.5.4) Etude des comportements à risque :

#### 2.5.4.1) Durée du traitement antibiotique :

La durée du traitement est modifiée dans 43 % des élevages. La figure 15 présente la répartition des pratiques à risque la concernant.

**Figure 15:** Répartition des pratiques à risque concernant la durée d'administration des antibiotiques prescrits :



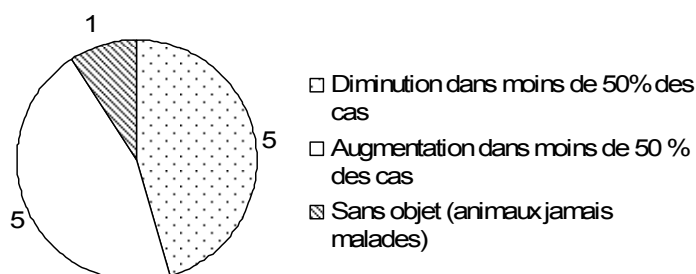
Dans presque 77 % des élevages qui ne respectent pas la durée d'administration, les exploitants ont indiqué la diminuer. On constate que la majorité de ces derniers la diminuent dans moins de 50% des cas où ils utilisent un antibiotique, mais que certains exploitants respectent beaucoup moins la durée d'administration, parfois dans moins de 20 % des traitements prescrits. La répartition des pratiques à risque concernant la durée d'administration est détaillée dans l'Annexe 7.



#### 2.5.4.2) Posologie :

La posologie prescrite est modifiée dans 10 élevages (soit 11%). La figure 16 présente la répartition des réponses concernant le respect de la posologie des antibiotiques prescrits.

**Figure 16:** Répartition des réponses concernant le respect de la posologie des antibiotiques prescrits :

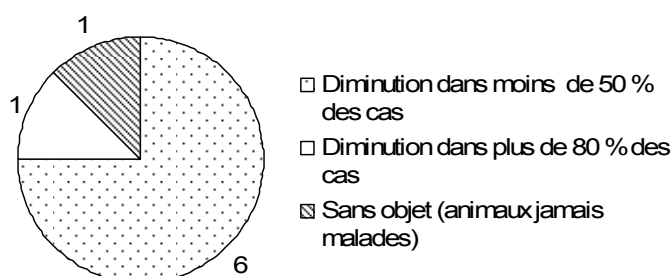


Diminution et augmentation dans moins de 50% des cas sont également représentées, dans 46% des élevages. Pour l'augmentation des doses, les éleveurs avouent la forcer parfois d'un quart, pour « frapper fort » et dans l'espoir d'initier plus rapidement la guérison des animaux traités.

#### 2.5.4.3) Suivi de la fréquence d'administration :

La fréquence est modifiée dans 7 élevages (soit 8%). La figure 17 présente la répartition du degré de respect de la fréquence lors de pratique à risque.

**Figure 17:** Répartition du degré de respect de la fréquence d'administration lors de pratique à risque :

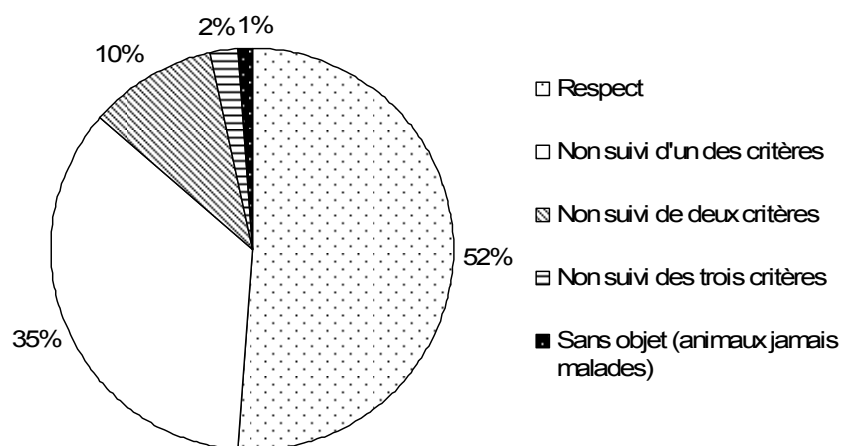


La fréquence d'administration d'un antibiotique n'est jamais augmentée. Sur les 9% d'élevages concernés, la fréquence d'administration est diminuée dans moins de 50% des cas dans les trois quarts des exploitations. A noter que ce critère est respecté dans plus de 90% des élevages de l'échantillon.

#### 2.5.4.4) Croisement des réponses obtenues pour les divers comportements à risque :

Il est intéressant de croiser les réponses aux questions précédentes, pour évaluer simultanément le comportement des éleveurs face à chacune de ces exigences. Ceci est présenté dans la figure 18.

**Figure 18:** Répartition de l'attitude face aux modalités du traitement :



Les modalités du traitement sont respectées dans leur intégralité dans seulement un peu plus de la moitié des élevages. La pratique à risque la plus fréquente est le non suivi de la durée d'administration prescrite ou indiquée sur la notice, dans 32% des élevages. On notera que, dans la majorité des élevages, une seule pratique à risque est présente. Deux éléments de la prescription ne sont pas respectés dans 10% des élevages, avec une prédominance du non suivi de la durée et de la posologie du traitement antibiotique. Trois critères ne sont pas respectés dans 2% des cas, soit 2 élevages. Le détail de l'observance du traitement est présenté en Annexe 7.

Il peut être intéressant de comparer les résultats obtenus pour les questions concernant les comportements à risque vis-à-vis des antibiotiques (suivi de la durée, de la posologie, de la voie d'administration et estimation du poids des animaux) entre adhérents au GDS, et non adhérents. Ceci est présenté dans le tableau 21.

**Tableau 21:** Résultats obtenus pour les questions concernant l'observance du traitement entre adhérents au GDS, et non adhérents :

Suivi	Adhérent	Non adhérent
Respect	28	13
Non suivi de la durée	20	6
Non suivi de la posologie	1	1
Non suivi de la fréquence	1	0
Estimation non systématique	4	0
Non suivi de la durée et de la posologie	3	0
Non suivi de la durée et de la fréquence	2	0
Non suivi de la durée et de l'estimation	1	1
Non suivi de la posologie et de la fréquence	1	0
Non suivi de la durée, de la posologie et de l'estimation	2	0
non suivi de la durée, de la fréquence et de l'estimation	0	1
non suivi de la durée, de la fréquence et de la posologie	1	1
Sans objet (animaux jamais malades)	1	0
Total	65	23

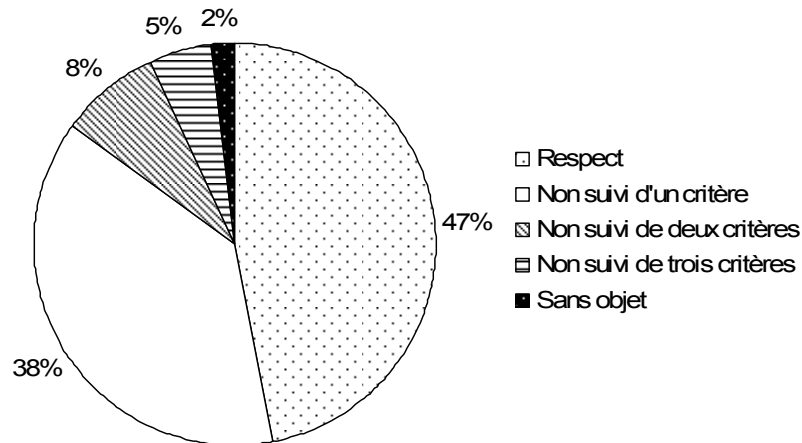
Les proportions obtenues au sein de la population des adhérents ont été comparées à celles chez les non adhérents, avec :

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 0,94 \text{ (NS)}$$

Il n'y a donc pas de différence significative en matière d'observance entre les populations des adhérents et des non adhérents.

Ces données peuvent être croisées avec l'estimation du poids, de manière à pouvoir déterminer au final le pourcentage d'élevages de notre échantillon où un éleveur a au moins un comportement à risque vis-à-vis des antibiotiques. Ceci est présenté dans la figure 19.

**Figure 19:** Croisement des réponses aux questions d'évaluation des quatre pratiques à risques:



On peut donc conclure que, sur l'échantillon considéré, 53% des éleveurs ont au moins une pratique à risque vis-à-vis de l'administration des antibiotiques : 30% ne respectent pas la durée d'administration, 5% l'estimation du poids avant d'administrer un antibiotique avant de traiter leurs animaux. Le détail du croisement des réponses aux questions d'évaluation des quatre pratiques à risque est présenté en Annexe 7.

Nous pouvons à présent calculer la précision relative réelle de mes résultats.

#### 2.5.4.5) Précision réelle obtenue :

A partir des 88 élevages interrogés, nous avons pu déterminer que 53% des éleveurs interrogés avaient au moins un comportement à risque vis-à-vis de leurs modalités d'utilisation des antibiotiques. Nous pouvons calculer l'écart-type  $\sigma$  de cette proportion  $p$  :

$$\sigma = \sqrt{(p*(1-p))/n} = \sqrt{(0,53*0,47)/88}=0,053$$

Nous pouvons appliquer cette formule car les produits  $np$  et  $n(1-p)$  sont supérieurs à 5.

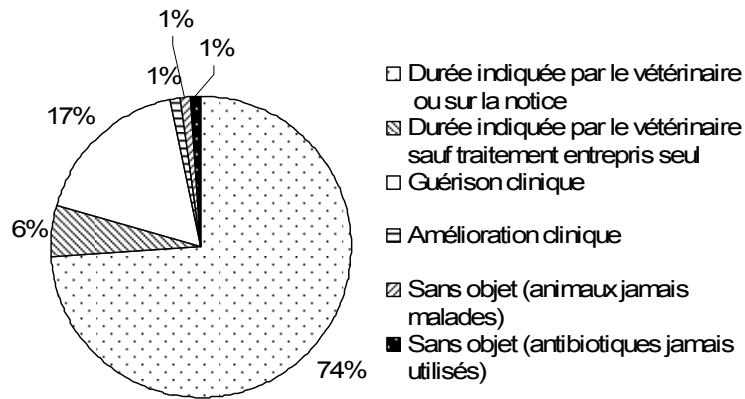
La précision absolue est égale à 2 fois l'écart-type soit 0,11, donc le pourcentage réel de pratiques à risque est compris entre 42 et 64%.

La précision relative est égale au quotient de la précision absolue divisée par la proportion obtenue sur l'échantillon : la précision relative réelle est donc de 20 %.

### 2.5.5) Critère d'arrêt du traitement antibiotique :

Un bon complément pour comprendre pourquoi la durée du traitement antibiotique n'est pas toujours respectée est le critère d'arrêt dudit traitement. La figure 20 détaille la répartition des différentes réponses que les éleveurs ont données à cette question.

**Figure 20:** Répartition des critères d'arrêt du traitement antibiotique :



Dans près d'un élevage sur cinq le traitement est arrêté dès lors que l'animal présente des signes d'amélioration ou de guérison clinique.

Comme dans le point précédent, nous pouvons considérer les populations des adhérents et des non adhérents, pour voir si les écarts de proportions observés sont significatifs ou non. Les proportions observées sont détaillées dans le tableau 22.

**Tableau 22:** Répartition des réponses observées dans les populations des adhérents et des non adhérents pour la question concernant le critère d'arrêt du traitement antibiotique:

Critère d'arrêt du traitement antibiotique	Adhérent	Non adhérent
Durée indiquée par le vétérinaire ou sur la notice	46	19
Durée indiquée par le vétérinaire sauf traitement entrepris seul	4	1
Guérison clinique	12	3
Amélioration clinique	1	0
Sans objet (animaux jamais malades)	1	0
Sans objet (antibiotiques jamais utilisés)	1	0
Total	65	23

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 1,22 \text{ (NS)}$$

### 2.5.6) Première attitude face à un veau ou une vache :

La question était posée en deux parties, avec d'abord la première attitude face à un veau, puis celle par rapport à une vache. Dans les deux cas, les mêmes réponses étaient proposées aux éleveurs. Il est intéressant de voir que, selon l'âge de l'animal, la réponse n'est pas toujours identique. Les attitudes face aux deux types d'animaux sont présentées dans l'Annexe 7. Ce sont la prise de température et l'item « autre attitude » qui ont été le plus cités dans les deux cas.

La première attitude face à un veau est la prise de température dans 63 % des cas. Dans 80 % de ces élevages, on constate que c'est la prise de température qui reste le premier

geste effectué face à un adulte, ce qui correspond à un peu plus de la moitié des élevages de l'échantillon. L'expression « autre attitude », concernant 9 % des élevages où la prise de température est la première attitude face à un veau, regroupe un ensemble de réponses très variées, telles que la palpation des oreilles, l'observation de l'appétit des animaux et de leur comportement vis-à-vis de leur environnement.

Dans 23 % des élevages, la première attitude face à un veau est l'item « autre attitude ». Dans 50 % de ces élevages, les éleveurs adoptent la même attitude face à un adulte. A noter que la prise de température et l'appel du vétérinaire sont également bien représentés, avec 20 % des réponses fournies.

### 2.5.7) Conclusion :

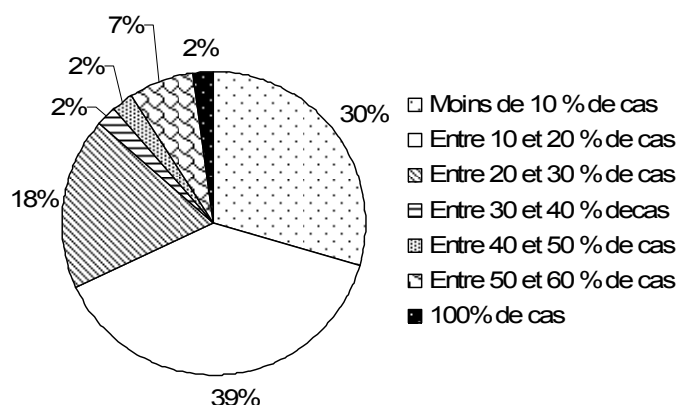
La grande majorité des éleveurs ne demandent que parfois conseil au vétérinaire lors d'achat d'un antibiotique. 88% estiment systématiquement le poids de leurs animaux avant de leur administrer un antibiotique, souvent à l'œil. Au final, 53% des éleveurs réalisent une mauvaise observance du traitement antibiotique : en particulier, c'est la durée d'administration qui est la plus modifiée, dans 43% des élevages. Enfin, la première attitude face à un animal, quel que soit son âge, est la prise de température.

## 2.6) Niveau sanitaire :

### 2.6.1) Entérite néo-natale :

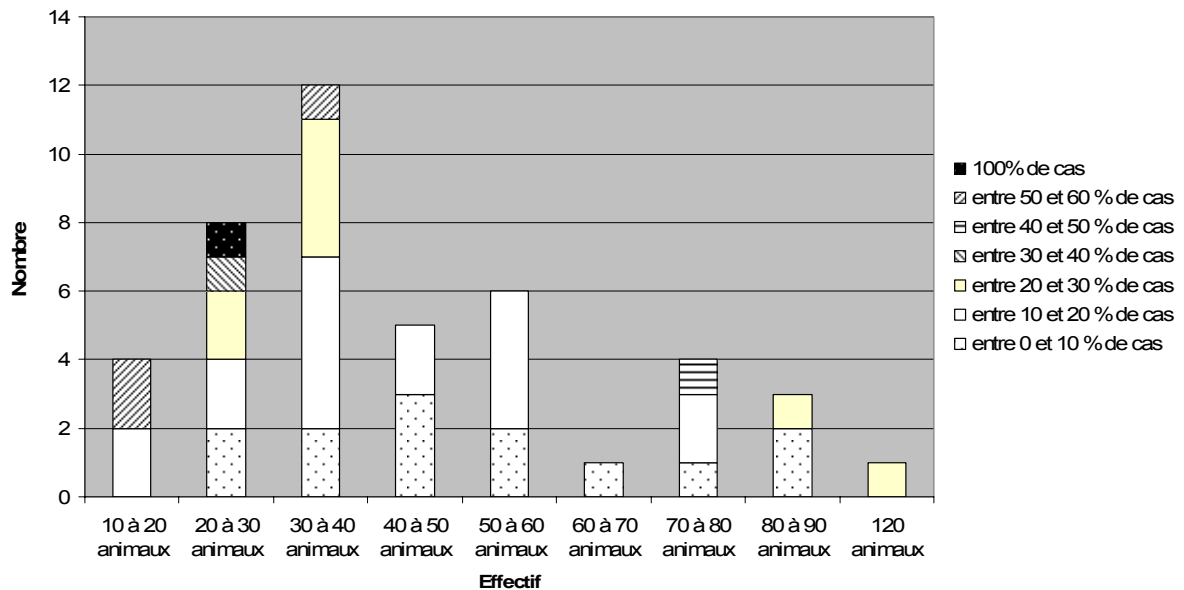
44 élevages (soit 50 %) ont au moins eu un cas d'entérite néo-natale sur leur troupeau. La figure 21 présente la répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage de cas observés (nombre de cas d'entérite néo-natale divisé par le nombre de jeunes veaux).

**Figure 21:** Répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage de cas d'entérite néo-natale observés :



On constate que dans la majorité des élevages concernés par des cas d'ENN (87 %) moins de 30 % de l'effectif sensible (jeunes veaux) a été touché. D'autres élevages ont été plus gravement atteints. Il est intéressant de relier ces informations à la taille de l'élevage, reliée au nombre de veaux présents. La figure 22 présente la répartition des pourcentages de cas d'entérites néo-natales observés par nombre de jeunes veaux.

**Figure 22** : Répartitions des pourcentages de cas d'entérite néo-natale observés selon le nombre de veaux présents :

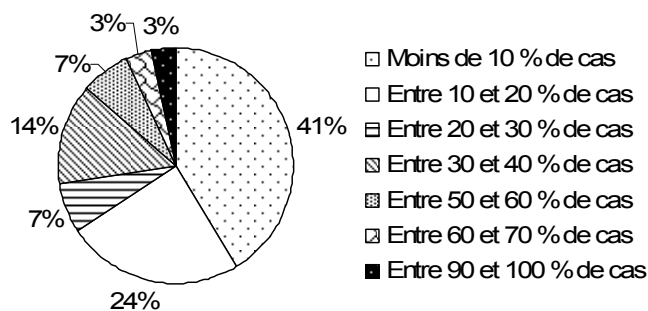


Les cas d'entérite néo-natale sont plus rencontrés dans les petits effectifs, avec un pic entre 30 et 40 animaux sensibles.

### 2.6.2) Pathologie respiratoire :

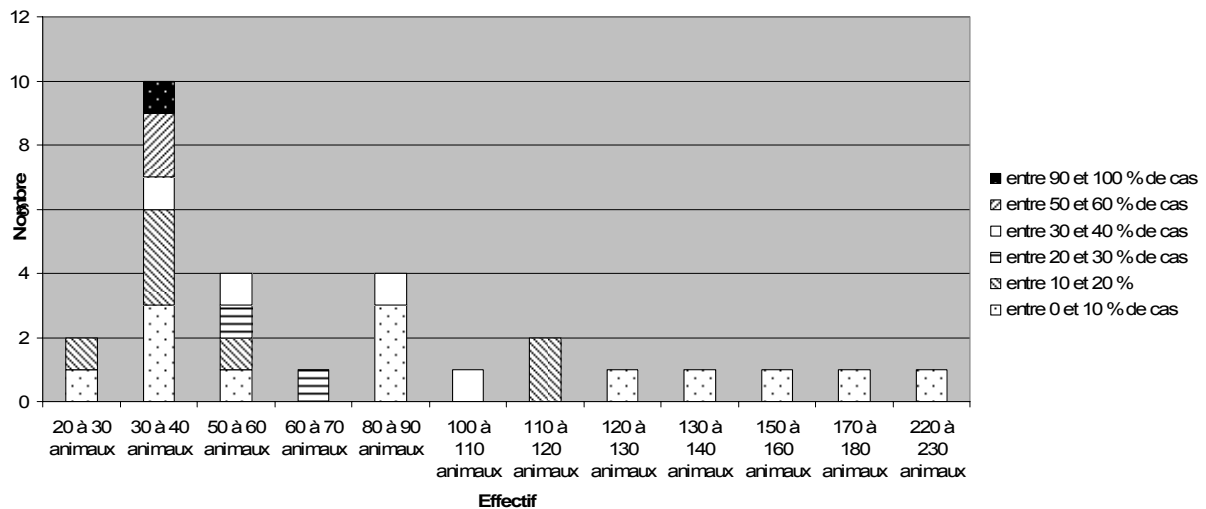
29 élevages (33 %) ont eu au moins un cas de pathologie respiratoire sur leur troupeau. La répartition du nombre d'élevages en fonction du pourcentage de cas observés est présentée dans la figure 23.

**Figure 23**: Répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage de cas de pathologie respiratoire observés :



La majorité des élevages ont eu un faible nombre de cas, avec moins de 10 % de cas sur les brouards. Comme dans le cas des diarrhées néo-natales, nous devons relier ces pourcentages avec la taille du troupeau. Ceci est présenté dans la figure 24.

**Figure 24:** Répartition des pourcentages de cas de pathologie respiratoire observés selon le nombre de broutards :

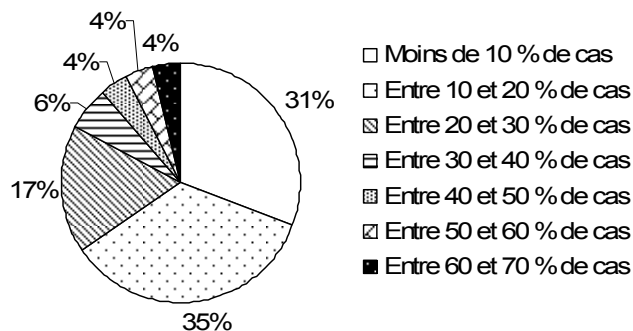


Là encore, la majorité des cas se sont produits dans les petits effectifs, avec comme pour les ENN un pic pour des effectifs sensibles de 30 à 40 animaux.

### 2.6.3) Mammites :

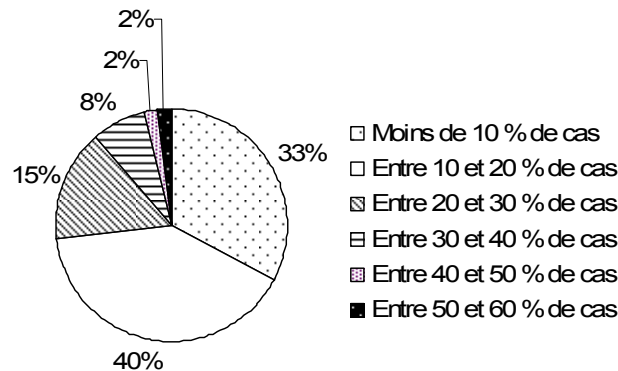
52 élevages ont au moins eu une mammite. La figure 25 présente la répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage total de mammites observé.

**Figure 25 :** Répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage total de mammites observé:



Plus de 80 % des élevages ont eu moins d'un tiers de leur population touchée par une mammite. Néanmoins, cette figure ne tient pas compte des récurrences, qui sont essentielles dans l'interprétation car ce sont souvent les mêmes vaches qui récidivent au cours d'une lactation, voire sur plusieurs lactations. La figure 26 présente la répartition des élevages en fonction du pourcentage total de vaches touchées par au moins une mammite.

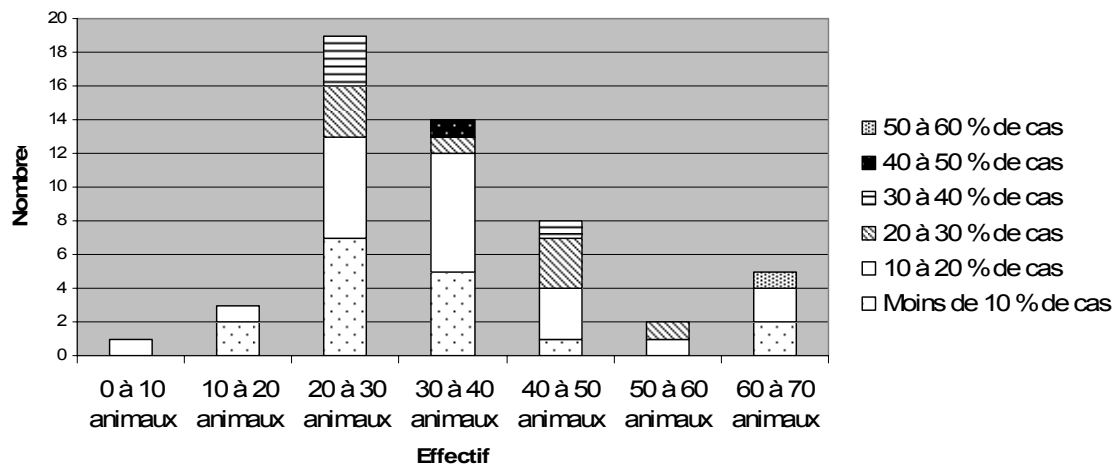
**Figure 26:** Répartition des élevages en fonction du pourcentage total de vaches touchées par au moins une mammite:



L'ajustement du nombre de mammites, en tenant compte du nombre de vaches ayant fait au moins une récurrence, permet d'être plus proche du niveau sanitaire du troupeau vis-à-vis des mammites en considérant les animaux infectés par rapport au nombre total de vaches laitières. On constate que 88 % des élevages, soit 5 % de plus qu'avec le nombre total de mammites, ont eu moins d'un tiers de cas. De manière générale, les élevages où il y avait plusieurs vaches récidivantes ont vu leur pourcentage de cas diminuer. Malgré cela, 12 % des élevages ont quand même entre 30 et 60 % de vaches ayant fait au moins une mammite au cours de la période de lactation considérée.

De la même façon que pour l'entérite néo-natale et le respiratoire, nous pouvons relier cela à la taille du troupeau : ceci est présenté dans la figure 27.

**Figure 27:** Répartition des pourcentages de cas de mammites observés selon le nombre de vaches laitières :

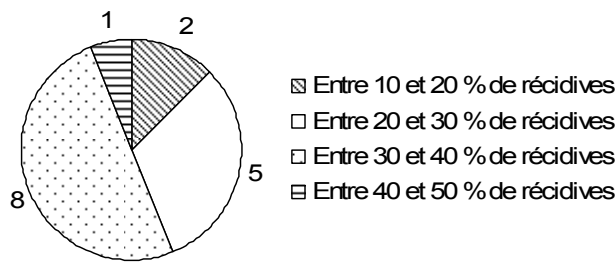


Là encore, un pic est visible dans les petits effectifs.

A partir de ces résultats, nous pouvons calculer le pourcentage de récurrences : 16 élevages ont eu au moins une récurrence. La répartition des élevages en fonction du pourcentage de récurrences est détaillée dans la figure 28.



**Figure 28:** répartition des pourcentages de récurrences par élevage :

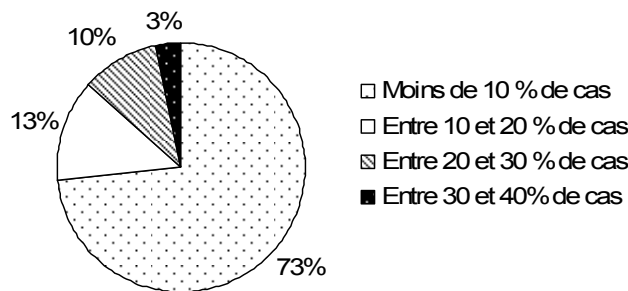


Sur les 16 élevages concernés par des récurrences, on constate que la moitié ont entre 30 et 40 % de récurrences, ce qui démontre que certaines laitières de ces élevages sont infectées à répétition, et sont peut-être à l'origine de l'infection de vaches saines si l'hygiène de traite n'est pas rigoureuse.

#### 2.6.4) Omphalite :

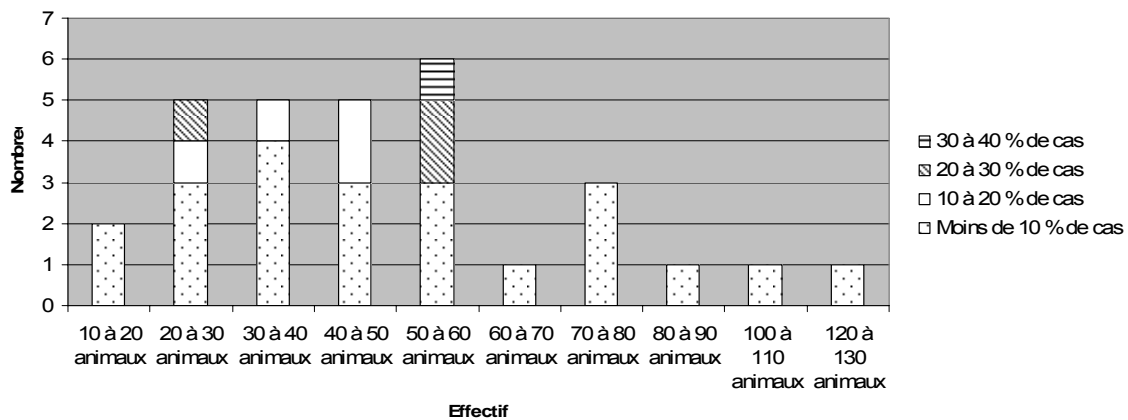
Trente élevages ont eu au moins un cas d'omphalite. La figure 29 présente la répartition des élevages en fonction du pourcentage de cas observés.

**Figure 29 :** Répartition des élevages touchés en fonction du nombre de cas d'omphalite observés :



Près des trois quarts des élevages ont eu moins de 10 % de cas. Nous pouvons corrélérer ces pourcentages de cas avec la taille du troupeau, dans la figure 30.

**Figure 30:** Répartition des pourcentages de cas d'omphalite observés selon le nombre de veaux :



Encore une fois, les cas sont plus rencontrés dans les petits effectifs.

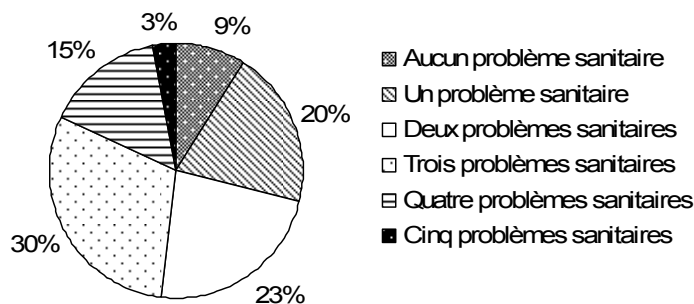
### 2.6.5) Pathologie podale :

48 élevages ont connu au moins une pathologie podale. 94 % de ces élevages soit 45 ont eu moins de 10 % de cas, les 3 autres entre 10 et 20 % de cas.

### 2.6.6) Niveau sanitaire global :

La figure 31 présente la répartition des élevages en fonction du nombre de problèmes sanitaires qu'ils ont rencontrés sur la période considérée.

**Figure 31:** Répartition des élevages en fonction du nombre de problèmes sanitaires qu'ils ont rencontré:



Seulement un peu moins d'un dixième des élevages n'ont connu aucun problème sanitaire sur la période considérée. Le cas de figure à trois problèmes sanitaires est prédominant, suivi de celui de deux problèmes sanitaires.

Lorsqu'un seul problème s'est présenté dans un élevage, on constate que ce sont les mammites et les infections podales qui sont le plus rencontrées, représentant chacune un tiers des cas cités.

Dans le cas de deux maladies au cours de la période considérée, ce sont les associations entérite néo-natales + mammites (25% des cas) et mammites + pathologie podale (30% des cas) qui prédominent.

Quand 3 problèmes se sont côtoyés, c'est l'association ENN + mammite + pathologie podale qui est la plus citée, dans 31% des élevages.

Enfin, on constate que lorsque presque toutes les entités pathologiques en élevage bovin ont affecté un élevage, il y a eu des diarrhées sur les veaux dans 92 % des cas.

### 2.6.7) Conclusion :

Les affections les plus représentées dans notre échantillon sont les entérites néo-natales (avec 50% des élevages touchés), les infections podales (55%) et les mammites (59%). Les omphalites et les infections respiratoires ont été plus rares sur la période considérée. On constate une plus grande importance des problèmes sanitaires pour les effectifs moyens (30 à 40 animaux sensibles).

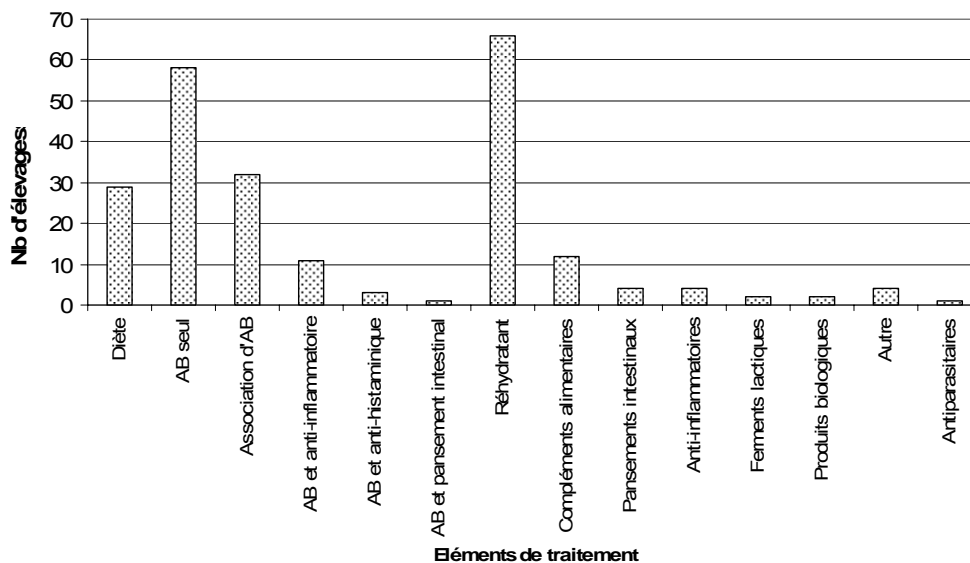
## 2.7) Mesures curatives de première intention :

### 2.7.1) Traitements de première intention lors d'entérite néo-natale :

#### 2.7.1.1) *Eléments de traitement :*

78 éleveurs (soit 87 % de l'échantillon) ont indiqué mettre en place un traitement en première intention lors de diarrhée néo-natale. La figure 32 présente l'ensemble des composantes de traitement proposées, regroupées par famille chimique.

**Figure 32** : Ensemble des éléments de traitement cités en fonction du nombre d'élevages où ils sont utilisés :

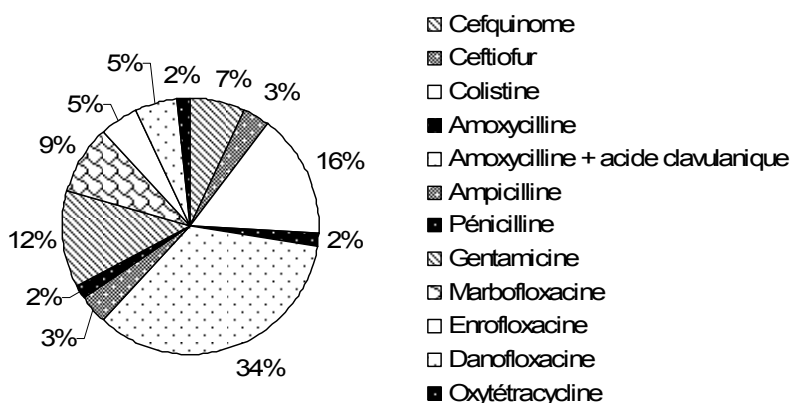


*L'abréviation « AB » désigne le mot « antibiotique ».*

Nous pouvons constater que le composant le plus représenté dans ces traitements de première intention est un produit antibiotique : la spécialité utilisée peut ne comporter qu'une seule molécule active (« antibiotique seul » sur la figure), ou bien plusieurs (« association d'antibiotiques ») ou encore associer l'antibiotique à un anti-inflammatoire, un anti-histaminique ou un pansement. Le second élément capital d'un traitement d'ENN apparaît être un réhydratant, qu'il soit oral ou intra-veineux, certains éleveurs sachant poser des perfusions sur leurs veaux. Enfin la diète n'est citée que par une trentaine d'éleveurs.

Nous pouvons affiner ces informations en détaillant les molécules présentes dans les formulations antibiotiques les plus citées : les figures 33 et 34 présentent les substances actives des produits cités, respectivement dans les « antibiotique seul » et les « associations d'antibiotiques ».

**Figure 33:** Répartition des molécules contenues dans les formulations d'antibiotique seul :

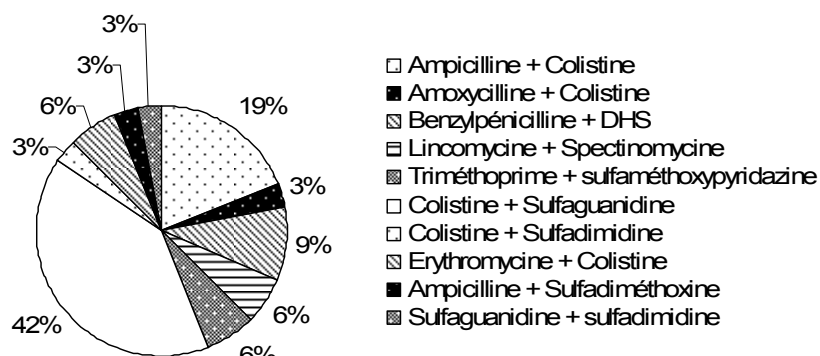


Six familles antibiotiques sont donc représentées :

- les céphalosporines, représentant 10 % des molécules citées,
- les polypeptides, représentés par la colistine (16%),
- les pénicillines, dans 41 % des cas,
- les aminosides avec la gentamicine (12%),
- les fluoroquinolones, dans 19 % des cas
- et les tétracyclines, avec l'oxytétracycline (2%).

C'est l'association « amoxicilline + acide clavulanique » qui est la plus citée, suivie par la colistine et la gentamicine.

**Figure 34 :** Répartition des molécules contenues dans les formulations d'associations d'antibiotiques :



Les associations les plus citées sont « sulfamides + polypeptides » avec 45% des produits cités, et « pénicillines + polypeptides », avec 22%. On constate que la molécule la plus citée est cette fois-ci la colistine, présente dans 73% des produits utilisés. Les autres familles antibiotiques citées dans ces associations sont réparties comme suit :

- Sulfamides 57 %

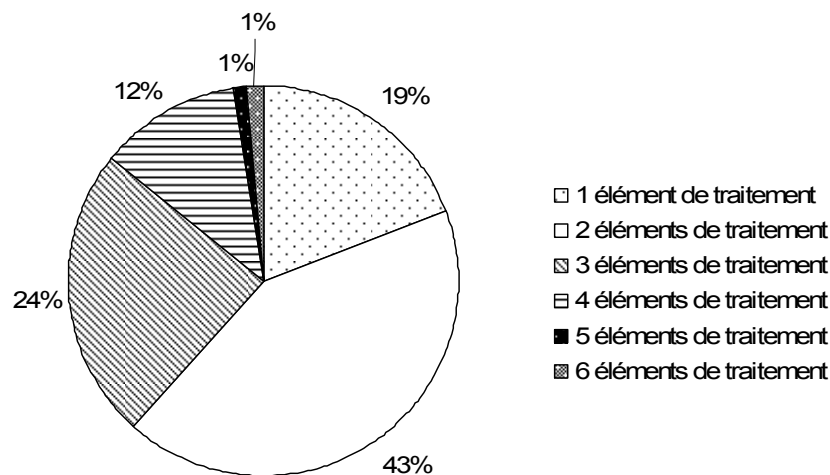
- Pénicilline 34 %
- Aminosides 15 %
- Macrolides et apparentés, Diaminopyrimidines représentant chacune 6 % des associations citées.

Enfin, la colistine est très présente dans les formulations associant plusieurs antibiotiques à une autre famille chimique. A noter l'utilisation par certains éleveurs de produits de consommation humaine qui peut paraître étonnante, comme celle des yaourts nature ou du vin rouge. Le récapitulatif des éléments de traitement cités par les éleveurs en cas d'entérite néo-natale est présenté dans l'Annexe 8.

### 2.7.1.2) Combinaisons de traitements :

Pour étudier les diverses combinaisons de traitements décrites par les éleveurs, nous pouvons d'abord répartir ces derniers en fonction du nombre d'éléments qu'ils ont indiqué utiliser. Ceci est présenté dans la figure 35.

**Figure 35** : Répartition des élevages en fonction du nombre d'éléments de traitement utilisés par les éleveurs en cas d'entérite néo-natale :



Très peu d'éleveurs mettent en place plus de 3 des éléments de traitement présentés plus haut. Plus de 60 % d'entre eux en ont cité deux au plus. Il faut noter que cette figure prend en compte tous les éléments possiblement utilisés par les exploitants, sachant que certains d'entre eux ont indiqué employer divers produits en alternance selon leur stock. Le tableau 23 détaille les combinaisons de traitement de traitement citées par les éleveurs.

**Tableau 23:** Combinaisons de traitements citées par les éleveurs pour traiter une entérite néonatale :

Combinaisons de traitements	Nombre	%
Diète	1	1%
AB	11	14%
Réhydratant	1	1%
Complément alimentaire	1	1%
Antiparasitaire	1	1%
Produit biologique	2	3%
Pansement	1	1%
Autre	1	1%
Diète + réhydratant	5	6%
Diète + antibiotiques	1	1%
AB + réhydratant	24	31%
AB + anti-inflammatoire	1	1%
AB + réhydratant ou complément alimentaire	1	1%
Réhydratant + complément alimentaire	1	1%
Diète + antibiotique(s) + réhydratant	13	17%
Diète + antibiotique(s) + complément alimentaire	2	3%
Diète + AB + réhydratant ou complément alimentaire	1	1%
Diète + réhydratant + ferments lactiques	1	1%
Combinaisons de traitements	Nombre	%
Diète + réhydratant + complément alimentaire	1	1%
Diète + AB(s) + autre	1	1%
Diète + AB + complément alimentaire	2	3%
AB + réhydratant + pansement	2	3%
AB + réhydratant + autre	1	1%
AB + réhydratant ou cpt alim + pansement	1	1%
Diète + AB + réhydratant + cpt alim	1	1%
Total	78	100%

AB=antibiotique, cpt=complément

Près de la moitié des éleveurs mettent en œuvre un traitement comprenant un antibiotique et un réhydratant, avec ou sans diète associée. On constate que 14 % des éleveurs ne mettent en place qu'un traitement antibiotique. Enfin, seuls 18 % des exploitants concernés par cette question n'utilisent pas d'antibiotiques en première intention.

Pour affiner ces résultats, nous pouvons envisager ces diverses modalités de traitement en mettant en évidence les molécules utilisées. Les familles antibiotiques les plus citées dans ces combinaisons de traitement sont les pénicillines, présentes dans 47% des combinaisons citées, les polypeptides avec la colistine (44%), loin devant les sulfamides (22%). Les autres familles sont beaucoup moins représentées : les aminosides ne sont cités que dans 10% des combinaisons de traitement, les céphalosporines et les quinolones dans 6%, les macrolides dans 4% et les lincosamides et les tétracyclines dans 1%.

Les combinaisons de traitements citées par les éleveurs sont extrêmement variées, certains d'entre eux se limitant au strict minimum, d'autres au contraire cumulant les produits, utilisant plusieurs formulations antibiotiques différentes, associées à des produits réhydratants ou des compléments alimentaires. Ceci aboutit parfois à l'utilisation de deux formulations contenant la même molécule ou la même famille de molécules. Nous pouvons également

noter que certains éleveurs alternent les produits antibiotiques selon leur stock, mais que cela les mène parfois à utiliser des familles différentes donc au final des traitements différents pour traiter la même diarrhée.

Certains exploitants ont indiqué se baser sur l'état général du veau, son degré d'hyperthermie ou sa capacité à téter ou à boire, pour adapter le traitement de première intention en fonction de la sévérité des symptômes observés. On constate que sur les 18 éleveurs concernés, seuls 61 % ajoutent à leur traitement de base un produit ou un élément de famille chimique différente. Les autres ajoutent au moins un autre produit de la même famille chimique, changeant la voie d'administration (ajout d'un réhydratant par voie veineuse en association avec un autre administré par voie orale), ou utilisant un autre type de formulation (association d'antibiotiques par exemple). Parmi les familles les plus citées on retrouve les polypeptides avec la colistine (présente dans 57% des combinaisons de traitement citées), les pénicillines (50%), les sulfamides (33%), les quinolones (22%) et les aminosides (17%). A noter la prépondérance des associations de colistine avec un sulfamide (33% des combinaisons de traitement). Enfin, comme nous avons vu précédemment, les éleveurs utilisent parfois les mêmes familles antibiotiques voire des mêmes molécules dans deux produits différents. Le détail des adaptations de traitement citées par les éleveurs est présenté en Annexe 8.

Le tableau 24 reprend l'ensemble de ces éléments et permet de déterminer la part relative réelle de chaque famille antibiotique dans le traitement des ENN.

**Tableau 24:** Nombre de spécialités utilisées par les éleveurs lors d'entérite néo-natale, et part relative de chaque famille antibiotique :

Famille antibiotique	Nombre de spécialités citées	Part relative
Pénicillines	49	32,5%
Polypeptides	44	29,1%
Sulfamides	19	12,6%
Aminosides	15	9,9%
Fluoroquinolones	11	7,3%
Céphalosporines	6	4,0%
Macrolides	2	1,3%
Apparentés aux macrolides	2	1,3%
Diaminopyrimidines	2	1,3%
Tétracyclines	1	0,7%
Total	151	100,0%

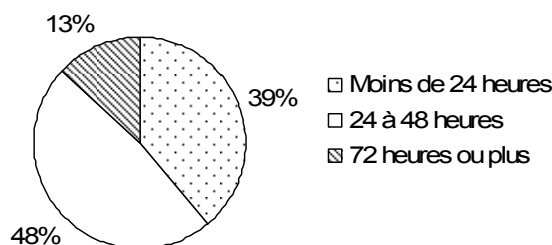
Considérant uniquement les familles antibiotiques employées, les éleveurs interrogés font majoritairement appel aux pénicillines et à la colistine.

### ***2.7.1.3) Délai avant prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec :***

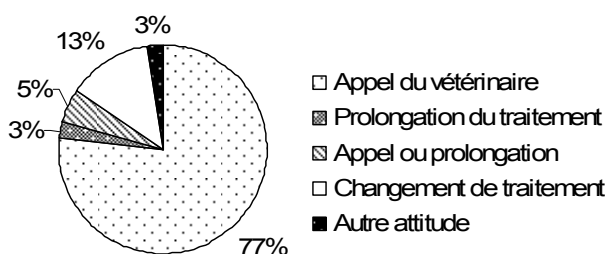
Après avoir étudié les divers traitements mis en place, nous pouvons nous interroger sur la notion d'échec de cette intervention de première intention, et sur les mesures mises en place par les éleveurs pour le contrecarrer. Les figures 36 et 37 présentent la répartition des

élevages en fonction du temps considéré avant échec et l'action mise en œuvre suite à ce dernier.

**Figure 36:** Délai avant prise en compte de l'échec du traitement de première intention en cas d'ENN :



**Figure 37:** Action entreprise en cas d'échec du traitement de première intention en cas d'ENN :



87 % des exploitants concernés placent la limite d'évaluation de l'efficacité de leur traitement de première intention à 48 heures. En parallèle, plus des trois quarts d'entre eux font appel au vétérinaire en cas d'échec, pour qu'il se déplace pour voir l'animal ou pour qu'il leur apporte un conseil téléphonique. On constate que 5 % des éleveurs, tous laitiers, adoptent une attitude différente en cas d'échec en fonction du sexe du veau : si c'est une femelle, ils appellent le vétérinaire, si c'est un mâle, ils prolongent le traitement déjà en place jusqu'à ce que l'état de l'animal permette son départ. Cela se retrouve dans l'« autre attitude » évoquée par deux des éleveurs interrogés, qui indiquent ne plus rien faire du tout si leur premier traitement échoue.

Les modifications de traitement les plus courantes suite à l'échec du traitement de première intention sont l'ajout d'une formulation antibiotique ou d'un réhydratant, soit par voie orale si aucune réhydratation (sous forme de réhydratant oral ou de complément alimentaire) n'était envisagée dans le traitement initial, soit par voie veineuse. Un seul éleveur modifie le traitement de base en retirant l'une de ces composantes, ici l'association d'antibiotiques. Le détail des modifications envisagées est présenté dans l'[Annexe 8](#).

Enfin, sur les 59 éleveurs qui appellent leur vétérinaire en deuxième intention, 41 % le font dans les 24 heures suivant la mise en place de leur premier traitement, 46 % attendent 24 à 48 heures avant de lui téléphoner, et seulement 14 % attendent trois jours voire plus avant d'estimer que leurs mesures de première intention ont été un échec. Sur les 13 % d'éleveurs qui modifient leur traitement initial, la moitié le font au bout de moins de 24 heures, les autres n'attendant pas plus de 48 heures avant d'envisager une autre stratégie curative.



#### 2.7.1.4) Conclusion :

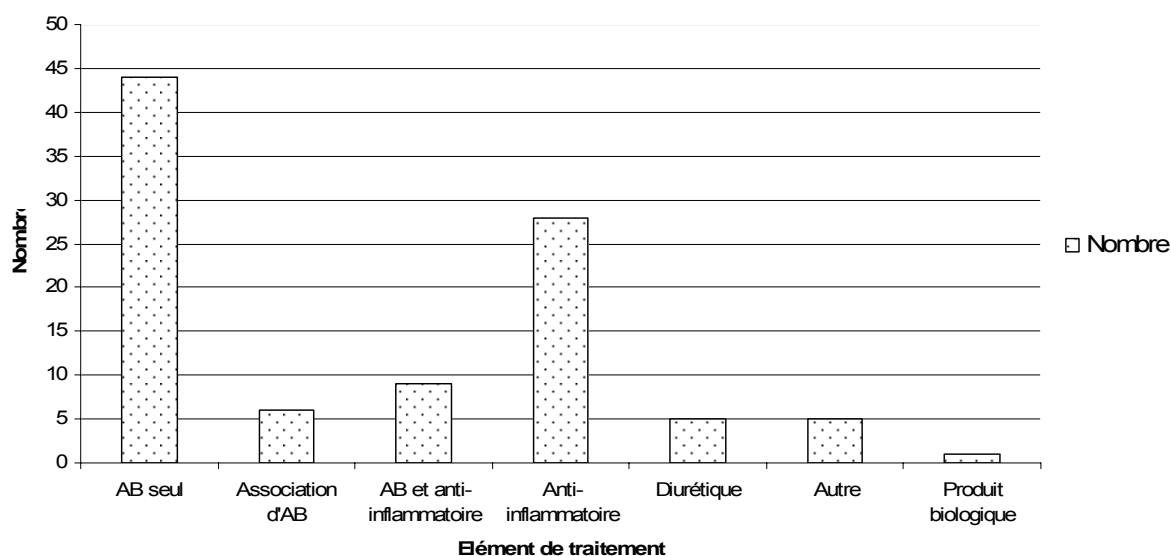
Dans le traitement des entérites néo-natales, les familles antibiotiques les plus utilisées sont les pénicillines et les polypeptides (colistine en particulier). Les antibiotiques sont les éléments de traitement les plus cités par les éleveurs, suivis par les réhydratant. Ceci se retrouve dans les combinaisons de traitements : 31% des éleveurs utilisent un antibiotique associé à un réhydratant, 17% associent ces deux éléments à une diète, et 14% ne mettent en place qu'un traitement antibiotique. La majorité des éleveurs attendent moins de 48 heures pour estimer que leur traitement de première intention a été un échec, et plus des trois quarts font appel au vétérinaire en seconde intention.

#### 2.7.2) Traitements de première intention en cas de maladie respiratoire :

##### 2.7.2.1) Eléments de traitement :

Parmi les éleveurs interrogés, 48 (soit 55 %) ont indiqué mettre en place un traitement en première intention lors de maladie respiratoire. La figure 38 présente l'ensemble des éléments de traitement cités.

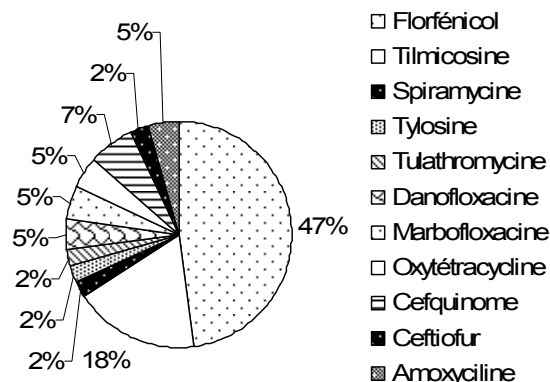
**Figure 38** : Ensemble des éléments de traitement utilisés par les éleveurs en cas de maladie respiratoire :



Le produit le plus utilisé en cas de maladie respiratoire est un antibiotique. Les éleveurs utilisent en majorité les spécialités ne comportant qu'une seule molécule active. Viennent ensuite les anti-inflammatoires et les diurétiques, utilisés par certains éleveurs en cas de pneumonie pour pallier un éventuel œdème pulmonaire.

Comme précédemment, nous pouvons affiner ces résultats en détaillant les molécules antibiotiques présentes dans les formulations ne contenant qu'un seul agent actif. Ceci est présenté dans la figure 39.

**Figure 39** : Molécules contenues dans les formulations à un seul antibiotique utilisée en cas de pathologie respiratoire :



Six familles antibiotiques sont représentées :

- Les phénicolés, représentés par le florfénicol (47%),
- Les macrolides, pour 25 % des produits cités,
- Les fluoroquinolones et les céphalosporines, chacune dans 9 % des cas,
- Les pénicillines et les tétracyclines, pour une par de 5 % chacune.

A lui seul, le florfénicol représente près de la moitié des molécules antibiotique utilisées lorsque le choix thérapeutique se porte sur une formulation ne contenant qu'une substance active. Parmi les antibiotiques (autres que ceux présents dans les formulations ne contenant qu'un seul antibiotique comme substance active), on constate la prédominance des pénicillines et des aminosides, citées dans respectivement 50 et 100 % des associations et familles de la seule formulation associant des antibiotiques et des anti-inflammatoires. Pour les anti-inflammatoires, c'est la flunixin qui est la plus citée, dans 57 % des cas. L'ensemble des produits cités par les éleveurs est repris par molécule dans l'Annexe 8.

### 2.7.2.2) Combinaisons de traitements :

Le tableau 25 détaille les diverses combinaisons de traitements évoquées par les éleveurs.

**Tableau 25** : Combinaisons de traitements citées par les éleveurs pour traiter une maladie respiratoire :

Famille de produit	Nombre	Pourcentage
Antibiotique (AB)	19	40%
Anti-inflammatoire	2	4%
Anti-inflammatoire ou autre	1	2%
Produit biologique	1	2%
AB + anti-inflammatoire	18	38%
AB + diurétique	2	4%
AB + autre	1	2%
Anti-inflammatoire + autre	2	4%
AB + anti-infl + diurétique	2	4%
Total	48	100%

AB=antibiotique, anti-infl=anti-inflammatoire

On constate que le nombre de produits utilisés varie très peu, et que 96 % des éleveurs n'utilisent qu'un ou deux des produits, avec une part de 50 % pour chaque possibilité. Les antibiotiques sont présents dans 88 % des combinaisons de traitement détaillées, représentant 83 % des traitements ne faisant appel qu'à un seul produit, et 92 % des autres mesures curatives. A noter que les anti-inflammatoires sont présents dans 52 % des traitements. Seuls 13 % des exploitants ne mettent pas en place un traitement antibiotique en première intention.

Le florfénicol reste la molécule la plus citée lors de traitement antibiotique seul, mais est le plus souvent utilisé en association avec un anti-inflammatoire. Il est cité au total dans 35 % des combinaisons de traitement. Les pénicillines sont présentes dans 25 % des cas, et les macrolides dans 17 % des combinaisons. La flunixin est, quant à elle, l'anti-inflammatoire le plus utilisé, cité dans 29 % des cas. Elle est exclusivement associée à un antibiotique. Enfin, on peut constater ici que les éleveurs n'utilisent en général qu'une seule formulation quand ils utilisent un antibiotique. A noter enfin dans certains élevages l'utilisation de molécules de dernière génération en première intention. Le détail des combinaisons de traitement est exposé en Annexe 8.

Là encore, certains exploitants ont indiqué adapter leurs mesures curatives en fonction de l'état général de l'animal malade, et de la contagion de la maladie observée. Dans la majorité des cas, les changements observés consistent en l'ajout d'un antibiotique (florfénicol en particulier) ou d'un anti-inflammatoire (flunixin), si ceux-ci n'étaient pas inclus dans le traitement de base. Le détail des modifications de traitement évoquées par les éleveurs est présenté en Annexe 8.

Comme dans le cas des entérites néo-natales, nous pouvons affiner ces résultats en déterminant la part relative de chaque famille antibiotique utilisée par les éleveurs interrogés dans le cadre d'un traitement de première intention d'une maladie respiratoire. Ceci est présenté dans le tableau 26.

**Tableau 26:** Nombre de spécialités utilisées par les éleveurs lors de maladie respiratoire, et part relative de chaque famille antibiotique :

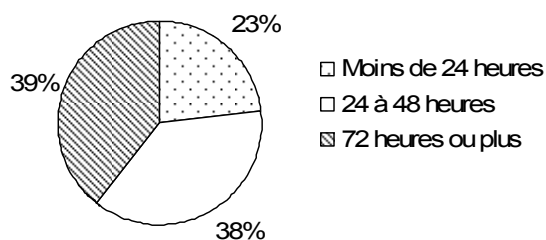
Famille antibiotique	Nombre de spécialités citées	Part relative
Phénicolés	21	28%
Aminosides	15	20%
Pénicillines	14	19%
Macrolides	11	15%
Fluoroquinolones	4	5%
Céphalosporines	4	5%
Apparentés aux macrolides	3	4%
Tétracyclines	2	3%
Total	74	100%

On constate que les phénicolés (avec le florfénicol) sont la famille antibiotique à laquelle les exploitants ont le plus recours en cas de maladie respiratoire dans leur troupeau. Les aminosides sont la deuxième famille la plus citée.

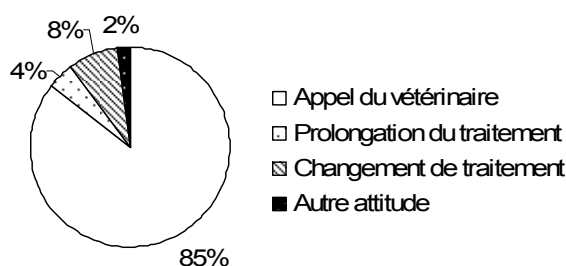
### 2.7.2.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec :

Les figures 40 et 41 présentent la répartition des élevages en fonction du délai de prise en compte de l'échec et l'action mise en œuvre suite à ce dernier.

**Figure 40:** Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention en cas de maladie respiratoire :



**Figure 41:** Action entreprise en cas d'échec du traitement de première intention lors de maladie respiratoire :



La majorité des exploitants attendent plus de 24 heures, voire plus de 72 heures avant d'estimer si le traitement mis en place est un échec. En parallèle, 85 % d'entre eux font appel au vétérinaire en seconde intention. Les modifications de traitement ne concernent que quatre éleveurs, et les modifications représentent tout ou partie du traitement. On constate que pour deux éleveurs, elles consistent en l'ajout d'un antibiotique ou le remplacement d'une formulation antibiotique par une autre. Le détail des modifications de traitement envisagées est présenté en [Annexe 8](#).

Enfin, sur les 41 éleveurs qui appellent leur vétérinaire en seconde intention, 24 % l'appellent moins de 24 heures après avoir mis en place leur traitement, 41 % attendent 24 à 48 heures et 34 % trois jours ou plus. Ceux qui prolongent le traitement même si celui-ci ne leur semble pas efficace le font au bout de maximum 48 heures. Tous les exploitants qui changent de traitement ou adoptent une autre attitude le font au bout d'au moins 72 heures.

### 2.7.2.4) Conclusion :

Les antibiotiques sont l'élément de traitement le plus utilisé par les éleveurs en cas de maladie respiratoire, suivis par les anti-inflammatoires. Parmi les antibactériens, c'est le florfenicol qui est le plus cité, représentant près de la moitié des molécules antibiotiques utilisées. Ceci se retrouve dans les combinaisons de traitement, avec 40 % des éleveurs qui ne mettent en place qu'un traitement antibiotique, 38 % l'associant à un anti-inflammatoire. Enfin, plus des trois quarts des éleveurs attendent plus de 24 heures avant de considérer que

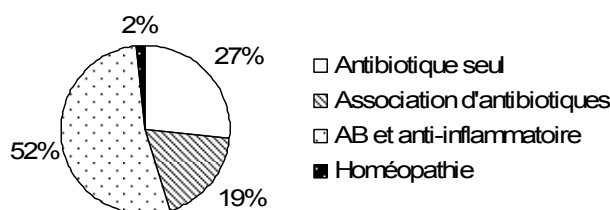
leur traitement de première intention est un échec. 85 % des exploitants appellent le vétérinaire en seconde intention.

### 2.7.3) Traitement de première intention lors de mammite :

#### 2.7.3.1) *Eléments de traitement :*

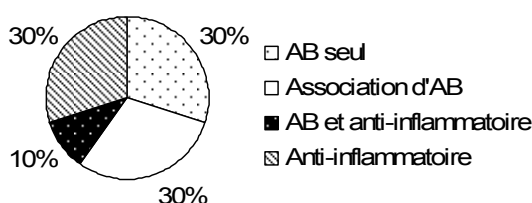
La plupart des éleveurs mettent en place un traitement dès lors que, à la réalisation des premiers jets, ils observent des grumeaux ou si une vache présente un taux cellulaire élevé lors de la réalisation de Cellular Mastitis Test ou dans les résultats du contrôle laitier. Pour le traitement de ces mammites dites subcliniques, 83 % des produits cités sont des suspensions intramammaires, 13 % des solutions injectables, 4 % des produits d'application locale (pommades). Les figures 42 et 43 présentent la répartition des différentes familles chimiques utilisées en intramammaire et en injectable.

**Figure 42:** Répartition des produits intramammaires utilisés par les éleveurs en cas de mammite:



Dans les formulations à usage intramammaire, c'est l'association « antibiotique et anti-inflammatoire » qui est la plus représentée, avec plus de la moitié des produits cités. Les antibiotiques sont présents au total dans 98 % des médicaments employés.

**Figure 43:** Répartition des produits injectables utilisés par les éleveurs en cas de mammite:



Dans les produits injectables, on retrouve cette prédominance nette des antibiotiques, mais celle-ci est moins marquée, ceux-ci ne représentant plus que 70 % des produits cités, les 30 % restant étant des anti-inflammatoires.

On constate qu'une seule association d'antibiotiques et d'anti-inflammatoire représente à elle seule la moitié des produits utilisés en intramammaire (44 % des spécialités citées). Elle associe une tétracycline, un aminoside, un macrolide et un anti-inflammatoire. Dans les autres formulations citées, c'est la pénicilline qui est représentée, présente dans 53 % des formulations ne contenant qu'une substance active, et dans la totalité des associations d'antibiotiques. Parmi les autres familles antibiotiques rencontrées, les céphalosporines constituent 47 % des formulations à un antibiotique seul, les polypeptides étant cités en association avec la une pénicilline 9 fois sur 12 et les aminosides dans deux produits sur douze. Un éleveur a indiqué utiliser l'homéopathie en première intention. Dans les médicaments injectables, les pénicillines sont la famille antibiotique la plus représentée, les autres familles (aminosides, macrolides, polypeptides et céphalosporines) l'étant moins, mais

toutes dans des proportions similaires. La seule molécule anti-inflammatoire citée est la flunixin, dans 3 élevages. Enfin, les pommades d'application locale citées sont exclusivement réalisées à base de plantes. Le détail des spécialités utilisées par les éleveurs est présenté en [Annexe 8](#).

### 2.7.3.2) Combinaison de traitements

Le tableau 27 détaille le nombre de produits utilisés par les éleveurs et les diverses modalités de traitement mises en place par ces derniers, par classe thérapeutique et par voie d'administration.

**Tableau 27:** Nombre de produits utilisés pour le traitement des mammites et modalités de traitement :

Nombre de spécialités utilisées	Combinaisons de traitement	Nb	%
1	Antibiotique (AB) seul intra-mammaire (IM)	8	15 %
	Association d'AB IM	8	15 %
	AB et anti-inflammatoire IM	20	38 %
	Homéopathie IM	1	2 %
	AB seul ou association IM	1	2 %
	AB seul ou avec anti-inflammatoire IM	3	6 %
	AB seul ou association ou avec anti-inflammatoire	2	4 %
2	Association d'AB IM + AB seul injectable (inj)	1	2 %
	AB et anti-inflammatoire IM + AB seul injectable	1	2 %
	AB et anti-inflammatoire IM + association d'AB injectable	1	2 %
	AB et anti-inflammatoire (infl) IM + AB et anti-infl inj	1	2 %
	AB et anti-infl IM + anti-infl inj	2	4 %
	AB et anti-infl IM + plantes en local	2	4 %
	AB et anti-infl IM + AB seul ou assoc inj	1	2 %
4	AB et anti-infl IM + assoc AB inj + anti-infl inj + spécialité à base de plante en local	1	2 %
Total	Total	53	100 %

AB=antibiotique, IM=intramammaire, anti-infl=anti-inflammatoire, assoc=association, inj=injectable

82 % des exploitants concernés n'utilisent qu'un seul produit, dans la très grande majorité une formulation contenant un ou plusieurs antibiotiques, et exclusivement intramammaire. Les suspensions injectables, antibiotiques ou anti-inflammatoires, ne sont jamais employées seules, étant toujours associées à un antibiotique intramammaire.

On retrouve la prédominance de la formulation associant plusieurs antibiotiques à un anti-inflammatoire (Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone), qui représente près de la moitié des traitements lorsqu'un seul produit est utilisé et est présente dans neuf dixièmes des traitements associant deux produits ou plus. Les pénicillines sont citées dans plus de 45 % des combinaisons de traitements (toutes voies confondues), suivies de la colistine (21 %) et des céphalosporines (15 %). Si plusieurs formulations contenant des antibiotiques sont associées, elles ne reprennent pas les mêmes familles antibiotiques. Enfin, la congestion de la mamelle est un élément très pris en compte par les exploitants car, associés à des antibiotiques par voie intramammaire, ou ajoutés sous forme injectable, les anti-inflammatoires sont très présents dans les traitements décrits. Le détail des combinaisons de traitements citées par les éleveurs est présenté en [Annexe 8](#).

De la même façon que pour les entérites néo-natales ou les maladies respiratoires, certains exploitants ont indiqué modifier ce traitement de base lorsque l'état général de la vache semble affecté par sa mammite, ou si la mamelle est particulièrement congestionnée ou dure. Près de 90 % des éleveurs ajoutent une formulation antibiotique injectable à leur traitement initial (majoritairement constitué par une formulation antibiotique intramammaire), et les molécules ajoutées sont le plus souvent d'une famille différente de celle(s) déjà utilisée(s). Les céphalosporines et les macrolides sont cités dans un tiers des cas, les pénicillines dans 22 %. Les éleveurs qui n'ajoutent pas un antibiotique font appel à un anti-inflammatoire. Le détail des modifications de traitement en cas de mammite plus sévère est présenté en Annexe 8.

Enfin, si la mammite est plus grave, certains éleveurs changent totalement de traitement. L'ensemble des traitements mis en place est constitué d'une association de plusieurs antibiotiques par voie intramammaire, complétée par une spécialité antibiotique injectable. Le détail de ces modifications est présenté en Annexe 8.

Le tableau 28 présente le détail des familles antibiotiques utilisées par voie locale, et leur part relative dans le traitement des mammites.

**Tableau 28:** Nombre de spécialités utilisées par voie intramammaire par les éleveurs lors de mammite, et part relative de chaque famille antibiotique :

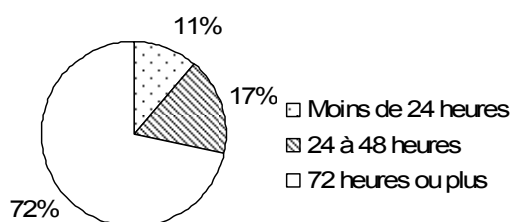
Famille antibiotique	Nombre de spécialités citées	Part relative
Polypeptides	43	30,3%
Aminosides	36	25,4%
Tétracyclines	34	23,9%
Pénicillines	21	14,8%
Céphalosporines	8	5,6%
Total	142	100,0%

En part relative, les pénicillines sont la famille antibiotique la plus utilisée par les éleveurs dans le traitement des mammites.

### **2.7.3.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec :**

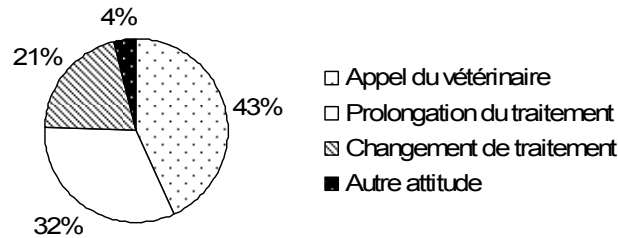
Les figures 44 et 45 présentent la répartition des élevages en fonction du temps considéré avant échec et l'action mise en œuvre suite à ce dernier.

**Figure 44 :** Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention en cas de mammite :



Près des trois quarts des éleveurs concernés attendent au moins trois jours avant de conclure que les mesures prises ont été inefficaces.

**Figure 45:** Action entreprise en cas d'échec du traitement de première intention lors de mammite:



Contrairement à ce que nous avons pu observer pour les maladies respiratoires et les entérites néo-natales, moins de la moitié font appel au vétérinaire en seconde intention. En effet, près du tiers prolonge le traitement. Les trois éleveurs adoptant une autre attitude ont indiqué tarir le quartier infecté si le traitement entrepris a été inefficace. Dans plus de 20 % des cas, les éleveurs changent de traitement. La grande majorité des modifications consistent en l'ajout d'un antibiotique par voie générale ou le remplacement du produit intramammaire initial par un autre, à l'issue de la durée de traitement indiquée pour ce dernier dans l'AMM. La tylosine, la spiramycine et la cefquinome sont les molécules les plus citées. Le détail des modifications de traitement effectuées en cas d'échec du traitement est présenté en Annexe 8.

Enfin, sur les 23 éleveurs qui appellent leur vétérinaire en seconde intention, 65 % ne le font qu'au bout de 72 heures, 22 % attendent 24 à 48 heures et seulement 13 % moins de 24 heures. La très grande majorité des exploitants qui prolongent le traitement le font après trois jours. Enfin, des 11 éleveurs qui changent de traitement, cinq attendent plus de 72 heures, les six autres moins de 48 heures. Les éleveurs décidant de tarir le quartier infecté attendent trois jours voire plus avant de le décider.

#### **2.7.3.4) Conclusion :**

La majorité des produits utilisés lors de mammite sont des spécialités à administration intramammaire. Une formulation en particulier est prédominante : elle associe la tétracycline, la néomycine, la bacitracine et un anti-inflammatoire, la prednisolone. 30 % des traitements mis en œuvre ne consistent qu'en l'application d'une spécialité antibiotique par voie locale. Les pénicillines sont la famille la plus citée. Enfin, plus de 70 % des éleveurs indiquent attendre 3 jours ou plus avant d'estimer que leur traitement de première intention a été un échec. 43 % seulement d'entre eux appellent le vétérinaire en seconde intention, près du tiers prolongeant le traitement.

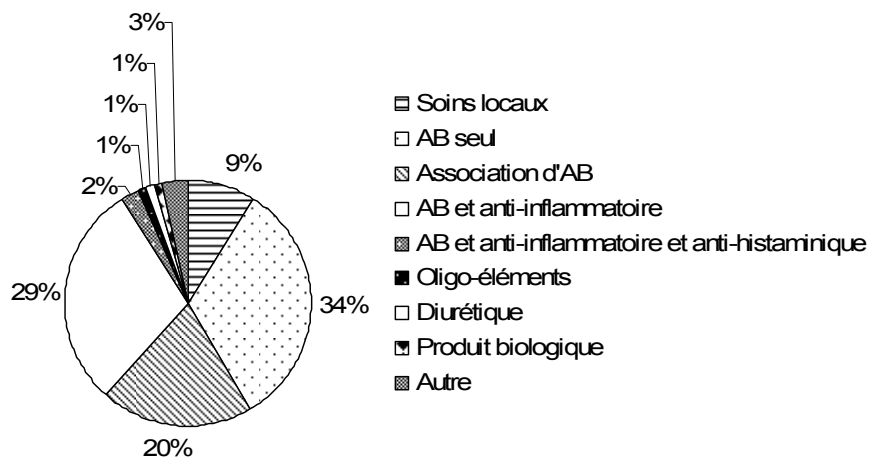
### **2.7.4) Traitements de première intention des omphalites :**

#### **2.7.4.1) Eléments de traitement :**

Sur l'ensemble des éleveurs interrogés, 75 % ont indiqué mettre en place un traitement en première intention en cas d'omphalite sur l'un de leurs veaux nouveau-nés. La figure 46 présente les éléments de traitement cités par ces derniers.



**Figure 46** : Répartition des éléments de traitement utilisés par les éleveurs pour traiter une omphalite :



Les antibiotiques sont les plus cités, représentant 85 % des produits employés en première intention. Ceux-ci peuvent être employés par voie générale ou injectés directement dans le nombril. Les soins locaux, détaillés ci-après, sont des solutions désinfectantes, comme de la teinture d'iode. Enfin, parmi les « autre » on peut citer l'attache du nombril pour qu'il nécrose et tombe, ou des « remèdes de grand-mère » tels que l'orientation de deux brins d'osier disposés en croix vers l'étable où se trouve le veau, accompagnée d'« incantations ».

Les pénicillines sont la famille antibiotique la plus citée pour le traitement des omphalites, présentes dans 78 % des formulations antibactériennes. Elles sont le plus fréquemment utilisées dans des formulations où elles sont en association avec les aminosides. Les différentes voies d'administration ont été évoquées par les éleveurs : dans certains cas, les antibiotiques sont injectés directement dans le nombril pour la première injection, et par voie générale en relais. A noter l'association d'anti-inflammatoires à des antibiotiques pour 39 % des formulations antibiotiques citées. Parmi les produits de désinfection, on compte des produits iodés, un onguent ou encore de l'alcool à 70°.

#### **2.7.4.2) Combinaisons de traitements :**

Le tableau 29 présente les diverses combinaisons de traitements détaillées par les éleveurs, selon le nombre d'éléments précédemment cités mis en place, et par classe thérapeutique.

**Tableau 29:** Combinaisons évoquées par les éleveurs pour le traitement des omphalites :

Nombre de spécialités utilisées	Combinaison de traitement	Nombre	%
1	Soins locaux	1	2%
	Antibiotique (AB) seul	16	24%
	Association d'AB	13	20%
	AB et anti-inflammatoire (infl)	14	21%
	AB et anti-infl et anti-histaminique	2	3%
	AB seul ou association ou avec anti-infl	1	2%
	Diurétique	1	2%
	Produit biologique	1	2%
	Autre	2	3%
2	Soins locaux + AB seul	3	5%
	Soins locaux + assoc d'AB	1	2%
	Soins locaux + AB et anti-infl	2	3%
	AB seul + assoc d'AB	1	2%
	AB seul + avec anti-infl	3	5%
	AB seul + autre	1	2%
	Assoc d'AB + et anti-infl	1	2%
	Assoc d'AB + oligo-élément	1	2%
3	Soins locaux + assoc d'AB + avec anti-infl	1	2%
	AB seul + 2 AB et anti-infl	1	2%
Total		66	100%

AB=antibiotique, anti-infl=anti-inflammatoire, assoc=association

On note une très nette prédominance des traitements ne comportant qu'un seul des éléments précités, constitués à 90 % par des antibiotiques, ces derniers étant présents dans toutes les combinaisons de traitements comportant deux éléments ou plus.

Lorsqu'on étudie ces combinaisons de traitements par molécules actives, on retrouve la prédominance des pénicillines, qui représentent 75 % des traitements constitués d'un seul des éléments présentés plus haut, et sont citées dans 77 % du total des combinaisons. Les céphalosporines sont citées dans 14 % des cas, l'oxytétracycline utilisée en spray dans 9 % des cas. A noter l'importance de l'association benzylpenicilline + néomycine + méthylprednisolone, citée dans 27 % des combinaisons. Les traitements constitués de plusieurs éléments consistent en des soins locaux associés à l'injection d'une formulation antibiotique, ou l'association de plusieurs antibiotiques, chaque combinaison en représentant 40 %.

Le tableau 30 présente les familles antibiotiques citées par les éleveurs, et leur part relative.

**Tableau 30:** Nombre de spécialités utilisées par les éleveurs lors d'omphalite, et part relative de chaque famille antibiotique :

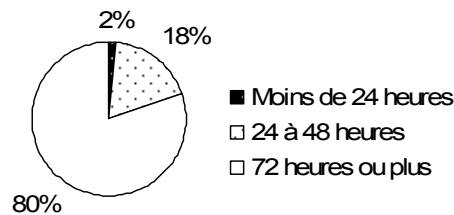
Famille antibiotique	Nombre de spécialités citées	Part relative
Pénicillines	51	44,0%
Aminosides	39	33,6%
Céphalosporines	9	7,8%
Polypeptides	9	7,8%
Tétracyclines	7	6,0%
Apparentés aux macrolides	1	0,9%
Total	116	100,0%

On confirme la large prédominance des pénicillines et des aminosides, loin devant les autres familles citées.

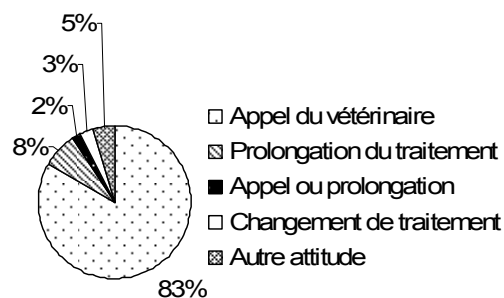
### 2.7.4.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec :

Les figures 47 et 48 présentent la répartition des délais de prise en compte de l'échec du traitement de première intention et des actions entreprises en cas d'échec.

**Figure 47:** Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention en cas d'omphalite:



**Figure 48:** Action entreprise en cas d'échec du traitement entrepris en première intention lors d'omphalite:



80 % des exploitants concernés placent la limite d'évaluation de l'efficacité de leur traitement à trois jours, voire plus. En parallèle, 83 % d'entre eux font appel à leur vétérinaire à l'issue de ce délai. Nous retrouvons sur le figure 53 ce que nous avons vu pour les entérites néonatales : en effet, un éleveur, d'activité mixte, a indiqué appeler le vétérinaire s'il s'agit d'une femelle, et prolonger le traitement en cas contraire. Parmi les 3 éleveurs qui adoptent une autre attitude, l'un appelle le marchand de bestiaux, le second arrête tout traitement et laisse passer, tandis que le dernier ligature le nombril pour que la partie infectée nécrose et tombe. Deux éleveurs adoptent une autre stratégie curative à l'issue de cette première période : le

premier, après n'avoir mis en place aucun traitement particulier, injecte de la pénicilline ou de la flunixin par voie générale ; le second ajoute l'association (benzylpénicilline + néomycine + méthylprednisolone) à une désinfection à l'alcool à 70° déjà mise en place.

Enfin, sur les 55 éleveurs qui appellent leur vétérinaire en seconde intention, 78 % attendent trois jours voire plus, 20 % entre 24 et 48 heures, et seulement 2 % le font en moins de 24 heures. A part un éleveur qui change de traitement au bout de 24 à 48 heures, tous les autres, quoi qu'ils fassent, attendent 72 heures ou plus.

En cas d'échec de traitement, un éleveur administre au veau une solution d'antibiotique et d'anti-inflammatoire, le second choisit l'un ou l'autre. Le détail de ces modifications est présenté en Annexe 8.

#### 2.7.4.4) Conclusion :

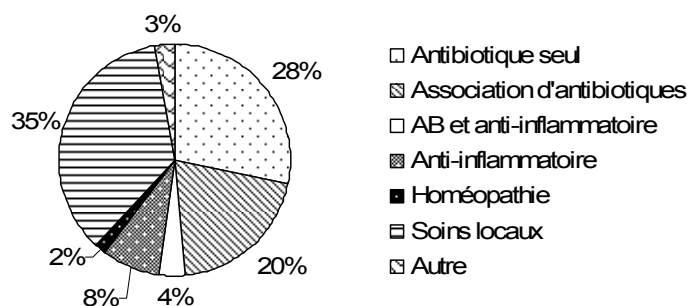
Les antibiotiques sont les éléments de traitement les plus utilisés par les éleveurs en cas d'omphalite, cités dans 85% des cas. Les pénicillines sont les plus représentées, souvent associées aux aminosides. Les antibiotiques seuls ou en association constituent 44% des traitements mis en œuvre, suivis par une association d'antibiotiques et d'anti-inflammatoire (21%). Enfin, 80% des éleveurs attendent 72 heures ou plus avant d'estimer que leur traitement de première intention a été un échec, et 83% appellent le vétérinaire en seconde intention.

#### 2.7.5) Traitements de première intention en cas de pathologie podale :

##### 2.7.5.1) Eléments de traitement :

70 % des éleveurs interrogés ont indiqué mettre en place un traitement en première intention lors de pathologie podale. La figure 49 présente les différents éléments de traitement cités par les éleveurs, par classe thérapeutique.

**Figure 49** : Eléments de traitement cités par les éleveurs pour le traitement des infections podales:



Les antibiotiques représentent près de la moitié des éléments de traitement cités, suivis par les soins locaux, qui en constituent plus d'un tiers.

Parmi les divers antibiotiques cités, une molécule et une association de deux antibiotiques, se distinguent par le fait qu'ils ont été très cités : le ceftiofur et l'association «tétracycline + dihydrostreptomycine », représentant respectivement 19 et 18 % du total des éléments cités. La moitié des éleveurs ont indiqué lever le membre boiteux dans les cas où aucun élément visible ne permet d'ébaucher une hypothèse diagnostique, mais seulement 68% d'entre eux parent le pied eux-mêmes. Deux éleveurs font appel au maréchal-ferrant en

première intention. Enfin, deux éleveurs ont indiqué privilégier un ancien remède : ils observent où l'animal a posé le membre atteint, relèvent l'empreinte et en extraient l'herbe et la terre sur 4 à 5 centimètres de profondeur, puis posent l'ensemble sur une haie. Lorsque l'ensemble est desséché, l'animal est guéri. Le détail des éléments de traitement cités par les éleveurs est présenté en Annexe 8.

### 2.7.5.2) *Combinaisons de traitements :*

Diverses combinaisons de traitements ont été évoquées par les éleveurs, suivant l'aspect du membre boiteux. En effet, la stratégie thérapeutique n'est pas la même pour 66 % d'entre eux si le membre est enflé ou non.

Lorsque les éleveurs mettent en œuvre le même traitement quel que soit l'aspect du membre atteint, les soins locaux, et le parage en particulier, sont un élément de traitement capital en cas de pathologie podale, présents dans 57 % des combinaisons de traitements citées. Les antibiotiques, parfois employés seuls, sont cités dans plus de la moitié des traitements. Les aminosides, les pénicillines et les céphalosporines sont les familles les plus représentées, dans des proportions similaires (environ 50 % des combinaisons chacune).

Lorsqu'une distinction est faite dans le traitement selon l'aspect du membre atteint, les antibiotiques sont privilégiés dans 85 % des cas lorsque le membre est « enflé », c'est-à-dire lors de panaris ou de fourchet. Les tétracyclines sont présentes dans 56 % des combinaisons, les aminosides dans 46 % et les céphalosporines dans 36 %. Là encore, on constate que les soins locaux sont privilégiés lorsque le membre n'est pas enflé : en effet, il est effectué dans 45 % des cas. A noter une distinction supplémentaire pour deux élevages : parage avec (tétracycline + DHS) s'il s'agit d'un panaris, ceftiofur seul si c'est un fourchet ; parage seul ou avec ceftiofur si panaris sur une vache ou (tétracycline + DHS) sur une génisse, et oxytétracycline si fourchet. L'ensemble des combinaisons de traitements citées par les éleveurs en cas de pathologie podale est détaillé dans l'Annexe 8.

Le tableau 31 présente les résultats obtenus concernant les familles antibiotiques utilisées par les éleveurs en première intention lors de maladie du pied.

**Tableau 31:** Nombre de spécialités utilisées par les éleveurs lors de pathologie podale, et part relative de chaque famille antibiotique :

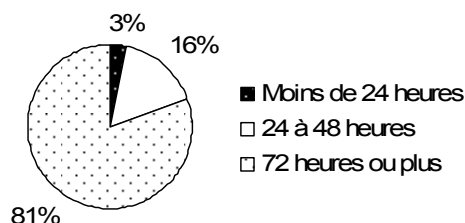
Famille antibiotique	Nombre de spécialités citées	Part relative
Tétracyclines	29	34%
Aminosides	26	30%
Céphalosporines	21	24%
Pénicillines	6	7%
Macrolides	2	2%
Sulfamides	2	2%
Total	86	100%

Les antibiotiques les plus utilisés lors de maladie du pied sont les tétracyclines, les aminosides et les céphalosporines.

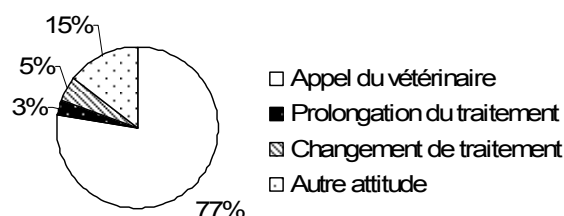
### 2.7.5.3) Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention, action entreprise en cas d'échec :

Les figures 50 et 51 présentent la répartition des délais de prise en compte de l'échec du traitement de première intention et des actions entreprises en cas d'échec.

**Figure 50:** Délai de prise en compte de l'échec du traitement de première intention en cas d'infection podale:



**Figure 51:** Action entreprise en cas d'échec du traitement entrepris en première intention lors d'infection podale:



Plus de 80 % des éleveurs concernés attendent 3 jours ou plus avant d'estimer que leurs mesures curatives de première intention ont été un échec. En parallèle, plus de trois quarts d'entre eux appellent le vétérinaire à l'issue de ce délai, seulement 3 % prolongent le traitement et 15 % adoptent une autre attitude. Parmi ces derniers, 4 (re)lèvent le pied pour regarder s'il n'y a pas un élément pouvant expliquer la boiterie, trois appellent un maréchal-ferrant, et un met en place un autre vieux remède : il broie du plantain qu'il jette ensuite derrière lui avec une pelle sans regarder. Lors de modification de traitement, deux éleveurs injectent de la tétracycline. Le troisième applique un pansement imbibé d'une solution iodée.

Sur les 48 éleveurs qui appellent leur vétérinaire à l'issue du délai qu'ils se sont fixés, 83 % le font au bout de trois jours ou plus, 13 % attendent 24 à 48 heures et seulement 4 % l'appellent en moins de 24 heures. Pour les autres attitudes, les exploitants attendent au moins 24 heures pour agir, la plupart attendant plus de 72 heures.

### 2.7.5.4) Conclusion :

Les antibiotiques et les soins locaux sont les éléments de traitement les plus cités par les éleveurs en cas de pathologie podale. Les soins locaux prédominent lorsque le membre atteint n'est pas enflé, tandis qu'en cas de tuméfaction les antibiotiques sont privilégiés. Les familles les plus citées dans ce cas sont les tétracyclines, les aminosides et les céphalosporines. Enfin, plus de 80 % des éleveurs attendent 72 heures ou plus avant d'estimer que leur traitement de première intention est un échec, et plus des trois quarts font appel au vétérinaire en seconde intention.

## 2.7.6) Conclusion :

Pour conclure sur cette partie, nous pouvons dresser un bilan des familles antibiotiques les plus utilisées, et des laboratoires les plus représentés dans les traitements de première intention des éleveurs interrogés.

Seuls cinq éleveurs ne mettent en place aucune mesure curative de première intention, soit parce qu'ils appellent le vétérinaire au moindre problème, soit que leurs animaux ne sont jamais malades.

Les pénicillines sont incontestablement les molécules les plus utilisées, dans trois des dominantes pathologiques étudiées : les entérites néo-natales, les mammites et les omphalites. Dans le cas des diarrhées, les sulfamides sont également bien représentés, en association notamment. Pour les mammites, les aminosides et les tétracyclines, présentes dans la formulation associant des antibiotiques et un anti-inflammatoire, sont également très utilisées. Enfin, pour les autres dominantes pathologiques, c'est le florfénicol qui est le plus utilisé, et pour la pathologie podale, les céphalosporines et les tétracyclines et les aminosides, en association.

L'analyse des différentes combinaisons de traitement utilisés par les éleveurs lors des cinq dominantes pathologiques rencontrées en élevage bovin permet, par comptabilisation du nombre de spécialités utilisées en première intention et des éléments de chaque famille antibiotique qu'elles contiennent, de déterminer quelles sont celles qui sont le plus utilisées en élevage bovin. Ceci est présenté dans le tableau 32.

**Tableau 32:** Nombre de spécialités utilisées en buiatrie, et part relative des diverses familles antibiotiques :

Famille antibiotique	Nombre	Part relative
Aminoglycosides	133	23%
Bêta-lactamines	145	25%
Céphalosporines	49	8%
Fluoroquinolones	15	3%
Macrolides	16	3%
Phénicolés	21	4%
Polypeptides	98	17%
Sulfonamides	21	4%
Tétracyclines	73	13%
Diaminopyrimidines	2	0%
Apparentés aux macrolides	6	1%
Total	579	100%

Les familles antibiotiques les plus représentées dans notre enquête sont les bêta-lactamines et les aminosides, loin devant les polypeptides, les tétracyclines et les céphalosporines. Il est à noter ici que nous n'avons pas pris en compte les dosages de chaque molécule dans les spécialités pour établir ce tableau.

L'ensemble des médicaments utilisés par les éleveurs permet de dresser le bilan des laboratoires les plus représentés sur le terrain en terme de nombre de spécialités différentes et

de quantité totale de formulations utilisées par les éleveurs. Au total, ce sont les produits de 17 laboratoires qui ont été évoqués par les éleveurs. On constate que, même si un laboratoire n'est pas très représenté en terme de nombre de formulations citées, le nombre de fois où celles-ci ont été citées fait qu'au final, il est parfois plus représenté sur le marché que certains autres. Le laboratoire le plus présent est donc Pfizer, avec 20 % des produits cités, suivi d'Intervet (18 %). Le détail des formulations et de la quantité totale de ces spécialités utilisées par les éleveurs est présenté dans l'Annexe 8.

## **2.8) Mesures préventives, métaphylaxie :**

### **2.8.1) Mesures préventives :**

Les mesures préventives étudiées concernent tout ce qui est mis en œuvre dans les élevages pour éviter les problèmes sanitaires évoqués plus haut : les entérites néo-natales, les problèmes respiratoires, les mammites, les omphalites et la pathologie podale.

#### ***2.8.1.1) Mesures préventives des entérites néo-natales :***

Plusieurs types de mesures peuvent être prises pour prévenir les diarrhées du veau nouveau-né : la chimioprévention, c'est-à-dire la prévention par les médicaments, et la vaccination. La majorité (83 %) des produits cités sont des vermifuges, utilisés en majorité à la mise à l'herbe et à la rentrée à l'étable. Les avermectines représentent à elles seules plus de 57 % des éléments de chimioprévention utilisés. On note plusieurs cas particuliers avec des vermifuges spécifiques de certaines maladies comme la coccidiose ou la cryptosporidiose. Certains aliments complémentaires sont aussi administrés au veau à la naissance. Les éleveurs ont recours à un antibiotique dans moins de 2 % des cas.

Les principaux agents viraux visés par les vaccins cités sont les rota- et les coronavirus, dont les valences sont associées à celle d'*E.coli* K99 dans 87 % des cas. Les animaux vaccinés sont majoritairement les femelles reproductrices, dans le but d'un transfert d'anticorps par le colostrum. Un éleveur utilise un vaccin pour lutter contre les entérotoxémies. Le détail des éléments de traitement utilisés en prévention est présenté en Annexe 8.

Néanmoins, de nombreux éleveurs cumulent plusieurs mesures préventives. Au final, 51 % des éleveurs n'utilisent comme mesure préventive qu'un vermifuge, certains en changeant selon l'âge de l'animal, et 11 % vaccinent les mères contre les principaux agents d'entérites néo-natales, avant la mise-bas. 11 % d'entre eux emploient un ou plusieurs vermifuge(s), et au moins un vaccin à destination des gestantes. Seul un éleveur utilise un vaccin à administrer au veau à la naissance. Enfin, seuls deux éleveurs administrent un antibiotique aux veaux nouveau-nés, en association avec une prévention vaccinale sur les mères. L'ensemble des combinaisons de mesures préventives est détaillé en Annexe 8.

81 % des éleveurs mettent en place au moins une mesure préventive vis-à-vis des entérites du veau nouveau-né. Parallèlement, nous avons observé que 50 % des élevages de l'enquête ont connu au moins un cas d'entérite néo-natale lors de la période considérée. 55 % des éleveurs mettant en place une des mesures prophylactiques détaillées plus haut ont eu au moins un cas d'entérite néo-natale, tandis que cette même proportion est de 30 % parmi ceux qui n'en mettent pas en place. La comparaison des résultats entre ceux qui utilisent une mesure préventive et les autres a montré que :



$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 2,7 \text{ (NS)}$$

La différence observée n'est donc pas significative au seuil de 5%.

### **2.8.1.2) Mesures préventives des problèmes respiratoires :**

Les mesures préventives pour éviter les problèmes respiratoires sont exclusivement des vaccins, à destination des mères ou des jeunes. Au total, 30% des éleveurs en mettent en place. Les agents visés sont le virus respiratoire syncytial, dont tous les vaccins cités contiennent une valence, le virus Parainfluenza, la virus de la maladie des muqueuses, et les pasteurelles. De manière générale, les éleveurs utilisent uniquement un vaccin, et les animaux vaccinés sont en majorité les jeunes. Le détail des mesures préventives vaccinales des infections respiratoires est présenté en Annexe 8.

33 % des élevages de l'enquête ont connu au moins un cas de maladie respiratoire sur la période considérée. 56 % des éleveurs mettant en place une des mesures prophylactiques détaillées plus haut ont eu au moins un cas, tandis que cette même proportion est de 23 % parmi ceux qui n'en mettent pas en place. Comme pour les ENN, nous pouvons calculer le  $\chi^2$  :

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 8,68 \text{ (S)}$$

La différence de pourcentage observée entre les deux populations est significative au seuil de 5%.

### **2.8.1.3) Mesures préventives des mammites :**

Au total, 59 % des éleveurs mettent en place des mesures pour prévenir les mammites cliniques. Deux voies d'administration ont été citées par les éleveurs : 73 % des produits utilisés s'administrent par voie intramammaire et 27 % par voie générale. 98 % des médicaments employés sont des antibiotiques, sous forme de formulations ne contenant qu'une molécule active ou une association de plusieurs familles antibiotiques ou de produits. Parmi les antibiotiques utilisés par voie intramammaire, les céphalosporines avec 58 % des produits utilisés, et les pénicillines avec 32 % sont les familles les plus citées. Pour les antibiotiques utilisés par voie générale, ce sont les macrolides, avec 92 % des produits utilisés, qui sont le plus représentés. Le détail des éléments préventifs utilisés est présenté en Annexe 8.

Il est à noter que certains éleveurs mettent en place des mesures différentes selon l'état sanitaire de leurs vaches : en effet, de nombreux éleveurs disposent des résultats du contrôle laitier et quelques-uns d'un Cellular Mastitis Test, leur permettant d'adapter les mesures prises selon le taux cellulaire individuel de ces dernières. Parmi les éleveurs concernés, 9 % ne mettent en place des mesures prophylactiques que sur les vaches de statut « douteux » ou « infecté ». Parmi eux, 4 administrent à celles-ci des antibiotiques par voie intramammaire, le dernier l'associant à un antibiotique par voie générale. 30 % des éleveurs ne font pas de distinction selon le statut sanitaire des vaches, et leur administrent la même suspension antibiotique intramammaire. 34 % des exploitants concernés ajoutent en cas de taux cellulaire élevé une formulation injectable contenant une molécule antibiotique active. Enfin, 13 éleveurs changent d'antibiotique intramammaire, au profit du Céphalonium pour 9 d'entre eux. Les diverses combinaisons de mesures préventives sont présentées en Annexe 8.

59 % des éleveurs interrogés mettent en place une mesure préventive face aux mammites. Parmi eux, plus de 96 % ont connu au moins un cas de mammite au cours de la période considérée.

#### **2.8.1.4) Mesures préventives des omphalites :**

Sur les 88 éleveurs interrogés, 44 % mettent en place des mesures pour prévenir les omphalites sur les veaux nouveau-nés. Deux éléments préventifs d'application locale se distinguent des autres par le nombre d'éleveurs ayant indiqué les utiliser : un désinfectant à base de formaldéhyde, et un spray antibiotique d'oxytétracycline. Il est à préciser que certains éleveurs peuvent alterner les traitements, utilisant divers produits de désinfection (formaldéhyde, produit iodé, oxytétracycline, aluminium...). A noter l'utilisation par certains éleveurs de produits de consommation humaine (eau de vie), ou de médicaments à usage humain. Le détail des mesures préventives utilisées par les éleveurs est présenté en Annexe 8.

34 % des élevages ont été touchés par au moins un cas d'omphalite. Parmi ceux qui préviennent ce type d'infection, 44 % en ont quand même eu, tandis que la proportion chez ceux qui ne mettent en place aucune mesure prophylactique, elle est de 27 %. Calculons le  $\chi^2$  :

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 3,29 \text{ (NS)}$$

Les proportions obtenues dans les deux populations ne sont donc pas significativement différentes au seuil de 5%.

#### **2.8.1.5) Mesures préventives de la pathologie podale :**

Seuls 11 éleveurs mettent en place de mesures de prévention pour éviter la pathologie podale. Neuf d'entre eux parent les onglons des animaux à mauvais aplombs une fois tous les ans, un dispose d'un pédiluve avec une solution de sulfate de cuivre en sortie de salle de traite. Enfin, un autre éleveur utilise ces deux types de mesures préventives.

Parmi les éleveurs qui préviennent ce type d'infection, 91% ont quand même eu des infections podales sur leurs animaux, tandis que la proportion chez ceux qui ne mettent en place aucune mesure prophylactique, est de 49 %. Calculons le  $\chi^2$  :

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, p\alpha=0,05) = 6,7 \text{ (S)}$$

La proportion d'affections podales est donc significativement différente chez les éleveurs qui traitent et ceux qui ne traitent pas.

#### **2.8.1.6) Conclusion :**

Au final, seul un éleveur ne met en place aucune des mesures préventives détaillées ci-dessus, 22 éleveurs en emploient une, 25 en utilisent deux, 30 en emploient trois, 8 en utilisent quatre et deux éleveurs préviennent les cinq entités pathologiques étudiées. Les entérites néo-natales et les mammites représentent les deux pôles majeurs de prévention.

#### **2.8.2) Métaphylaxie :**

La métaphylaxie désigne les mesures mises en place en cas de problème sanitaire pour éviter la contamination des animaux sensibles encore sains.

Un seul éleveur met en place une métaphylaxie en cas d'entérite néo-natale, en administrant une association d'ampicilline, de colistine et de dexaméthasone par voie générale aux veaux en contact du ou des malade(s).

Treize exploitants mettent en place des mesures métaphylactiques en cas de maladie respiratoire :

- Cinq administrent du florfénicol par voie générale,
- Cinq mélangent à l'aliment de l'aspirine seule, deux du soufre, un de l'aspirine et de la vitamine C ou de l'aspirine ou du soufre,
- Un exploitant vaccine contre le virus respiratoire syncytial, le Parainfluenza 3 et les pasteurelles (suite à des troubles respiratoires sur plusieurs années).

Enfin, en cas de pathologie podale d'origine infectieuse, deux éleveurs disposent un pédiluve avec une solution de formol et de sulfate de cuivre en sortie de salle de traite.

## **2.9) Conclusion :**

Notre enquête sur le terrain a permis de mettre en évidence le vieillissement de la population agricole, et la prédominance encore aujourd'hui de petites structures, tant en termes d'hectares que de nombre moyen de bovins, gérées par un ou deux exploitants. Nous avons pu nous rendre compte de la place occupée par les antibiotiques dans les traitements de première intention mis en œuvre par les éleveurs. Or, plus de la moitié d'entre eux ont au moins une pratique à risque vis-à-vis des antibactériens. Enfin, l'analyse du niveau sanitaire a mis en évidence une prédominance des problèmes sanitaires dans les petits effectifs.

## **3) Discussion :**

### **3.1) Critique de l'échantillon :**

#### 3.1.1) Caractéristiques des élevages :

##### **3.1.1.1) Typologie d'élevage :**

La différence observée entre notre échantillon et la population totale concernant la typologie d'élevage est, d'après le calcul du  $\chi^2$  (paragraphe 2.2.1), significative, malgré le tirage au sort que j'ai réalisé pour déterminer l'échantillon puis l'ordre d'appel, et le fait que que j'ai réalisé seule l'enquête auprès des éleveurs.

J'ai été confrontée, comme nous l'avons vu plus haut, à des erreurs de la base de sondage, avec notamment la sélection par tirage au sort de personnes retraitées ou d'entreprises comme l'abattoir départemental. Lors de notre premier tirage au sort, les proportions obtenues étaient plus proches de celles de la population totale du département (31 % d'éleveurs laitiers, 43 % d'allaitants et 25% de mixtes pour 28 %, 46 % et 27 % respectivement dans la population totale du département, liste GDS). Les éleveurs pouvant réellement être interrogés (soit seulement 261 sur les 300 initiaux) se répartissaient déjà différemment (respectivement 32 %, 40 % et 28 %). Ceci implique dès le départ un premier biais.

Un second biais peut s'expliquer par la nécessité de respecter les exigences de temps et les nombreux refus observés (6 refus réels, 96 appels sans suite sur les 200 éleveurs

contactés). Le biais final induit peut être à l'origine des différences observées entre l'échantillon et la population totale du département.

### **3.1.1.2) Caractéristiques générales des exploitations :**

Nous avons vu que, pour notre échantillon, la Surface Agricole Utile moyenne est de 72,2 hectares. Les statistiques de la Direction Départementale de l'Agriculture et de la Forêt ont établi qu'elle était de 38 hectares en l'an 2000. Depuis 1979, la SAU moyenne par élevage n'a cessé d'augmenter, suivant l'augmentation de la taille des élevages en France. Mais cette augmentation ne peut expliquer à elle seule l'écart observé : en effet, notre échantillonnage n'a porté que sur des exploitations de plus de 8 bovins, ce qui écarte tous les exploitants possédant très peu d'animaux (cas de nombreux retraités, qui ont conservé quelques bêtes) et donc par corrélation une SAU très réduite.

En l'an 2000, le nombre d'Unités de Travail Annuel moyen par exploitation était de 2 (chiffre obtenu par calcul à partir du nombre total d'UTA et du nombre total d'exploitations). Dans notre échantillon, le nombre moyen d'UTH est de 1,6, ce qui est assez proche. Il faut également tenir compte du fait que 5 ans se sont écoulés depuis l'établissement des statistiques officielles.

Le nombre moyen de bovins par exploitation dans notre échantillon est de 104. Il est, d'après le fichier fourni par le GDS, de 98 bovins dans la population totale des exploitations de plus de 8 bovins. Ces deux chiffres sont assez proches.

Nous avons vu plus haut qu'il existe des disparités entre les types d'élevages vis-à-vis du nombre moyen de bovins par exploitations. En particulier, les engraisseurs élèvent peu d'animaux car l'élevage est en général une activité secondaire.

Le détail du nombre de bovins par tranches d'âge permet de constater une majorité de bovins de plus de deux ans, avec des disparités selon le type d'élevage : en effet, en élevage laitier, seules les femelles restent dans l'élevage, les animaux de plus de deux ans représentant en majorité les vaches en production, ce qui explique leur très forte prédominance. En élevage viande et « lait + engrais », les mâles étant gardés (pour les élevages naisseurs) ou des animaux de race à viande achetés jeunes pour être vendus à moins d'un an, le nombre de bovins de moins de 12 mois est plus important.

### **3.1.2) Précision réelle obtenue :**

La précision relative réelle est de 20 %, ce qui est une excellente précision, bien supérieure à celle que nous avons fixée au départ.

Au final, nous avons donc un échantillon garantissant des résultats précis, mais dont l'exactitude peut éventuellement être remise en cause par le biais d'échantillonnage déjà évoqué.

## **3.2) Analyse des résultats :**

### **3.2.1) Structure des exploitations :**

Nous avons vu plus haut que 84 % des élevages ne sont gérés que par un ou deux exploitants. Dans les élevages à deux exploitants, il s'agit en majorité d'une association entre conjoints, ou d'une simple collaboration de l'épouse de l'éleveur, qui peut posséder par

ailleurs un autre emploi. Ceci reflète encore l'importance des petites structures et en particulier des structures familiales en France, les élevages comptant plus de deux exploitants étant encore relativement rares. Néanmoins, on observe depuis plusieurs décennies une diminution du nombre d'exploitations, qui s'accompagne d'une augmentation de la moyenne du nombre de bovins par élevage, ce qui entraîne un surcroît de travail et la nécessité d'une main-d'œuvre plus importante.

Le taux d'adhésion à une charte de qualité, quelle qu'elle soit, est de 92 %. Sans oublier que la proportion d'éleveurs ayant répondu à cette question est faible (41 %) du fait de son introduction dans le questionnaire en cours d'enquête, nous pouvons affirmer la volonté de ces derniers de valoriser leurs produits. Ceci suit la demande du consommateur, qui veut aujourd'hui savoir d'où provient ce qu'il mange, et favorise les produits « naturels », qui exposent leurs labels de qualité. C'est pourquoi les coopératives qui centralisent les productions agricoles, comme Terrena, ont créé leur propre charte, de façon à garantir aux consommateurs des produits finis l'origine de matières premières de bonne qualité. Etant donné le nombre d'adhérents à une charte parmi les interrogés, on peut supposer que parmi ceux qui n'ont pas été interrogés, nombreux sont ceux qui doivent adhérer eux aussi à une charte de bonnes pratiques d'élevage.

Nous avons vu que un peu moins d'un tiers des éleveurs assument, en plus de leur travail sur l'exploitation, un poste de responsabilité dans un autre organisme agricole, comme la CUMA ou le GDS. Nombreux sont les éleveurs qui se sentent déjà débordés dans leur activité principale, et il n'est donc pas rare que ce soit ceux qui estiment avoir un peu de temps qui se présentent aux divers postes de responsabilités qu'il faut pourvoir. De plus, une grande majorité des responsables, ceux des coopératives pour le matériel ou le bureau communal du GDS, sont élus, ce qui explique que certains éleveurs en qui les autres exploitants ont confiance, cumulent les responsabilités.

Nous avons constaté plus haut qu'au moins 34 % des exploitants rencontrés ne disposent d'aucun diplôme en rapport avec leur activité professionnelle. Ceci rejoint le fait que la population agricole est constituée à 60 % d'éleveurs en exercice depuis plus de vingt ans, et la possibilité au moment de leur installation de monter leur exploitation ou de reprendre celle de leurs parents sans diplôme particulier. Aujourd'hui, il est rare qu'un jeune agriculteur s'installe sans avoir suivi des études lui permettant d'appréhender les multiples facettes qui constituent maintenant le métier d'éleveur. Néanmoins, certains exploitants exerçant depuis plus de vingt ans ont indiqué avoir des diplômes, dont le Brevet d'Aptitude Agricole. Enfin, il faut spécifier que nombreux sont les éleveurs qui n'ont pas poursuivi leurs études au-delà du baccalauréat (niveau 4), voire qui se sont arrêtés au niveau troisième (niveau 5). Seuls 3 % ont suivi une formation supérieure en passant un Brevet de Technicien Supérieur Agricole (bac + 2). Ceci est lié au fait que de nombreux nouveaux agriculteurs sont enfants d'agriculteurs, qui choisissent le chemin le plus court pour accéder au monde du travail qu'ils connaissent déjà, et que certains d'entre eux se limitent dans leurs études par un niveau moyen et une lassitude du système scolaire. Plus de la moitié des éleveurs interrogés ont néanmoins indiqué avoir suivi des formations complémentaires.

Enfin, pour revenir à l'ancienneté dans l'exploitation, la situation est préoccupante. Le vieillissement de la population agricole pose le problème de l'avenir de l'élevage bovin dans notre pays. Il ne serait pas impossible, sous l'effet de ce phénomène et de la diminution du nombre d'exploitation, que les petites structures telles que nous les connaissons aujourd'hui cèdent la place, d'ici quelques années, à des entreprises toujours plus grosses, et faisant appel à une main-d'œuvre extérieure à la famille (salariés à plein temps ou à temps partiel).

### 3.2.2) Aspects vétérinaires :

#### 3.2.2.1) *Vétérinaire traitant, vétérinaire sanitaire :*

Tous les éleveurs interrogés ont un vétérinaire traitant attiré : ceci s'explique en grande majorité par la nécessité de faire appel au praticien le plus proche, du fait de la prise en compte dans les tarifs vétérinaires des frais de déplacement. Néanmoins, lorsque plusieurs vétérinaires sont présents dans un même rayon kilométrique, la notion de choix intervient car un éleveur choisira celui en qui il a le plus confiance. Dans les cas non urgents, comme les prises de sang pour les prophylaxies, les éleveurs ont la possibilité de faire appel à des vétérinaires plus éloignés géographiquement. Néanmoins, la proportion des interrogés dans ce est particulièrement faible (6 % des interrogés) et reflète la confiance que les éleveurs portent à leur vétérinaire traitant, ainsi que la solution de facilité que représente le fait de recourir à un seul praticien.

#### 3.2.2.2) *Registre d'élevage :*

La tenue du cahier sanitaire est obligatoire en élevage bovin : néanmoins, nous avons vu plus haut que quatre éleveurs de notre échantillon n'en possèdent pas. Parmi ces éleveurs :

- Trois élèvent des animaux à viande, un à la fois des laitières et des animaux à l'engrais. Les éleveurs laitiers sont soumis à des exigences très strictes car ils livrent leur lait à des laiteries, avec des sanctions financières si on y retrouve des traces d'antibiotiques par exemple. Il en est de même pour les engraisseurs, qui doivent envoyer les animaux à l'abattoir dans des délais plus ou moins courts, et donc faire plus attention aux délais d'attente pour la viande. Ceci les pousse peut-être à être plus rigoureux du point de vue de la tenue de leur cahier sanitaire, si un problème est rencontré, ce qui explique que 3 des éleveurs ne possédant pas de registre sont des éleveurs de bovins allaitants.
- Seul un a un diplôme en rapport avec son activité professionnelle (BEPA). Ceci est à relié aux faits que deux sont installés depuis plus de vingt ans, les deux autres depuis entre 5 et 20 ans et que trois ont ou avaient des parents déjà dans la profession.
- Seul un a suivi des formations complémentaires. Ils n'ont donc dans la majorité pas pu se familiariser avec le registre d'élevage.

Il faut noter que les 4 éleveurs n'ayant pas de registre sont tous adhérents au GDS, alors que l'adhésion à cet organisme suppose d'emblée le respect de cette règle.

### **3.2.2.3) Présentation au vétérinaire, renseignement des actes, conservation des ordonnances :**

Nous avons vu plus haut que seuls 44 % des interrogés présentent systématiquement leur cahier sanitaire au vétérinaire, et 2 % parfois. Parmi ceux qui présentent systématiquement leur cahier sanitaire au vétérinaire, 73 % voient ce dernier le remplir, 20 % le remplissent pour lui et il signe, et 7 % ne le remplissent pas. Les deux éleveurs qui présentent parfois leur registre d'élevage au praticien notent systématiquement ses actes, même si il ne lui a pas été présenté lors de sa venue. Parmi les éleveurs qui ne présentent pas leur registre d'élevage à leur vétérinaire, soit 52 %, 46 % remplissent systématiquement les actes réalisés par ce dernier, 4 % parfois, et 39 % ne les consignent jamais. Les 11 % restants représentent les 4 éleveurs n'ayant pas de registre, et un éleveur qui en possède un, mais dont les animaux ne sont jamais malades : il ne fait donc pas appel au vétérinaire. On constate donc au final que, sur l'ensemble des éleveurs possédant un cahier sanitaire, ce dernier n'est pas rempli dans 25 % des cas lors d'un acte réalisé par le vétérinaire, ce qui est important.

Il est intéressant de procéder à la même étude lors d'un acte réalisé par l'éleveur lui-même, dans le cadre d'une prescription vétérinaire ou lors d'automédication. En effet, il a été constaté que, sur les 78 éleveurs ayant été soumis à la question, seuls 80 % remplissent systématiquement le registre d'élevage lorsqu'ils réalisent un acte médical sur leurs animaux, et 18 % ne le consignent jamais. Parmi ceux qui ont un registre d'élevage, 14 % ne le remplissent jamais lorsqu'ils réalisent un acte vétérinaire sur leurs animaux, et 5 % ne le consignent que parfois. Au final, seuls 81 % des éleveurs possédant un registre d'élevage le remplissent de façon systématique lorsqu'ils réalisent un acte sur leurs animaux. Plus préoccupant, dans 11 % des cas, le registre n'est rempli ni par le vétérinaire, ni par l'éleveur et, si on prend en compte les élevages où il n'y a pas de registre d'élevage, les informations concernant les soins aux animaux font défaut dans plus de quinze pour cent des élevages. Nous pouvons donc conclure que l'outil que représente le cahier sanitaire est sous-utilisé, et que certains éleveurs n'en ont peut-être pas saisi toute la portée. Etant donné son caractère obligatoire, il est évident qu'une telle situation est difficilement admissible.

Enfin, en ce qui concerne la conservation des ordonnances, il faut noter que 3 des quatre éleveurs ne possédant pas de registre respectent la durée de 5 ans minimum, le quatrième ne faisant jamais appel au vétérinaire car ses animaux ne sont jamais malades. Les deux éleveurs qui ne respectent pas la durée de conservation des ordonnances possèdent un cahier sanitaire, mais ils ne le présentent jamais au vétérinaire, et seul un d'entre eux le remplit parfois pour ce dernier, mais aucun des deux n'y consigne ses actes.

### **3.2.3) Aspects relatifs à la prescription antibiotique :**

#### **3.2.3.1) Demande de conseil au vétérinaire :**

Nous avons vu plus haut que 80 % des éleveurs ne demandent que parfois conseil à leur vétérinaire lorsqu'ils viennent chercher un antibiotique chez lui. En réalité, ce sont des exploitants qui utilisent les mêmes produits pour des maladies qui affectent régulièrement leur cheptel. Ils ne solliciteront un conseil vétérinaire qu'en cas d'échec de la molécule qu'ils ont l'habitude d'employer, et qui est d'ailleurs très souvent celle que leur vétérinaire leur a conseillée la première fois qu'ils ont été confrontés à cette maladie.

### **3.2.3.2) Estimation du poids :**

Un des premiers comportements à risque vis-à-vis des antibiotiques est de ne pas évaluer le poids des animaux, et par là de ne pas donner la dose suffisante, ou au contraire de surdoser. Nous avons vu dans les résultats que 88 % des éleveurs estiment toujours le poids de leurs animaux avant de leur administrer un antibiotique, et que 84 % le font exclusivement par observation de leurs animaux. Même s'ils réalisent en règle générale de bonnes estimations, celles-ci ne sont néanmoins que des approximations, et parfois un écart de quelques dizaines de kilogrammes peut être à l'origine d'un sous-dosage, qui peut être par la suite responsable de la sélection d'une souche résistante chez l'espèce bactérienne que le traitement devait combattre. Il est à noter que nombre de vétérinaires procèdent de la même façon pour déterminer la posologie de leurs traitements en médecine bovine. Néanmoins, il faut préciser que les divers moyens proposés dans mon questionnaire ne sont pas toujours aisément disponibles, notamment la balance. Enfin, les éleveurs allaitants sont ceux qui surveillent le plus régulièrement la croissance de leurs jeunes, les éleveurs laitiers ne le faisant souvent que pour déterminer la date d'insémination de première de leurs génisses.

La question annexe concernant la démonstration de la réalisation des actes médicaux par les vétérinaires met en évidence le souci de la profession de conserver le monopole de certains gestes techniques, comme les injections par voie intraveineuse. Néanmoins, il ne me semble pas inutile de rappeler les modalités de réalisation d'une injection sous-cutanée ou intramusculaire, la voie d'injection étant primordiale dans la diffusion d'un antibiotique dans l'organisme.

### **3.2.3.3) Etude des comportements à risque :**

Nous avons vu plus haut que la durée d'administration des antibiotiques est diminuée dans 46 % des élevages. Il s'agit en général de cas où les éleveurs ne souhaitent pas entamer un nouveau flacon pour administrer un faible volume d'antibiotiques, et donc diminuent la dose de la dernière injection.

La fréquence d'administration d'un antibiotique est rarement modifiée, de par le fait qu'il est rare que les traitements exigent une administration deux fois par jour ou plus, et de par l'utilisation dans les exploitations où les animaux ne sont pas faciles à contenir (allaitants notamment) de produits à longue action.

### **3.2.3.4) Critère d'arrêt du traitement antibiotique :**

80 % des éleveurs interrogés ont déclaré suivre la durée d'administration du traitement antibiotique prescrite par le vétérinaire. Or, lors de l'évocation de la problématique du respect de la durée du traitement antibiotique en général, nous avons vu que celle-ci est modifiée en réalité dans 44 % des élevages interrogés. Nous pouvons alors nous interroger sur la validité du pourcentage obtenu pour ce critère d'arrêt du traitement antibiotique. De plus, 6 % des éleveurs ont indiqué ne pas suivre la durée d'administration d'un antibiotique lors des traitements antibactériens qu'ils entreprennent seuls. Ceci peut être corrélé au fait que de nombreux éleveurs cessent le traitement dès que l'animal malade présente une amélioration ou leur semble guéri. Il semble qu'ils portent plus d'attention à la durée du traitement lorsque celle-ci est indiquée par le vétérinaire, car le critère économique entre plus en compte. En effet, ils veulent peut-être moins risquer une rechute car les dépenses engagées pour l'animal malade ont déjà été importantes. Il est important de préciser que de nombreux éleveurs interrogés sont conscients du risque de rechute représenté par la réduction du temps de contact



entre l'antibiotique et la bactérie responsable de l'infection. Néanmoins, le risque de sélection de micro-organismes résistants n'a pas été abordé.

#### 3.2.4) Niveau sanitaire :

##### **3.2.4.1) Entérites néo-natales :**

Le calcul du  $\chi^2$  (paragraphe 2.8.1.1) a démontré que la différence observée entre les élevages mettant en place une ou plusieurs mesure(s) préventive(s) et ceux où aucune n'est mise en œuvre n'est pas significative. Nous ne pouvons donc pas conclure sur l'effet bénéfique des mesures préventives de l'entérite néo-natale. Néanmoins, l'ensemble des éleveurs ayant mis en place de telles mesures ont indiqué avoir observé une nette diminution des cas d'entérites néo-natales sur leurs veaux.

A noter que certains élevages, à effectif sensible important, ont un niveau sanitaire assez moyen avec des pourcentages compris entre 40 et 50 % de cas.

##### **3.2.4.2) Pathologie respiratoire :**

Le calcul du  $\chi^2$  (paragraphe 2.8.1.2) a montré que la différence observée entre les élevages mettant en place une ou plusieurs mesure(s) préventive(s) et ceux où aucune n'est mise en œuvre est significative. Or le pourcentage de cas de maladies respiratoires est supérieur dans les élevages où les exploitants mettent en œuvre ces mesures prophylactiques. Il peut paraître aberrant que le pourcentage d'élevages touchés soit plus élevé parmi ceux qui mettent en place au moins une mesure préventive vis-à-vis des entités pathologiques respiratoires, et faux d'interpréter que les moyens mis en œuvre sont inutiles. Il faut en réalité considérer le contexte de la mise en place de ces mesures, qui suit en général une ou plusieurs années de niveau sanitaire dégradé, souvent lié à des paramètres d'ambiance ou de mesures d'hygiène défailtantes. En outre, comme pour les entérites néo-natales, les éleveurs mettant en place de telles mesures ont indiqué une nette baisse des cas, et de la gravité des infections respiratoires.

##### **3.2.4.3) Mammites :**

La gestion des mammites n'est pas la même en élevage laitier et en élevage allaitant : les éleveurs laitiers, dont le lait est collecté par les laiteries, sont directement touchés par les mammites, qui augmentent les taux cellulaires, ce qui influe négativement sur le prix du lait. Ils mettent donc tout en œuvre pour limiter l'incidence des infections de la mamelle. Le lait des vaches allaitantes est destiné à leur veau, et les éleveurs ne suivent donc pas les infections de la mamelle, le seul préjudice étant le tarissement du trayon infecté chroniquement et non soigné, sauf si elles sont sévères comme dans le cas des mammites colibacillaires.

Considérant le taux d'incidence de mammites chez les éleveurs ayant mis en place une mesure préventive vis-à-vis des mammites, on peut s'interroger sur l'efficacité de celles-ci, d'autant qu'aucun d'entre eux n'a émis de réelle satisfaction concernant la diminution de l'incidence des infections mammaires.

##### **3.2.4.4) Omphalites :**

Dans l'ensemble des élevages touchés par des omphalites, on compte moins de 10% de cas sur l'ensemble de l'effectif sensible. Ceci s'explique par le fait que les omphalites ne soient pas aussi contagieuses que les entérites néonatales ou les infections respiratoires, et que

de nombreux élevages appliquent des mesures préventives qui visent à réduire le nombre de cas.

Le calcul du  $\chi^2$  (paragraphe 2.8.1.4) a mis en évidence que la différence de pourcentages de cas observée dans les élevages qui mettent en œuvre des mesures prophylactiques des omphalites et ceux qui n'y ont pas recours n'est pas significative. Nous ne pouvons donc pas juger de l'effet bénéfique de l'utilisation des mesures prophylactiques.

#### **3.2.4.5) Pathologie podale :**

La valeur du  $\chi^2$  obtenu (paragraphe 2.8.1.5) a permis de montrer que la différence de pourcentage observée entre les élevages qui mettent en place des mesures préventives et ceux qui n'y ont pas recours n'est pas significative. Là encore, on peut imaginer que les mesures prophylactiques n'ont été mises en place qu'à la suite d'un épisode d'infections.

#### **3.2.4.6) Conclusion :**

Nous pouvons donc conclure ici sur la difficulté d'évaluer le bénéfice que représente l'utilisation de mesures prophylactiques vis-à-vis des cinq entités pathologiques majeures : en effet, il faudrait pour cela prendre en compte les divers paramètres qui influent sur l'apparition et la diffusion d'une maladie, comme l'ambiance du bâtiment et les mesures d'hygiène mises en place par l'éleveur. Pour juger de l'intérêt des diverses méthodes de préventions, des tests statistiques devraient être réalisés à partir de résultats obtenus dans un même élevage, sur plusieurs saisons de vêlage, avant et après la mise en place de ces mesures, sans aucun autre changement.

3.2.5) Comparaison des familles antibiotiques utilisées en élevage et de celles préconisées par affection, pertinence des combinaisons de traitement :

#### **3.2.5.2.1) Entérites néo-natales :**

Nous avons vu plus haut que les familles antibiotiques préconisées lors de diarrhées sur les veaux nouveaux-nés sont les aminosides, les polypeptides et les quinolones. En particulier, la colistine est particulièrement recommandée, associée à la gentamicine ou à une quinolone pour prévenir une septicémie.

Les éleveurs interrogés font majoritairement appel aux pénicillines et à la colistine, les aminosides et les fluoroquinolones représentant une part beaucoup plus faible. Ceci peut éventuellement s'expliquer par le coût plus faible des spécialités contenant de la pénicilline. Enfin, les sulfamides sont la troisième famille la plus utilisée : nous pouvons corrélérer cela à leur préconisation lors de cas de diarrhées dans des élevages infectés par de la cryptosporidiose. L'utilisation en première intention de fluoroquinolones dans plusieurs élevages, peut être considérée comme un comportement à risque non quantifiable de la sélection d'antibiorésistances.

Si nous étudions de plus près les associations de plusieurs spécialités antibiotiques réalisées par les éleveurs, nous pouvons nous rendre compte de certaines erreurs : en effet, nous pouvons compter 5 combinaisons de traitement qui associent deux spécialités antibiotiques dont l'association est déconseillée car les molécules qu'elles contiennent sont antagonistes: 3 éleveurs associent la colistine à un aminoside, un la colistine et la cefquinome,

et une pénicilline et une tétracycline. Dans ce cas, la multiplication des spécialités n'apporte au final rien au traitement, voire est néfaste en cas d'antagonisme.

Si l'on considère les combinaisons de traitements où aucune erreur d'association d'antibiotiques n'est réalisée, on constate que l'ensemble des associations mises en œuvre par les éleveurs (souvent d'une spécialité administrée par voie orale et une par voie générale) permet un élargissement du spectre d'activité. On peut citer en particulier l'association d'une pénicilline et d'un polypeptide, souvent rencontrée, au spectre dirigé respectivement contre les bactéries Gram + et Gram -. Enfin, comme nous l'avons vu dans la partie 2, l'association de plusieurs spécialités antibiotiques peut conduire à une redondance dans les familles utilisées : en effet, 4 combinaisons associent 2 spécialités contenant toutes les deux de la colistine, tandis que 7 en associent deux contenant une pénicilline.

Concernant la pertinence des traitements entrepris, nous pouvons là encore émettre quelques réserves : tout d'abord, nous constatons que seuls 68 % des exploitants interrogés mettent en place une thérapeutique liquidienne. Pourtant, c'est la réhydratation qui est l'élément fondamental du traitement d'une diarrhée : en effet, on considère qu'il faudrait apporter 8 litres de réhydratant en première intervention à un veau pour le réhydrater de façon vraiment efficace. De la même façon, seule une trentaine d'éleveurs met en place une diète, pourtant essentielle lors d'entérite néo-natale. Ceci peut s'expliquer par le fait que la suppression de l'alimentation lactée est difficilement réalisable en troupeau allaitant, où les veaux têtent leur mère, tandis qu'en élevage laitier les veaux sont séparés de leur mère dès leur naissance, et nourris au seau, ce qui permet de mieux gérer leur prise alimentaire. Au final, seul un quart des éleveurs interrogés associent une diète à l'administration d'un réhydratant, le plus souvent oral, avec ou sans antibiotiques.

Enfin, nous avons vu que 87 % des exploitants qui mettent en place un traitement de première intention estiment que celui-ci a été un échec au bout de 48 heures au maximum. Si plus des trois quarts appellent le vétérinaire en seconde intention, on constate que certains éleveurs font une différence dans leur attitude en fonction du sexe du veau malade : ils appellent le vétérinaire si c'est une femelle, et prolongent le traitement déjà en place si c'est un mâle. Ceci soulève le problème du coût des soins par rapport au prix de vente de l'animal. En effet, la visite du praticien revient souvent plus cher à l'éleveur laitier pour un mâle de moins de huit jours que le prix qu'il peut compter en obtenir par le marchand de bestiaux. Ceci se retrouve dans le fait que certains éleveurs indiquent arrêter tout traitement en cas d'échec du premier.

### **3.2.5.2.2) Maladies respiratoires :**

Les familles antibiotiques préconisées en cas d'infection respiratoire sont globalement les mêmes pour traiter les bronchopneumonies infectieuses enzootiques, les surinfections lors d'infection par le virus respiratoire syncytial, et les pasteurelloses : pénicillines du groupe A, tétracyclines et phénicolés avec le florfénicol. Dans les mycoplasmoses, il est conseillé d'utiliser des antibiotiques de la famille des macrolides ou des quinolones.

Comme préconisé, les phénicolés (avec le florfénicol) sont la famille antibiotique à laquelle les exploitants ont le plus recours en cas de maladie respiratoire dans leur troupeau. Les aminosides sont la deuxième famille la plus citée, étant préconisée lors de BPIE. Enfin, on constate que les tétracyclines sont, bien que conseillées, assez peu utilisées par les éleveurs de notre échantillon.

Si nous étudions plus particulièrement les combinaisons de traitement associant plusieurs spécialités antibiotiques, nous constatons que l'une des associations citées est déconseillée : en effet, le florfénicol est à éviter en association avec une pénicilline ou un aminoside. Les deux autres associations sont au contraire conseillées : la première est synergique (macrolide + tétracycline), la seconde est additive (macrolides et apparentés + aminosides).

Nous avons vu plus haut que l'utilisation d'antibiotiques en cas de maladie respiratoire est utile pour combattre la cause de l'infection si c'est une bactérie, ou pour prévenir les surinfections, notamment pasteurelliques, si c'est un virus. Dans notre cas, 77 % des éleveurs mettant en place un traitement de première intention lors de maladie respiratoire utilisent un antibiotique, associé à un anti-inflammatoire dans 49 % des cas. L'administration d'un anti-inflammatoire est utile pour limiter la réaction inflammatoire de l'organisme, qui est à l'origine des troubles généraux observés.

Enfin, près de 40 % des éleveurs concernés attendent 72 heures ou plus pour estimer que leur traitement de première intention a été un échec. Ceci n'est pas étonnant, certains traitements étant constitués de plusieurs injections, à plusieurs heures d'intervalle. 85 % des éleveurs concernés font appel au vétérinaire en seconde intention. Ici, on peut remarquer qu'aucune différence n'est faite selon le sexe des animaux, les problèmes respiratoires étant souvent rencontrés en élevage allaitant, et particulièrement sur les broutards.

### **3.2.5.2.3) Mammites :**

Les mammites peuvent être dues à des bactéries Gram + ou Gram -. C'est pourquoi l'antibiotique à utiliser en première intention doit être à large spectre, et, comme nous l'avons vu plus haut, liposoluble. L'association d'une antibiothérapie par voie générale et intramammaire doit être privilégiée. Les résultats obtenus auprès des éleveurs interrogés démontre que seuls 12 % de ceux qui mettent en place un traitement de première intention en cas de mammites associent systématiquement une spécialité intramammaire contenant un antibiotique à une formulation antibiotique injectable. En injection, les macrolides, les tétracyclines, le florfénicol, les fluoroquinolones et l'amoxicilline sont conseillés. Dans notre cas, les pénicillines sont les plus citées (4 spécialités) avec l'ampicilline et la benzylopénicilline, devant la tylosine, la dihydrostreptomycine et la colistine (2 spécialités) et la cefquinome (1 spécialité). On constate donc que les molécules utilisées par injection par les éleveurs de notre échantillon ne sont pas celles conseillées dans la littérature. Néanmoins, le traitement d'une infection bactérienne doit s'adapter non pas à la bibliographie, mais à la situation réelle observée en élevage.

Les formulations intramammaires utilisées par les éleveurs sont dirigées autant vers les bactéries Gram + que Gram -. Nous constatons néanmoins que plus de la moitié des traitements intramammaire sont constitué par l'association, dans une formulation unique, d'une tétracycline, un polypeptide et un aminoside, associés à un anti-inflammatoire. A noter que l'association de la colistine et d'un aminoside est en général déconseillée.

Lorsque deux spécialités antibiotiques sont associées dans un même traitement, il s'agit d'une formulation à administrer par voie intramammaire, et d'une par voie générale. Nous constatons que certaines associations sont déconseillées : la colistine en local et la cefquinome par voie systémique, la tétracycline du MASTIJET et une pénicilline.

72 % des éleveurs mettant en place un traitement de première intention estiment qu'il a été un échec seulement au bout de 72 heures : ceci est dû au fait que les traitements intramammaires sont en majorité constitués de seringues devant être appliquées matin et soir pendant deux ou trois jours. On constate que 57 % des éleveurs concernés n'appellent pas le vétérinaire en seconde intention : près du tiers prolongent le traitement malgré son inefficacité, et 21 % changent de traitement. Les principaux changements opérés sont l'ajout d'une spécialité antibiotique par voie injectable, avec le maintien du traitement intramammaire en cours. On remarque que le changement de traitement s'accompagne du changement de famille antibiotique.

#### **3.2.5.2.4) Omphalites :**

En cas d'omphalite, les antibiotiques préconisés sont les bêta-lactamines associées aux céphalosporines, les aminosides, les tétracyclines, le florfénicol ou les fluoroquinolones. En outre, le traitement doit être administré par voie systémique, et de longue durée.

Sur le terrain, on constate une large prédominance des pénicillines et des aminosides, loin devant les autres familles citées. Ces antibiotiques sont les mêmes que ceux conseillés dans la littérature. Il faut néanmoins noter que certains éleveurs ont indiqué réaliser des injections directement dans le nombril, ce qui est déconseillé.

Deux combinaisons de traitement citées associent des familles antibiotiques dont la réunion est déconseillée : une pénicilline et une tétracycline, la colistine et un aminoside.

Lorsque les formulations utilisées associent des antibiotiques dont la combinaison n'est pas déconseillée, on constate que celle-ci élargit le spectre d'activité : une pénicilline et un aminoside, avec ou sans une céphalosporine.

80 % des éleveurs mettant en place un traitement de première intention estiment que celui-ci a été un échec au bout de 72 heures ou plus. Ceci s'explique par le fait que le principal symptôme lors d'infection du nombril est la grosseur de celui-ci, qui met quelques jours à s'estomper sous traitement adéquat. Nous avons d'ailleurs vu plus haut que le traitement d'une omphalite implique un traitement par voie générale sur une longue période. Dès lors que l'échec est constaté, plus de 80 % des éleveurs concernés font appel au vétérinaire. Là encore, on observe une distinction dans les traitements en fonction du sexe du veau, sauf en élevage allaitant. Les mâles laitiers étant vendus à l'âge de 8 jours, certains éleveurs préfèrent prolonger le traitement jusqu'à leur vente au marchand de bestiaux, en espérant que le traitement qu'ils ont mis en place sera suffisant pour faire diminuer la tuméfaction du nombril, car les négociants n'achètent que des animaux sains.

#### **3.2.5.2.6) Maladies du pied :**

Le panaris interdigité doit être traité par administration d'antibiotiques par voie générale. De nombreuses molécules sont actives sur l'agent responsable, exceptés les aminosides et les fluoroquinolones

Les antibiotiques les plus utilisés par les éleveurs lors de maladie du pied sont les tétracyclines, les aminosides et les céphalosporines. Il faut noter que certains éleveurs ne font pas la différence entre le fourchet et le panaris interdigité, et traitent ces deux infections de la même façon. De plus, il faut noter l'utilisation des aminosides, qui sont inactifs sur le panaris.

Nous avons vu également que les modalités de traitement sont, dans certains élevages, différentes selon l'aspect du membre atteint. Dans 85 % des cas, les éleveurs ajoutent une formulation antibiotique. Tous les antibiotiques cités plus haut sont actifs contre le fourchet et le panaris interdigité, principales infections du pied rencontrées en élevage bovin. Il est à préciser néanmoins que beaucoup d'éleveurs confondent les deux maladies, et les traitent avec les mêmes molécules.

81 % des éleveurs mettant en place un traitement de première intention estiment qu'il y a échec au bout de plus de 72 heures. Ceci rejoint la remarque faite au sujet des omphalites, et le délai pour que la tuméfaction du membre et la boîterie qui l'accompagne disparaisse. En parallèle, 77 % des éleveurs concernés appellent le vétérinaire en seconde intention, notamment pour qu'ils lèvent le pied avec lui, et le pare.

### **Conclusion :**

Pour conclure, malgré de probables biais involontaires de recrutement, nous pouvons dresser un portrait de la population agricole interrogée, et mettre en évidence certains faits préoccupants. Tout d'abord, les élevages rencontrés sont en majorité gérés par un ou deux exploitants, souvent un couple, la femme pouvant être associée ou uniquement conjointe collaboratrice. Plus d'un tiers des éleveurs ne possèdent pas de diplôme en rapport avec leur activité professionnelle, et la très grande majorité ont repris l'exploitation de leurs parents. Le rapport au vétérinaire est un rapport de confiance, la quasi-totalité des éleveurs ayant choisi comme vétérinaire sanitaire le vétérinaire qu'ils appellent en cas de maladie sur l'un de leurs animaux, et nombreux sont ceux qui n'hésitent pas à lui demander conseil.

Néanmoins, notre étude a mis en évidence certains éléments qui, dans le contexte actuel, peuvent se révéler préoccupants : en effet, le cahier sanitaire, véritable garant de la traçabilité des soins donnés aux animaux, n'est pas rempli dans 15 % des élevages : il apparaît clairement que certains éleveurs n'ont pas été suffisamment bien informés de l'intérêt d'un tel registre, et surtout de son caractère obligatoire. De même, lors de l'étude des comportements à risque vis-à-vis des antibiotiques, nous avons pu mettre en évidence que 53 % des éleveurs interrogés indiquent avoir au moins une pratique à risque dans celles que nous avons énumérées. En parallèle, certaines pratiques à risque non quantifiables comme l'utilisation de molécules de première génération en première intention ou l'association de molécules antibiotiques non synergiques ont été citées par les éleveurs au cours de l'étude des traitements de première intention. A noter que certains exploitants mettent en place des mesures préventives vaccinales ou chimiques, qui participent à la limitation de la consommation d'antibiotiques.

Enfin, la précision relative réelle que nous avons calculée nous garantit des résultats précis.

# CONCLUSION

L'introduction des antibiotiques, au cours des années 50, a profondément bouleversé l'élevage, avec la possibilité de traiter des infections bactériennes qui auparavant entraînaient de lourdes pertes de production. L'utilisation de ces molécules a permis le développement des exploitations et la naissance de l'élevage tel que nous le connaissons aujourd'hui. Depuis leur introduction, l'arsenal thérapeutique disponible s'est considérablement restreint, avec la mise en place d'une réglementation toujours plus stricte, visant à protéger le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale. Tout médicament vétérinaire est soumis à ces mêmes lois : néanmoins, le risque de sélection de bactéries résistantes sous l'influence d'une pression anti-infectieuse est à l'origine de compléments à la réglementation pour les spécialités antibiotiques, comme l'évaluation de l'aptitude naturelle à sélectionner des souches résistantes, évaluée lors de la réalisation du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché. La mise en évidence de l'implication de l'utilisation des antibiotiques dans la sélection de souches antibiorésistantes a conduit, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006, à l'interdiction de leur utilisation comme facteurs de croissance. A l'heure actuelle, ils ne sont autorisés en élevage que pour traiter ou prévenir une infection bactérienne, dans des situations bien précises.

Si le vétérinaire est le seul habilité à prescrire un médicament vétérinaire, la situation en élevage est particulière, car de nombreux éleveurs ont recours à l'automédication en première intention face à une maladie observée sur leurs animaux. Au cours de notre enquête, nous avons retrouvé que 94 % des éleveurs interrogés mettaient en place un traitement de première intention face à au moins une des dominantes pathologiques étudiées. L'automédication, lorsqu'elle est mal réalisée, est considérée comme une pratique à risque vis-à-vis de la sélection de résistances bactériennes, et l'élaboration de guides de bonnes pratiques à destination des éleveurs vise à la restreindre, sinon à la rendre plus sûre. De telles lignes directrices existent aussi pour aider les vétérinaires dans leur approche de la prescription, car ils ne sont plus seulement les garants de la Santé Animale, mais les garants de la Santé Publique, dès lors que l'administration d'un médicament peut avoir une conséquence, quelle qu'elle soit, sur la santé humaine.

En parallèle, divers pays d'Europe ont mis en place des réseaux de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des diverses espèces animales. Ces réseaux ont pour but de dresser un état des lieux de l'antibiorésistance, et d'en identifier de nouveaux mécanismes, de manière à guider le praticien dans son choix d'une antibiothérapie de première intention, souvent mise en œuvre en élevage. Ces réseaux sont aussi l'occasion d'évaluer le risque de transmission de résistances de l'animal à l'Homme. Même si le danger est réel, il semble à l'heure actuelle que l'utilisation irraisonnée des antibiotiques en médecine humaine est à l'origine des phénomènes d'antibiorésistance observés chez l'Homme, bien plus que l'utilisation de ces derniers en élevage. En effet, même si les molécules utilisées sont les mêmes, elles le sont dans des proportions quasi opposées. De plus, la consommation d'antibiotiques est plus importante, rapportée au poids vif et à la population concernée, que chez l'animal. C'est pourquoi des réseaux de surveillance existent également en médecine humaine pour suivre la consommation des antibiotiques et évaluer l'évolution de la résistance chez les bactéries pathogènes pour l'Homme.

Ces mesures, qui visent à limiter l'émergence de la résistance, sont largement complétées par l'existence de mesures préventives, visant à limiter l'utilisation des

antibiotiques en élevage par la prévention des infections bactériennes. En particulier, le respect des normes établies pour le bâtiment ou de certaines mesures sanitaires permet d'éviter la contamination des animaux, et donc le déclenchement d'épisodes d'infection. En parallèle, des mesures vaccinales ou chimiopréventives existent : 99 % des exploitants interrogés y ont recours face à au moins une des dominantes pathologiques étudiées. Nous n'avons pas étudié l'impact de la conduite d'élevage sur le niveau sanitaire des exploitations, mais la littérature développe largement l'implication de celle-ci dans le maintien de la santé des animaux. Ces mesures méritent donc d'être développées, et diffusées auprès des éleveurs, par le biais d'études visant à démontrer leur intérêt, notamment par des analyses bénéfice-risque, pour concrétiser en matière de coût le bénéfice de l'investissement par rapport aux pertes engendrées par la maladie. Ceci est d'autant plus important que la mise au point de nouvelles molécules antibiotiques prendra encore du temps, et qu'il faut donc préserver l'arsenal thérapeutique existant.

Notre étude a mis en évidence certains points sur lesquels les éleveurs bovins doivent être particulièrement sensibilisés : en effet, nous avons vu que 15 % d'entre eux ne remplissent pas leur cahier sanitaire, dont certains n'en possèdent même pas. De même, 53% d'entre eux avouent avoir au moins une des pratiques à risque quantifiables étudiées (non estimation du poids des animaux, non respect de la durée, de la posologie, de la fréquence d'administration d'un traitement antibiotique), sans compter ceux qui ont indiqué certaines pratiques à risque non quantifiables, comme l'utilisation de molécules de dernière génération en première intention. Parmi les pratiques à risque étudiées, c'est l'observance de la durée du traitement qui est la moins bien respectée, modifiée dans 43 % des élevages, devant l'estimation du poids (non systématique dans 12% des élevages), la posologie (modifiée dans 11% des élevages) et la fréquence d'administration (modifiée dans 8% des élevages). Dans le contexte actuel, il est impératif que ces comportements changent. Si une estimation approximative du poids peut être tolérée, elle doit rester systématique, de même que le respect de la durée, de la posologie et de la fréquence d'administration. C'est la mission des vétérinaires de sensibiliser les éleveurs aux divers risques qu'ils prennent en ne respectant pas la prescription : il est de notre devoir de leur expliquer qu'ils ne mettent pas seulement en danger la santé de l'animal traité, mais également la leur en tant qu'éleveur, et que consommateur.

Enfin, il est important de noter que nous n'avons étudié que les modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin. D'autres productions animales, et plus particulièrement l'élevage industriel, sont bien plus consommatrices d'antibiotiques. Nous pouvons citer à titre d'exemple l'élevage porcin, où l'administration d'antibiotiques à dose curative dans l'alimentation est systématique pour prévenir le développement des infections bactériennes.

Les tentatives d'harmonisation au niveau Européen, aussi bien des réseaux de surveillance de l'antibiorésistance que des modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage sont à encourager. Néanmoins, le commerce des denrées alimentaires entre pays n'est pas restreint à la Communauté Européenne, et les pratiques en usage dans certains pays exportateurs (utilisation des antibiotiques à usage phytosanitaire aux Etats-Unis, interdite en Europe par exemple) doivent nous inciter à envisager les dangers liés à la résistance bactérienne aux antibiotiques, et donc à harmoniser les modalités d'utilisation des antibiotiques et les méthodes de lutte contre la résistance, au niveau mondial.



# BIBLIOGRAPHIE

- (1) ACAR J., COURVALIN P. La fin de l'âge d'or des antibiotiques. *Point Vét*, 1999, **30** (198), 189-193.
- (2) ACAR J.F., BOUANCHAUD D.H., BUU-HOÏ A. Résistance bactérienne aux antibiotiques. *In : Bactériologie médicale*, 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Flammarion. 1989, 213-223.
- (3) AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE. *Site de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire* [en-ligne], [<http://www.anmv.afssa.fr>], consulté le 7 septembre 2006.
- (4) ARMANGE B. La gestion thérapeutique des résistances. *In : Antibiothérapie vétérinaire. Quel avenir ?* . : Virbac Editions, 1996, 39-49.
- (5) AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire). Marché 2005 France. Chiffres Clefs. *In: Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs. Site du Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs.* [en-ligne], dernière mise à jour 2 juin 2006. Paris (Fr) : SIMV [<http://www.simv.org/Chiffres/Chiffres2005.htm>] (consultée le 7 septembre 2006).
- (6) BAGER F. DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2000, **14**, 271-274.
- (7) BELLOT M., BOUVAREL I. Suppression des antibiotiques facteurs de croissance en aviculture : état des lieux et solutions alternatives. *Sciences et techniques avicoles*, 2000, **n°30**, 16-27.
- (8) BERGE A-C.B., EPPERSON W.B, PRITCHARD R.H. Assessing the effect of a single dose florfenicol treatment in feedlot cattle on the antimicrobial resistance patterns in faecal *Escherichia coli*. *Vet.Res.* 2005, **36**, 723-734.
- (9) CAPRIOLI A., BUSANI L., MARTEL J-L., HELMUTH R. Monitoring of antibiotics resistance in bacteria of animal origin : epidemiological and microbiological methodologies; *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2000, **14**, 295-301.
- (10) CAVALIE P. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France (1994-2004) 6<sup>ème</sup> édition. *In : Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé. Site de l'AFSSAPS.* [en-ligne], date de création 24 mai 2006, :AFSSAPS. [<http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rapmed05.pdf>] (consultée le 8 septembre 2006).
- (11) CHASLUS-DANCLA E. Mécanismes de résistance aux antibiotiques. *In : Journées Nationales GTV-INRA.* Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 133-137.
- (12) CHASLUS-DANCLA E. *Utilisation d'antibiotiques en élevage, résistance bactérienne et incidence en santé humaine.* Polycopié. Faculté de médecine de Tours, Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales. 2003, 41p.

- (13) CHAUVIN C., GICQUEL-BRUNEAU M., PERRIN-GUYOMARD A., HUMBERT F., SALVAT G., GUILLEMOT D. *et al.* Use of avilamycin for growth promotion and avilamycin-resistance among *Enterococcus faecium* from broilers in matched-control study in France. *Prev. Vet. Med.* 2005, **70**, 155-163.
- (14) CHOPRA I., HODGSON J, METCALF B., POSTE G. The search for Antimicrobial Agents Effective against Bacteria Resistant to Multiple Antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, **41** (3), 497-503.
- (15) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. In: EMEA, *European Medicines Agency website*, [on-line], 2002, : EMEA, [<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/ewp/062701en.pdf>] consultée le 13 septembre 2006. 8p.
- (16) CORPET D.E. Antibiotic resistant bacteria in human food. *Revue Méd. Vét.*, 1998, **149**, 819-822.
- (17) CORPET D.E. Antibiotiques en élevage et résistances bactériennes : vers une interdiction ? *Revue Méd. Vét.*, 1999, **150** (2), 165-170.
- (18) CORPET D.E. Mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les additifs alimentaires antibiotiques. *Revue Méd.Vét.*, 2000, **151** (2), 99-104.
- (19) CORREGE I. Les additifs antibiotiques en Suède et au Danemark. *Techni Porc*, 2000, **23** (4), 31-34.
- (20) CUVELIER J. Evolution réglementaire des spécialités antibiotiques. In : *Antibiothérapie vétérinaire. Quel avenir ?* . : Virbac Editions, 1996, 4-8.
- (21) DECANTE F. L'agriculture biologique, une alternative à l'antibiothérapie ? In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 167-174.
- (22) DESJOUIS G. Utilisation des antibiotiques dans les diarrhées infectieuses des bovins adultes. In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 87-90.
- (23) DROGOUL C., GERMAIN H. *Santé animale. Bovins, ovins, caprins*. :Educagri éditions, 1998, 346p.
- (24) ENRIQUEZ B. *Les antibiotiques en médecine vétérinaire. Pharmacie et Toxicologie expérimentales et cliniques : notions générales sur les antibiotiques, les antibiotiques antibactériens, les antibiotiques antifongiques*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pharmacie et Toxicologie. 2002, 157p.
- (25) ENRIQUEZ B. *Pharmacie vétérinaire réglementaire*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pharmacie et Toxicologie. 2002, 104p.

- (26) ENRIQUEZ B. *Sulfamides, quinolones, nitrofuranes et nitroimidazolés à propriétés antibactériennes*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pharmacie et Toxicologie. 2002, 70p.
- (27) ESPINASSE J. Antibiothérapie et antibioprévention chez les bovins. *Rec.Méd.Vét.*, 1983, **159** (6), 549-559.
- (28) EMEA. Antibiotics authorised for Therapy in Food Producing Animals in the UE. Annex I. *In: Antibiotic Resistance in the European Union Associated with Therapeutic use of Veterinary Medicines. Report and Qualitative Risk Assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products*. 1999, 15p.
- (29) EMEA. Surveillance Programmes in the UE regarding antimicrobial resistance in animal isolates. Annex II. *In: Antibiotic Resistance in the European Union Associated with Therapeutic use of Veterinary Medicines. Report and Qualitative Risk Assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products*. 1999, 6p.
- (30) FAROULT B. Antibiothérapie et mammites cliniques. *In : Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 121-125.
- (31) FAROULT B., ALNO JP. Réflexions pour de meilleures pratiques de l'antibiothérapie vétérinaire. *In : Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 163-164.
- (32) FEDESA. Antibiotics for animals. *A FEDESA perspective on Antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate*. 1999, 8p.
- (33) FOSTIER B., SOISSONS J., TILLIE M. *Pathologie et logement des bovins*. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : ITEB, 1985, 107p.
- (34) GASNIER R. L'antibiothérapie raisonnée face à la pratique. *In : LAFONT J-P., MARTEL J-L., CHASLUS-DANCLA E. et al. Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer*. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 243-246.
- (35) GROUPE DE TRAVAIL DE L'AFSSA. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. *In : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*. [en-ligne], Janvier 2006, [<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/35821-35822.pdf>] (consultée le 7 septembre 2006). 214p.
- (36) GUILLEMOT D., MAUGENDRE P., CHAUVIN C., SERMET C. Consommation des antibiotiques en France. *Bull. Epidémiol. Hebd. Numéro thématique « résistance aux antibiotiques »*, 2004, n°32-33, 144-147.
- (37) GUILLOT J-F, LAFONT J-P, CHASLUS-DANCLA E. Antibiothérapie en médecine vétérinaire et antibiorésistance en pathologie animale. *Rec. Méd. Vét.*, 1983, **159** (6), 581-590.
- (38) IFAH Europe (International Federation for Animal Health). Facts and Figures about the European Animal Health Industry. *In: Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs. Site du Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs*. [en-ligne],

Octobre 2005. Paris (Fr) : SIMV [<http://www.simv.org/Publications/FactsFigures-October2005.pdf>] (consultée le 7 septembre 2006).

(39) INFO SCIENCE. Spallanzani Lazzaro. In : *Info Science. Le quotidien en ligne*. [en ligne], juillet 1998. Paris (Fr) : Info Science, [<http://www.infoscience.fr/histoire/biograph/biograph.php3?Ref=67>] (consultée le 2 juin 2006).

(40) INSTITUT DE L'ELEVAGE. *Maladie des bovins*. 3<sup>ème</sup> éd. :2000, 540p.

(41) INRA. Conclusions of Responding the European Union Conference on « The Microbial Threat ». In: *European Union Conference "The Microbial Threat"*. "The Copenhagen Recommendation". Copenhague, 9-10 Septembre 1998. : INRA, 4p.

(42) JANSSENS M. The WVA/COMISA/IFAP guidelines for prudent use of antibiotics. In: *Proceedings de l'Office International des Epizooties*. Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 72-74.

(43) LAFONT J-P., MARTEL J-L., MAILLARD R. *et al.* Vade-Mecum thérapeutique. In : *Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer*. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 17-34.

(44) LAFONT J-P., MARTEL J-L., MAILLARD R. *et al.* Vade-mecum par affection. In : *Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer*. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 293-312.

(45) LAFONT J-P., MARTEL J-L., MAILLARD R. *et al.* Conférence de consensus 9mai 2002. Quelle antibiothérapie dans le traitement des infections respiratoires ?. In : *Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer*. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 255-257.

(46) LAFONT J-P., MARTEL J-L., MAILLARD R. *et al.* Conférence de consensus 9mai 2002. Quelle antibiothérapie lors de mammites chez les vaches ?. In : *Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer*. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 259-263.

(47) LAFONT J-P., MARTEL J-L., MAILLARD R. *et al.* Conférence de consensus 9mai 2002. Quelle antibiothérapie dans le traitement des infections digestives des veaux ?. In : *Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer*. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 265-267.

(48) LE BRUN C. Paracelse (1493-1541). In : MONCELON J. *D'Orient & D'Occident*. [en ligne], 1998 (modifiée le 6 juin 2006), [<http://jm.saliege.com/paracelse1.htm>] (consultée le 7 septembre 2006).

(49) LECLERCQ R. Antibiorésistance chez les bactéries pathogènes pour l'homme. In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 149-153.

(50) MACKINNON J.D. Summary report of working group II. The prudent use of antimicrobials in animals. In: *Proceedings de l'Office International des Epizooties*. *Ist*

*European scientific conference "Use of antimicrobials in animals and public health protection"*, Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 91-95.

(51) MAILLARD R. L'âge d'or des antibiotiques : la légende du siècle...passé. In : LAFONT J-P., MARTEL J-L., MAILLARD R. *et al. Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus.* Pfizer. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 37-46p.

(52) MAILLARD R. Les principales familles d'antibiotiques. *La dépêche technique*, 2002, **80 (Suppl)**, 3-9.

(53) MAILLARD R. Antibiothérapie respiratoire. *La Dépêche Technique*, **80 (Suppl)**, (2002), 15-18.

(54) MARIE J., MARTEL J-L., KOBISCH M., SANDERS P. RESAPATH : réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des bovins, des porcs et des volailles. *Epidemiol. et santé anim.*, 2001, **40**, 51-55.

(55) MARTEL J-L. Epidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez l'animal. *Epidemiol. et santé anim.*, 1996, **29**, 107-120.

(56) MARTEL J-L., VANDAELE E. Epidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez les bovins. *Point Vét.*, 1999, **30** (198), 195-202.

(57) MARTEL J-L. Importance de la résistance aux antibiotiques en pathologie animale et moyens de surveillance. In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 139-143.

(58) MARTEL J-L. Bactéries pathogènes chez les bovins et écologie microbienne. In : LAFONT J-P., MARTEL J-L., CHASLUS-DANCLA E. *et al. Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus.* Pfizer. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, 318p.

(59) MARTEL J-L. Critères de choix d'un antibiotique. In : *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de Santé Animale commercialisés en France*. 13<sup>ème</sup> éd., Paris : Les Editions du Point Vétérinaire, 2005, 101-113.

(60) MARTEL J-L., TARDY F., BRISABOIS A., LAILLER R., COUDERT M., CHASLUS-DANCLA E. The French antibiotic resistance monitoring programmes. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2000, **14**, 275-283.

(61) MILLEMANN Y. *Antibiotiques en élevage. Salmonelles et résistance*. Polycopié à destination du DEA « Infectiologie cellulaire et Moléculaire-Vaccinologie », Université François Rabelais, Tours. 2001, 31p.

(62) MILLEMANN Y. Antibiorésistances et prescription antibiotique. *La Dépêche Technique*, **80 (Suppl)**, (2002), 25-29.

(63) MEUNIER D., ACAR J-F., MARTEL J-L., KROEMER S., VALLE M. Seven years survey of susceptibility to marbofloxacin of bovine pathogenic strains from eight European countries. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2004, **24**, 70-80.

- (64) MEVIUS D.J. Summary report of Working Group 3 : Resistance monitoring and surveillance. In: Proceedings de l'Office International des Epizooties. *1st European scientific conference "Use of antimicrobials in animals and public health protection"* Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 122-135.
- (65) MOULIN G. Prise en compte des phénomènes d'antibiorésistance dans l'AMM. In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 145-147.
- (66) MOULIN G., DEHAUMONT P., GUILLEMER M-F, MOUROT D. Rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France. In : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, *Site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*. [en-ligne], Janvier 2004, :AFSSA-ANMV [<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/23289-23290.pdf>] (consultée le 7 septembre 2006).
- (67) MOULIN G., ROUX S. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2004. In : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, *Site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*. [en-ligne], Décembre 2005, :AFSSA, [<http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/34215-34216.pdf>] (consultée le 7 septembre 2006). 41p.
- (68) NAVETAT H., RIZET CL. Diarrhées néo-natales. Quand faut-il recourir à l'antibiothérapie ? In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 107-112.
- (69) NAVETAT H., RIZET CL., CONDORCET D., CABANAC S. Place de l'antibiothérapie dans le traitement des arthrites : présent et futur. In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 71-74.
- (70) PEYRET M. Mécanismes de résistance aux antibiotiques. In : FRENEY J., RENAUF., HANSEN W. *et al. Manuel de bactériologie clinique*. Vol. 1 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Elsevier, 1995, 413-430.
- (71) POL D. Biologie amusante. La naissance de la microbiologie. In : *Le site web de Didier Pol*. [en-ligne], 1998 (dernière mise à jour avril 2006). Montrouge (Fr). [<http://www.didier-pol.net/1MICROB.html>] (consultée le 2 juin 2006).
- (72) POL D. Biologie amusante. Nouvelle série inédite. La découverte des antibiotiques. In : *Le site web de Didier Pol*. [en-ligne], Mai 2004 (dernière mise à jour avril 2006). Montrouge (Fr). [<http://www.didier-pol.net/1antibio.htm>] (consultée le 2 juin 2006).
- (73) PUYT J-D. Bases bactériologiques de l'antibiothérapie. In : *Antibiothérapie vétérinaire. Quel avenir ?* . : Virbac Editions, 1996, 9-21.
- (74) RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU. Site de The European Antimicrobial Resistance Surveillance System, Mise à jour le 12 Mai 2006 [<http://www.rivm.nl/earss/>] (consulté le 8 septembre 2006).
- (75) ROCH N. Antibiothérapie et infections urinaires des bovins. In : *Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, : Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 77-85.

- (76) RÖSTEL B. The role of international trade in animals, animal products and feed in the spread of transferable antibiotic resistance and possible methods for control of the spread of infectious agent resistance factors. *In: Proceedings de l'Office International des Epizooties.* Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 99-114.
- (77) SANDERS P. Traitements thérapeutiques et antibiorésistance. *Point Vét.*, 1999, **30** (198), 203-210.
- (78) SANDERS P. Antibiorésistance: la responsabilité du praticien, de l'éleveur, du médecin. *In : Journées nationales G.T.V.* Tours, 26-28 Mai 2004, 23-29.
- (79) SANGLIER J-J. Des champignons et des hommes. La pénicilline. *In : Société Mycologique du Haut-Rhin.* [en-ligne], 2006, Illzach (Fr) : Société Mycologique du Haut-Rhin, [<http://www.myc-haut-rhin.com/dossiers2.htm>] (consultée le 2 juin 2006).
- (80) SCHELCHER F., CORBIERE F., FOUCRAS G. *et al.* Antibiothérapie : comment expliquer et gérer les échecs de traitement ? *In : Journées nationales G.T.V.* Tours, 26-28 Mai 2004, 53-57.
- (81) SCHWARZ S., CHASLUS-DANCLA E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet.Res.* 2001, **32**, 201-225.
- (82) SORUM H., SUNDE M. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Vet.Res.* [on-line]. 2001, **32**, 227-241.
- (83) STEGE H., BAGER F., JACOBSEN E., THOUGAARD A. VETSTAT- the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. *Preventive Veterinary Medicine.* [on-line]. 2003, **57**, 105-115.
- (84) THE FEDERATION OF VETERINARIANS OF EUROPE. Code of Good Veterinary Practice. *In: FVE Web site.* [on-line],: FVE. [<http://www.fve.org/papers/pdf/cert/leaflet/gvp.pdf>] (consultée le 8 Septembre 2006). 13p.
- (85) THE RESPONSIBLE USE OF MEDICINES IN AGRICULTURE ALLIANCE. RUMA Guidelines. Responsible use of antimicrobials in dairy and beef cattle production. RUMA Web site. [en-ligne], Juin 2000 (modifiée en Septembre 2005), :RUMA, [<http://www.ruma.org.uk>] (consultée le 8 septembre 2006).
- (86) TOMA B., DUFOUR B., SANAA M. *et al.* Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. 2<sup>ème</sup> éd. :AEEMA, 2001, 696p.
- (87) TOUTAIN P-L. Que faut-il savoir pour réaliser un usage prudent des antibiotiques ? *In : Journées nationales G.T.V.* Tours, 26-28 Mai 2004, 47-51.
- (88) TRYSTRAM D., VARON E., PEAN Y., GRUNDMANN H., GUTMANN L., JARLIER V. *et al.* Réseau européen de Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS): résultats 2002, place de la France. *Bull. Epidémiol. Hebd. Numéro thématique « résistance aux antibiotiques »*, 2004, n°32-33, 142-144.

- (89) VAN DEN BOGAARD A.E., STOBBERINGH E.E. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2000, **14**, 327-335.
- (90) WIERUP M. The control of microbial diseases in animals : alternative to the use of antibiotics. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2000, **14**, 315-319.
- (91) WITTE W. Ecological impact of antibiotic use in animals on different complex microflora : environment. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2000, **14**, 321-325.
- (92) WVA/COMISA/IFAP. *Prudent use of antibiotics: global basic principles*. 1999, 2p.



# ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux issus du rapport de l'ANMV (2003).....	163
Annexe 2 : Tableaux des figures (partie I : Bibliographie).....	165
Annexe 3 : Mécanismes de résistances aux principales familles antibiotiques employées en médecine vétérinaire.....	167
Annexe 4 : Lettre aux éleveurs.....	171
Annexe 5 : Questionnaire d'enquête.....	173
Annexe 6 : Tableaux des figures (partie II).....	179
Annexe 7 : Tableaux complémentaires.....	191
Annexe 8 : Tableaux des traitements préventifs et curatifs:.....	201



## Annexe 1 : Tableaux issus du rapport de l'ANMV (2003)

**Tableau 1** : Evolution du nombre de laboratoires participant, de spécialités et de présentations commerciales concernées par l'enquête de 1999 à 2003 (Rapport de l'ANMV sur la consommation d'antibiotiques en France pour l'année 2003)

Année	1999	2000	2001	2002	2003
Laboratoires	40	36	36	36	34
Médicaments	724	710	685	669	690
Présentations	1252	1212	1151	1166	1156

**Tableau 2** : Evolution des quantités vendues en tonnes de 1999 à 2003 selon l'espèce de destination :

Espèce de destination / Année	1999	2000	2001	2002	2003
Animaux consommables	1207	1282	1274	1196	1164
Animaux de compagnie	15	15	14	15	19
Les deux	96	91	93	85	78
Total	1318	1388	1381	1296	1261

**Tableau 3** : Evolution des quantités vendues en tonnes de 1999 à 2003 selon la voie d'administration :

Voie d'administration / Année	1999	2000	2001	2002	2003
Voie orale	1137	1205	1202	1125	1098
Voie parentérale	166	168	165	156	149
Voie intra mammaire	12	12	11	12	12
Voie externe	6	6	6	5	5
Total	1321	1391	1384	1298	1264

*Remarque : les tonnages obtenus par voie d'administration sont plus importants que les tonnages réellement vendus car certaines présentations peuvent être administrées selon plusieurs voies.*



## Annexe 2 : Tableaux des figures (partie I : Bibliographie)

**Figure 1 page 21:** distribution du marché mondial du médicament vétérinaire par espèce en 2004

Espèce animale	Pourcentage
Animaux de compagnie	40%
Bovins	27%
Ovins	5%
Porcins	16%
Volailles	11%
Total	100%

**Figure 2 page 22:** distribution du marché français du médicament vétérinaire par espèce en 2005 (AIEMV 2)

Espèce animale	Pourcentage (chiffres 2004)
Animaux de compagnie	41,46 % (37,84)
Ruminants	36,38 % (35,89)
Porcins	10,02% (11,02)
Volailles	8,37% (9,44)
Equins	3,70% (3,27)
Divers	0,06%
Total	100%

**Figure 3 page 22:** place des anti-infectieux dans le marché mondial du médicament vétérinaire en 2004 (AIEMV)

Classe thérapeutique	Pourcentage
Vaccins	23%
Anti-infectieux	16%
Anti-parasitaire	29%
Additif / Aliments médicamenteux	13%
Autres	20%
Total	100%

**Figure 4 page 23:** répartition des parts de marché du marché du médicament vétérinaire en France en 2005 par classes thérapeutiques

Classe thérapeutique	Pourcentage
Vaccins	18,77%
Anti-infectieux	18,13%
Anti-parasitaire	31,24%
Petfood	10,65%
Autres	21,20%
Total	100%

**Figure 5 page 25** : répartition des volumes vendus par famille antibiotique en 1997

Famille antibiotique	Tonnes de substance active	Pourcentage du total
Tétracyclines	2294	66
Macrolides	424	12
Pénicillines	322	9
Aminoglycosides	154	4
Sulfamides-Triméthoprim	75	2
Fluoroquinolones	43	1
Autres	182	5
Total	3494	99

## Annexe 3 : Mécanismes de résistances aux principales familles antibiotiques employées en médecine vétérinaire

Différents mécanismes de résistance aux principales familles antibiotiques employées en médecine vétérinaire : (81).

Famille antibiotique	Mécanisme(s) identifié(s)	Description	Bactéries concernées
Tétracyclines	Efflux actif par des transporteurs spécifiques	Echange d'un proton contre un complexe tétracycline-cation par des protéines transmembranaires	diverses Gram + et Gram -
	Efflux actif par des transporteurs non spécifiques		<i>Escherichia</i>
	Protection de la cible de l'antibiotique	Protection des ribosomes	diverses Gram + et Gram -
	Diminution de la perméabilité membranaire	Diminution de la synthèse de porines	<i>Escherichia coli</i>
	Modification mutationnelle de la cible de l'antibiotique	Mutation de l'ARNr 16 S	<i>Propionibacterium</i>
	Inactivation enzymatique	Modification chimique par une protéine en présence d'oxygène et de NADPH	<i>Bacteroides</i>
Macrolides	Modification chimique de la cible de l'antibiotique	Méthylation par des ARNr méthylases	Diverses Gram +, <i>Escherichia</i> , <i>Bacteroides</i>
	Modification mutationnelle de la cible de l'antibiotique	Mutation de l'ARNr 23 S	Mycobactéries
	Efflux actif par des transporteurs spécifiques	efflux system of the major facilitator superfamily	<i>Streptococcus</i> , Gram +
	Efflux actif par des protéines spécifiques	Couplage avec le transport d'une molécule d'ATP	<i>Staphylococcus</i>
		Couplage avec le transport spécifique d'OMP	<i>Pseudomonas</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i>
	Inactivation enzymatique	Hydrolyse par une esterase	Gram + et - <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus</i>
Modification chimique par une phosphotransferase			
Lincosamides	Modification	Méthylation par des ARNr	Diverses Gram +,

	chimique de la cible de l'antibiotique	méthylases	<i>Escherichia</i> , <i>Bacteroides</i>
	Inactivation enzymatique	Modification chimique par une nucléotidyltransférase	<i>Staphylococcus</i>
Streptogramines	Modification chimique de la cible de l'antibiotique	Méthylation par des ARNr méthylases	Diverses Gram +, <i>Escherichia</i> , <i>Bacteroides</i>
	Efflux actif par des transporteurs spécifiques	Interacion with a membrane-associated ABC-transporter	<i>Staphylococcus</i>
	Efflux actif par des protéines spécifiques	Couplage avec le transport d'une molécule d'ATP	<i>Staphylococcus</i>
	Inactivation enzymatique	Modification chimique par une acetyltransferase	<i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i>
Hydrolyse par une lactone hydrolase		<i>Staphylococcus</i>	
Bêta-lactamines	Remplacement de la cible de l'antibiotique	Remplacement par une protéine de moindre affinité à la pénicilline	<i>Staphylococcus</i>
	Diminution de la perméabilité membranaire	Diminution de l'expression, altération ou absence de porines	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Efflux actif par des transporteurs non spécifiques	Couplage avec le transport spécifique d'OMP	<i>Pseudomonas</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i>
	Inactivation enzymatique	Hydrolyse par des bêta-lactamases	Gram + et – aérobies et anaérobies
Aminoglycosides	Diminution de la perméabilité membranaire	Mutation du LPS ou changement de sa charge	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Efflux actif par des transporteurs non spécifiques		<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i>
	Modification mutationnelle de la cible de l'antibiotique	Mutation de l'ARN r 16 S ou dans le gène codant pour la protéine ribosomiale 12 S	Gram + ou -
	Inactivation enzymatique	Modification chimique par une acétyl-, adényl- ou une phosphotransferase	Gram + ou – ou bactéries aérobies
Sulfamides	Remplacement de la cible de l'antibiotique	Production d'une synthétase résistante de l'acide dihydroptéroïque	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pasteurellaceae</i>
Triméthoprime	Remplacement de la cible de l'antibiotique	Production d'une dihydrofolate réductase résistante	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Listeria</i>
Fluoroquinolones	Modification mutationnelle de la cible de l'antibiotique	Mutation dans les gènes codant pour une ADN gyrase et une topoisomérase	Gram + ou -



	Efflux actif par des transporteurs non spécifiques	Couplage avec le transport spécifique d'OMP	<i>Pseudomonas</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i>
	Diminution de la perméabilité membranaire	Feed-back négatif sur la production de porines	Gram -
Phénicolés	Efflux actif par des transporteurs spécifiques	Diminution de l'expression des protéines de membrane	<i>Photobacterium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i>
	Inactivation enzymatique	Modification chimique par une acétyltransférase	Gram + et – aérobies et anaérobies



## Annexe 4 : Lettre aux éleveurs

TRELAZE, le 17 novembre 2005

«EDE»  
«NOM»  
«ADRESSE»  
«CODE\_POSTAL» «COMMUNE»

Madame, Monsieur,

Actuellement en fin d'études vétérinaires, je prépare ma thèse sur le thème de l'utilisation des antibiotiques en élevage bovin. Pour mener à bien mon travail, je réalise une enquête auprès des éleveurs de votre département : c'est pourquoi je sollicite votre aide.

En effet, la collecte d'un certain nombre d'informations sous forme d'un questionnaire établi avec l'aide d'un de mes professeurs est indispensable à la réalisation de cette thèse. Aussi, je souhaiterais me rendre sur votre exploitation pour le remplir avec vous, et répondre ainsi aux questions que vous pourriez vous poser. Je tiens à préciser que les résultats de ce questionnaire individuel ne seront pas divulgués et resteront confidentiels, et que seuls seront précisés dans mon ouvrage les résultats globaux obtenus sur l'ensemble des élevages interrogés.

Je vous contacterai prochainement par téléphone, afin de vous exposer plus longuement mon projet et prévoir, si vous le voulez bien, d'une date de passage.

Je vous remercie d'avance de l'aide précieuse que vous m'apporterez et vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

CHATELLET Marie-Claude  
Etudiante à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort



## Annexe 5 : Questionnaire d'enquête

Nom :

N° d'exploitation :

Commune :

Activité principale :

### **I/ Mieux vous connaître...**

1) Avez-vous d'autres responsabilités dans des organismes agricoles ?

- Chambre d'agriculture
- CUMA
- GDS
- Autre : préciser
- Non

2) Quel diplôme possédez-vous ?

- BTSA
- BEPA
- Autre : préciser
- Aucun diplôme en rapport avec votre activité professionnelle

3) Depuis combien de temps travaillez-vous sur cette exploitation ?

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 20 ans
- Plus de 20 ans

4) Y a-t-il d'autres éleveurs de bovins dans votre entourage ?

- Oui :
  - Parents
  - Frère(s) ou sœur(s)
  - Enfant(s)
  - Autre
- Non

5) Suivez-vous ou avez-vous suivi des réunions d'information ou des formations dispensées par votre vétérinaire, un laboratoire, le GDS ?

- Oui
- Non

### **II/ Mieux connaître votre exploitation...**

1) Combien possédez-vous d'hectares de SAU ?

2) Nombre d'UTH :

3) Nombre de bovins total au jour de l'enquête :

Dont :

- Moins de 12 mois
- De 12 à 24 mois
- Plus de 24 mois

4) a) Production moyenne par vache :

b) Age moyen de vente des animaux engraisés :

5) Existe-t-il d'autres espèces animales élevées sur l'exploitation, ou un autre cheptel bovin ?

- Oui
- Non

- 6) Si oui, lesquelles ?
- Porcs
  - Volailles
  - Autre cheptel : préciser
  - Autre

### **III/ Quelques généralités :**

- 1) Avez-vous un vétérinaire traitant attitré ?
- Oui
  - non
- 2) Avez-vous un vétérinaire sanitaire ?
- oui
  - non
- 3) Est-ce votre vétérinaire traitant ?
- oui
  - non
- 4) Avez-vous un registre d'élevage ?
- oui
  - non
- 5) Si non, avez-vous un registre pour consigner les divers actes sur vos animaux ?
- oui
  - non
- 6) Qu'y consignez-vous ?
- animal
  - problème
  - acte réalisé
  - molécule utilisée
  - évaluation de l'efficacité
- 7) Présentez-vous votre registre d'élevage au vétérinaire lors de ses visites ?
- oui
  - non
- 8) le remplit-il au cours de ses interventions ?
- oui
  - non
- 9) Êtes-vous adhérent GDS ?
- oui
  - non

### **IV/ Concernant les antibiotiques :**

- 1) Sollicitez-vous un conseil vétérinaire lorsque vous allez chercher des antibiotiques chez lui ?
- Toujours
  - Parfois
  - Jamais
- 2) Estimez-vous le poids de vos animaux avant de leur administrer un antibiotique ?
- Toujours
  - Parfois
  - Jamais
- 2bis) Si oui, comment ?
- utilisation d'un ruban spécial
  - Pesée sur une balance
  - Estimation « à l'œil »

3) Votre vétérinaire vous montre-t-il comment administrer les divers antibiotiques qu'il vous prescrit ?

- Oui
- Non

4) Diriez-vous que, pour les antibiotiques, vous suivez la prescription quant à :

	Durée d'administration	Posologie	Fréquence d'administration
Suivi	Systématiquement Dans plus de 50% des cas Dans 20 à 50% des cas Dans moins de 20% des cas	Systématiquement Dans plus de 50% des cas Dans 20 à 50% des cas Dans moins de 20% des cas	Systématiquement Dans plus de 50% des cas Dans 20 à 50% des cas Dans moins de 20% des cas
Modification si <100%	Augmentation Diminution	Augmentation Diminution	Augmentation Diminution

5) En général, quel est votre critère d'arrêt d'un traitement antibiotique ?

- Amélioration clinique
- Guérison clinique
- Durée indiquée sur la notice ou par votre vétérinaire

6) Quelle est votre première attitude face à un veau malade ?

- Prise de température
- Appel du vétérinaire
- Mise en place d'un traitement antibiotique
- Mise en place d'un autre traitement
- Autre attitude

7) Quelle est votre première attitude face à une vache malade ?

- Prise de température
- Appel du vétérinaire
- Mise en place d'un traitement antibiotique
- Mise en place d'un autre traitement
- Autre attitude

**VI/ Attitude face à certaines maladies :**

1) Avez-vous été confronté aux pathologies suivantes depuis le début de la saison de vêlage/le début de la campagne ?

	Cas depuis le début de la saison	Nombre de cas	Nombre total d'animaux concernés
ENN	Oui Non		
Problème respiratoire	Oui Non		
Mammite	Oui Non		
Gros nombril	Oui Non		
Pathologie podale	Oui Non		

2) Merci de remplir le questionnaire en dernière page.

**VI/ Pratiques médicamenteuses préventives :**

1) Pratiquez-vous :

	Chimio-prévention			Métophylaxie		
	Réalisation	Molécule	animaux	Réalisation	molécule	animaux
ENN	Oui Non	Antibiotique Autre	Veaux Autre	Oui Non	Antibiotique Autre	Veaux Autre
Problème respiratoire	Oui Non	Antibiotique Autre	Veaux Génisses Adultes	Oui Non	Antibiotique Autre	Veaux Génisses Adultes
Mammite	Oui Non	Antibiotique Autre	Vache à mammite Autre	Oui Non	Antibiotique Autre	Vache à mammite Autre
Gros nombril	Oui Non	Antibiotique Autre	Veaux	Oui Non	Antibiotique Autre	Veaux
Pathologie podale	Oui Non	Antibiotique Autre	Veau Génisses adultes	Oui Non	Antibiotique autre	Veau Génisses adultes

Merci de m'avoir accordé du temps, votre aide me sera très précieuse.



	Traitement mis en place	Si antibiotique : molécule et voie	Temps à considérer avant échec	Action si échec	Action si changement de traitement
Entérite néo-natale	Antibiotique Anti-inflammatoire Autre	Molécule :  Voie : IM PO Autre	24 heures 24 à 48 heures 72 heures ou plus	Prolongation du traitement Changement du traitement Appel du vétérinaire Autre	Antibiotique : -Molécule -Fréquence -Posologie Anti-inflammatoire Autre
Problème respiratoire	Antibiotique Anti-inflammatoire Autre	Molécule :  Voie : IM PO Autre	24 heures 24 à 48 heures 72 heures ou plus	Prolongation du traitement Changement du traitement Appel du vétérinaire Autre	Antibiotique : -Molécule -Fréquence -Posologie Anti-inflammatoire Autre
Gros nombril	Antibiotique Anti-inflammatoire Autre	Molécule :  Voie : Locale IM PO autre	24 heures 24 à 48 heures 72 heures ou plus	Prolongation du traitement Changement du traitement Appel du vétérinaire Autre	Antibiotique : -Molécule -Fréquence -Posologie Anti-inflammatoire Autre
Mammites	Antibiotique Anti-inflammatoire Autre	Molécule :  Voie : Locale IM PO autre	24 heures 24 à 48 heures 72 heures ou plus	Prolongation du traitement Changement du traitement Appel du vétérinaire Autre	Antibiotique : -Molécule -Fréquence -Posologie Anti-inflammatoire Autre
Pathologie podale	Antibiotique Anti-inflammatoire Autre	Molécule :  Voie : Locale IM PO        autre	24 heures 24 à 48 heures 72 heures ou plus	Prolongation du traitement Changement du traitement Appel du vétérinaire Autre	Antibiotique : -Molécule -Fréquence -Posologie Anti-inflammatoire Autre



## Annexe 6 : Tableaux des figures (partie II)

**Figure 8 page 99:** répartition des élevages en fonction de leur structure administrative :

Structure	Nombre	Pourcentage
EARL	20	23%
GAEC	17	19%
Individuel	49	56%
SCEA	2	2%
Total	88	100%

**Figure 9 page 100:** répartition des exploitants dans les différents organismes où ils exercent des responsabilités :

Organisme	Nombre	Pourcentage
CADEIA	4	6%
CUMA	33	52%
GDS	11	17%
Divers	16	25%
Total	64	100%

**Figure 10 page 101 :** répartition des exploitants par niveau scolaire :

Niveau	Nombre	Pourcentage
Niveau 5	35	23%
Niveau 4	28	18%
Niveau 3	5	3%
Formation	5	3%
CETA	1	1%
Rien	53	34%
Non précisé	27	18%
Total	154	100%

**Figure 11 page 102:** répartition des durées d'exploitation par éleveur :

Durée d'exploitation	Nombre	Pourcentage
Moins de 5 ans	11	7%
Entre 5 et 20 ans	40	26%
Plus de 20 ans	103	67%
Total	154	100%

**Figure 12 page 103:** répartition des élevages en fonction des UTH :

UTH	Nombre	Pourcentage
1 UTH	45	51%
$1 < \text{UTH} \leq 2$	30	34%
$2 < \text{UTH} \leq 3$	12	14%
4,5 UTH	1	1%
Total	88	100%

**Figure 13 page 106** : répartition de la fréquence de demande de conseil au vétérinaire concernant un antibiotique :

Demande de conseil	% sur total
Toujours	14%
Parfois	80%
Jamais	7%
Total	100%

**Figure 14 page 106** : répartition de la fréquence d'estimation du poids des animaux avant l'administration d'un antibiotique:

Estimation du poids	Pourcentage
Toujours	88%
Parfois	10%
Jamais (sans objet)	2%
Total	100%

**Figure 15 page 107** : répartition des pratiques à risque concernant la durée d'administration des antibiotiques prescrits :

Suivi de la durée	Pourcentage
Respect	56%
Diminution	34%
Augmentation	8%
Oubli puis reprise	1%
Sans objet (animaux jamais malades)	1%

**Figure 16 page 108**: répartition des réponses concernant le respect de la posologie des antibiotiques prescrits :

Suivi de la posologie	Nombre d'élevages
Diminution dans moins de 50% des cas	5
Augmentation dans moins de 50 % des cas	5
Sans objet (animaux jamais malades)	1
Total	11

**Figure 17 page 108**: répartition du degré de respect de la fréquence d'administration lors de pratique à risque :

Suivi de la fréquence	Nombre
Diminution dans moins de 50 % des cas	6
Diminution dans plus de 80 % des cas	1
Sans objet (animaux jamais malades)	1
Total	8

**Figure 18 page 109:** répartition de l'attitude face aux modalités du traitement :

Suivi	Nombre
Respect	45
Non suivi d'un des critères	31
Non suivi de deux critères	9
Non suivi des trois critères	2
Sans objet (animaux jamais malades)	1
Total	88

**Figure 19 pages 110 :** croisement des réponses aux questions d'évaluation des quatre pratiques à risques:

Pratique à risque	Pourcentage
Respect	47%
Non suivi d'un critère	38%
Non suivi de deux critères	8%
Non suivi de trois critères	5%
Sans objet	2%
Total	100%

**Figure 20 page 111:** répartition des critères d'arrêt du traitement antibiotique :

Critère d'arrêt du traitement antibiotique	Nombre	Pourcentage
Durée indiquée par le vétérinaire ou sur la notice	65	74%
Durée indiquée par le vétérinaire sauf traitement entrepris seul	5	6%
Guérison clinique	15	17%
Amélioration clinique	1	1%
Sans objet (animaux jamais malades)	1	1%
Sans objet (antibiotiques jamais utilisés)	1	1%
Total	88	100%

**Figure 21 page 112:** répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage de cas d'entérite néo-natale observés :

Pourcentage de cas	Nombre	% sur total
Moins de 10 %	13	30%
Entre 10 et 20 %	17	39%
Entre 20 et 30 %	8	18%
Entre 30 et 40 %	1	2%
Entre 40 et 50 %	1	2%
Entre 50 et 60 %	3	7%
Tous les animaux sensibles	1	2%
Total	44	100%

**Figure 22 page 113:** répartitions des pourcentages de cas d'entérite néo-natale observés avec les effectifs sensibles :

Effectif	Pourcentages	Nombre
10 à 20 bêtes	Entre 10 et 20 %	2
	entre 50 et 60 %	2
20 à 30 bêtes	entre 0 et 10 %	2
	entre 10 et 20 %	2
	entre 20 et 30 %	2
	entre 30 et 40 %	1
	100%	1
30 à 40 bêtes	entre 0 et 10 %	2
	entre 10 et 20 %	5
	entre 20 et 30 %	4
	entre 50 et 60 %	1
40 à 50 bêtes	entre 0 et 10 %	3
	entre 10 et 20 %	2
50 à 60 bêtes	entre 0 et 10 %	2
	entre 10 et 20 %	4
60 à 70 bêtes	entre 0 et 10 %	1
70 à 80 bêtes	entre 0 et 10 %	1
	entre 10 et 20 %	2
	entre 40 et 50 %	1
80 à 90 bêtes	entre 0 et 10 %	2
	entre 20 et 30 %	1
120 bêtes	entre 20 et 30 %	1
Total		44

**Figure 23 page 113:** répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage de cas de pathologie respiratoire observés :

Pourcentage de cas	Nombre	% sur total
Moins de 10 %	12	41%
Entre 10 et 20 %	7	24%
Entre 20 et 30 %	2	7%
Entre 30 et 40 %	4	14%
Entre 50 et 60 %	2	7%
Entre 60 et 70 %	1	3%
Entre 90 et 100 %	1	3%
Total	29	100%

**Figure 24 page 114:** répartitions des pourcentages de cas de pathologie respiratoire observés avec les effectifs sensibles :

Effectif	Pourcentages	Nombre	% sur le total
Entre 20 et 30 bêtes	entre 0 et 10 %	1	3%
	entre 10 et 20 %	1	3%
Entre 30 et 40 bêtes	entre 0 et 10 %	3	10%
	entre 10 et 20 %	3	10%
	entre 30 et 40 %	1	3%
	entre 50 et 60 %	2	7%
	entre 90 et 100 %	1	3%
Entre 50 et 60 bêtes	entre 0 et 10 %	1	3%
	entre 10 et 20 %	1	3%
	entre 20 et 30 %	1	3%
	entre 30 et 40 %	1	3%
60 à 70 bêtes	entre 20 et 30 %	1	3%
80 à 90 bêtes	entre 0 et 10 %	3	10%
	entre 30 et 40 %	1	3%
100 à 110 bêtes	entre 30 et 40 %	1	3%
110 à 120 bêtes	entre 10 et 20 %	2	7%
120 à 130 bêtes	entre 0 et 10 %	1	3%
130 à 140 bêtes	entre 0 et 10 %	1	3%
150 à 160 bêtes	entre 0 et 10 %	1	3%
170 à 180 bêtes	entre 0 et 10 %	1	3%
220 à 230 bêtes	entre 0 et 10 %	1	3%
Total		29	100%

**Figure 25 page 114 :** répartition des élevages touchés en fonction du pourcentage total de mammites observé:

Pourcentage de cas	Nombre	Pourcentage
Moins de 10 %	16	31%
Entre 10 et 20 %	18	35%
Entre 20 et 30 %	9	17%
Entre 30 et 40 %	3	6%
Entre 40 et 50 %	2	4%
Entre 50 et 60 %	2	4%
Entre 60 et 70 %	2	4%
Total	52	100%

**Figure 26 page 115:** répartition des élevages en fonction du pourcentage total de vaches touchées par au moins une mammites:

Pourcentage de cas	Nombre	Pourcentage
Moins de 10 %	17	33%
Entre 10 et 20 %	21	40%
Entre 20 et 30 %	8	15%
Entre 30 et 40 %	4	8%
Entre 40 et 50 %	1	2%
Entre 50 et 60 %	1	2%
Total	52	1

**Figure 27 page 115:** répartitions des pourcentages de cas de mammites observés avec les effectifs sensibles :

Effectif	Pourcentage par vaches	Nombre
0 à 10 bêtes	10 à 20 %	1
10 à 20 bêtes	Moins de 10 %	2
	10 à 20 %	1
20 à 30 bêtes	Moins de 10 %	7
	10 à 20 %	6
	20 à 30 %	3
	30 à 40 %	3
30 à 40 bêtes	Moins de 10 %	5
	10 à 20 %	7
	20 à 30 %	1
	40 à 50 %	1
40 à 50 bêtes	Moins de 10 %	1
	10 à 20 %	3
	20 à 30 %	3
	30 à 40 %	1
50 à 60 bêtes	10 à 20 %	1
	20 à 30 %	1
60 à 70 bêtes	Moins de 10 %	2
	10 à 20 %	2
	50 à 60 %	1
Total		52

**Figure 28 page 116 :** répartition des pourcentages de récurrences par élevages :

Pourcentage de récurrences	Nombre	Pourcentage
Entre 10 et 20 %	2	13%
Entre 20 et 30 %	5	31%
Entre 30 et 40 %	8	50%
Entre 40 et 50 %	1	6%
Total	16	100%



**Figure 29 page 116:** répartition des élevages touchés en fonction du nombre de cas d'omphalites observés :

Pourcentage de cas	Nombre	Pourcentage
Moins de 10 %	22	73%
Entre 10 et 20 %	4	13%
Entre 20 et 30 %	3	10%
Entre 30 et 40%	1	3%
Total	30	100%

**Figure 30 page 116:** répartition des pourcentages de cas d'omphalites observés avec les effectifs sensibles :

Effectif	Pourcentage de cas	Nombre	Pourcentage
10 à 20 bêtes	Moins de 10 %	2	7%
20 à 30 bêtes	Moins de 10 %	3	10%
	10 à 20 %	1	3%
	20 à 30 %	1	3%
30 à 40 bêtes	Moins de 10 %	4	13%
	10 à 20 %	1	3%
40 à 50 bêtes	Moins de 10 %	3	10%
	10 à 20 %	2	7%
50 à 60 bêtes	Moins de 10 %	3	10%
	20 à 30 %	2	7%
	30 à 40 %	1	3%
60 à 70 bêtes	Moins de 10 %	1	3%
70 à 80 bêtes	Moins de 10 %	3	10%
80 à 90 bêtes	Moins de 10 %	1	3%
100 à 110 bêtes	Moins de 10 %	1	3%
120 à 130 bêtes	Moins de 10 %	1	3%
Total		30	100%

**Figure 31 page 117:** répartition des élevages en fonction du nombre de problèmes sanitaires qu'ils ont rencontré:

Nombre de problèmes sanitaires	Pourcentage d'élevages
Aucun problème sanitaire	9%
Un problème sanitaire	20%
Deux problèmes sanitaires	23%
Trois problèmes sanitaires	30%
Quatre problèmes sanitaires	15%
Cinq problèmes sanitaires	3%
Total	100%

**Figure 32 page 118** : ensemble des éléments de traitement cités en fonction du nombre d'élevages où ils sont utilisés :

Elément de traitement	Nombre d'élevages
Diète	29
AB seul	58
Association d'AB	32
AB et anti-inflammatoire	11
AB et anti-histaminique	3
AB et pansement intestinal	1
Réhydratant	66
Compléments alimentaires	12
Pansements intestinaux	4
Anti-inflammatoires	4
Elément de traitement	Nombre d'élevages
Ferments lactiques	2
Produits biologiques	2
Autre	4
Antiparasitaires	1

**Figure 33 page 119** : répartition des molécules contenues dans les formulations d'antibiotique seul :

Antibiotique seul	Nombre
Cefquinome	4
Ceftiofur	2
Colistine	9
Amoxicilline	1
Amoxicilline + acide clavulanique	20
Ampicilline	2
Pénicilline	1
Gentamycine	7
Marbofloxacin	5
Enrofloxacin	3
Danofloxacin	3
Oxytétracycline	1
Total	58

**Figure 34 page 119** : répartition des molécules contenues dans les formulations d'associations d'antibiotiques :

Molécules	Nombre
Ampicilline + Colistine	6
Amoxicilline + Colistine	1
Benzylpénicilline + DHS	3
Lincomycine + Spectinomycine	2
Triméthoprime + sulfaméthoxypyridazine	2
Colistine + Sulfaguanidine	13
Colistine + Sulfadimidine	1
Erythromycine + Colistine	2
Ampicilline + Sulfadiméthoxine	1
Sulfaguanidine + sulfadimidine	1
Total	32

**Figure 35 page 120** : Répartition des élevages en fonction du nombre d'éléments de traitement utilisés par les éleveurs en cas d'entérite néo-natale :

Nombre de produits utilisés	Nombre d'élevages
1	15
2	33
3	19
4	9
5	1
6	1
Total	78

**Figure 36 page 123**: Délai avant considération de l'échec du traitement de première intention en cas d'ENN :

Temps avant échec	Nombre d'élevages	Pourcentage
Pas d'automédication	11	13%
Moins de 24 heures	30	34%
24 à 48 heures	37	42%
72 heures ou plus	10	11%
Total	88	100%

**Figure 37 page 123** : Action entreprise en cas d'échec du traitement de première intention en cas d'ENN :

Action si échec	Nombre d'élevages	Pourcentage sur le total
Appel du vétérinaire	59	77%
Prolongation du traitement	2	3%
Appel ou prolongation	4	5%
Changement de traitement	10	13%
Autre attitude	2	3%
Total	77	100%

**Figure 38 page 124:** ensemble des éléments de traitement utilisés par les éleveurs en cas de maladie respiratoire :

Famille de produit	Nombre
AB seul	44
Association d'AB	6
AB et anti-inflammatoire	9
Anti-inflammatoire	25
Diurétique	5
Autre	2
Produit biologique	1
Total	92

**Figure 39 page 125 :** molécules contenues dans les formulations à un seul antibiotique utilisée en cas de pathologie respiratoire :

Molécules AB seul	Nombre
Florfénicol	21
Tylmicosine	8
Spiramycine	1
Tylosine	1
Tulathromycine	1
Danofloxacin	2
Marbofloxacin	2
Oxytétracycline	2
Cefquinome	3
Ceftiofur	1
Amoxicilline	2

**Figure 40 page 127 :** délai de considération de l'échec du traitement de première intention en cas de maladie respiratoire :

Temps avant échec	Nombre d'élevages	Pourcentage sur le total
Pas d'automédication	40	45%
Moins de 24 heures	11	13%
24 à 48 heures	18	20%
72 heures ou plus	19	22%
Total	88	100%

**Figure 41 page 127 :** action entreprise en cas d'échec du traitement de première intention lors de maladie respiratoire :

Action si échec	Nombre d'élevages	Pourcentage sur le total
Appel du vétérinaire	41	85%
Prolongation du traitement	2	4%
Changement de traitement	4	8%
Autre attitude	1	2%
Total	48	100%

**Figure 42 page 128:** répartition des produits intramammaires utilisés par les éleveurs en cas de mammite:

Famille de produit	Nombre
Antibiotique seul	17
Association d'antibiotiques	12
AB et anti-inflammatoire	34
Homéopathie	1
Total	64

**Figure 43 page 128:** répartition des produits injectables utilisés par les éleveurs en cas de mammite:

Famille de produit	Nombre
AB seul	3
Association d'AB	3
AB et anti-inflammatoire	1
Anti-inflammatoire	3

**Figure 44 page 130:** délai de considération de l'échec du traitement de première intention en cas de mammite :

Temps avant échec	Nombre d'élevages	Pourcentage
Moins de 24 heures	6	11%
24 à 48 heures	9	17%
72 heures ou plus	38	72%
Total	53	100%

**Figure 45 page 131:** action entreprise en cas d'échec du traitement de première intention lors de mammite:

Action si échec	Nombre d'élevages	Pourcentage
Appel du vétérinaire	23	43%
Prolongation du traitement	17	32%
Changement de traitement	11	21%
Autre attitude	2	4%
Total	53	100%

**Figure 46 page 132 :** répartition des éléments de traitement utilisés par les éleveurs pour traiter une omphalite :

Élément de traitement	Nombre
Soins locaux	8
AB seul	29
Association d'AB	18
AB et anti-inflammatoire	26
AB et anti-inflammatoire et anti-histaminique	2
Oligo-éléments	1
Diurétique	1
Produit biologique	1
Autre	3
Total	89

**Figure 47 page 134** : délai de considération de l'échec du traitement de première intention en cas d'omphalite:

Temps avant échec	Nombre d'élevages	Pourcentage sur le total
Moins de 24 heures	1	2%
24 à 48 heures	12	18%
72 heures ou plus	53	80%
Total	66	100%

**Figure 48 page 134** : action entreprise en cas d'échec du traitement entrepris en première intention lors d'omphalite:

Action si échec	Nombre d'élevages	Pourcentage sur le total
Appel du vétérinaire	55	83%
Prolongation du traitement	5	8%
Appel ou prolongation	1	2%
Changement de traitement	2	3%
Autre attitude	3	5%
Total	66	100%

**Figure 49 page 135** : Eléments de traitement cités par les éleveurs pour le traitement des infections podales:

Élément de traitement	Nombre
Antibiotique seul	32
Association d'antibiotiques	23
AB et anti-inflammatoire	4
Anti-inflammatoire	9
Homéopathie	2
Soins locaux	40
Autre	3
Total	113

**Figure 50 page 137**: délai de considération de l'échec du traitement de première intention en cas d'infection podale:

Temps avant échec	Nombre d'élevages	Pourcentage sur le total
Moins de 24 heures	2	3%
24 à 48 heures	10	16%
72 heures ou plus	50	81%
Total	62	100%

**Figure 51 page 137**: action entreprise en cas d'échec du traitement entrepris en première intention lors d'infection podale:

Action si échec	Nombre d'élevages	Pourcentage sur le total
Appel du vétérinaire	48	77%
Prolongation du traitement	2	3%
Changement de traitement	3	5%
Autre attitude	9	15%
Total	62	100%

## Annexe 7 : Tableaux complémentaires

**Tableau 1** : Répartition des autres responsabilités assumées, par éleveur :

Nombre de fonctions par organisme	Total éleveurs	Total responsabilités
2 fonctions à la CUMA et 1 au GDS	1	3
CUMA+GDS	3	2
Délégué de la confédération paysanne et Président de l'association d'agriculture biologique	1	2
CUMA+CADEIA	1	2
CUMA+CADEIA+MSA	1	3
GDS+LAITERIE	1	2
CUMA+TERRENA	1	2
GDS+Fédération Laitière	1	2
CUMA+FDSEA	2	2
2 fonctions à la CUMA	1	2
CUMA+ commices agricoles	1	2
Total	14	24

**Tableau 2** : détail du nombre d'UTH par exploitation :

UTH	Nombre d'élevages	Pourcentage
1	45	51%
1,5	10	11%
1,8	1	1%
2	19	22%
2,4	1	1%
2,5	3	3%
2,75	1	1%
2,9	1	1%
3	6	7%
4,5	1	1%
Total	88	100%

**Tableau 3** : Nombre de bovins par élevage : zoom sur les élevages mixtes et engraisseurs :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Mixte	615	1033	12	51,3	86,1
Lait+engrais	1126	280	12	93,8	23,3
Total *	1741	1313	24	72,5	54,7

\* Total sur 87 élevages car le détail n'est pas connu pour un élevage mixte.

**Tableau 4** : Nombre de bovins par élevage : zoom sur les élevages faisant du lait et de l'engrais (7 élèvent en lait pur, 5 en lait + achat de viande) :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Lait pur	693	0	7	99	0
Lait+achat viande	433	280	5	86,6	56
Total	1126	280	12	93,8	23,3

**Tableau 5** : répartition du nombre de bovins par type d'élevage en fonction de leur âge :

Typologie	Moins de 12 mois	1 à 2 ans	Plus de 2 ans	Total
Lait	464	527	1177	2168
Viande	1016	816	1916	3748
Mixte	448	412	864	1724
Engrais	20	48	46	114
Lait+engrais	411	415	580	1406
Total	2359	2218	4583	9160

**Tableau 6** : répartition des bovins et nombre moyen par classe d'âge et race de production :

Age	Moins de 12 mois		1 à 2 ans		Plus de 2 ans	
	Bovins lait	Bovins viande	Bovins lait	Bovins viande	Bovins lait	Bovins viande
Lait	464	0	527	0	1177	0
Viande	0	1016	0	816	0	1916
Mixte	105	325	131	268	379	440
Lait+engrais	271	140	293	122	562	18
Engrais	0	20	0	48	0	46
Total	840	1501	951	1254	2118	2420
Moyenne sur 87 élevages	9,7	17,3	10,9	14,4	24,3	27,8

**Tableau 7** : Moyenne du nombre de bovins en fonction du type d'élevage, animaux de moins de 12 mois :

Typologie	Nombre de bovins	Nombre d'élevages	Moyenne
Lait	464	28	16,6
Viande	1016	31	32,8
Mixte	448	13	34,5
Engrais	20	4	5,0
Lait+engrais	411	12	34,3
Total	2359	88	26,8

**Tableau 8** : moyenne du nombre de bovins en fonction de leur production dans les élevages mixtes et faisant du lait et de l'engraissement, animaux de moins de 12 mois :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Mixte	105	325	12	8,8	27,1
Lait+engrais	271	140	12	22,6	11,7
Total	376	465	24	15,7	19,4

**Tableau 9** : moyenne du nombre de bovins en fonction de leur race dans les élevages faisant du lait et de l'engraissement, animaux de moins de 12 mois :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Lait pur	177	0	7	25,3	0
Lait+achat viande	94	140	5	18,8	28
Total	271	140	12	22,6	11,7



**Tableau 10** : total du nombre de bovins en fonction de la production liée à leur race, animaux de moins de 12 mois :

Typologie	Nombre bovins lait	Nombre bovins viande
Lait	464	0
Viande	0	1016
Mixte	105	325
Lait+engrais	271	140
Engrais	0	20
Total	840	1501
Moyenne sur 87 élevages	9,7	17,3

**Tableau 11** : Moyenne du nombre de bovins en fonction du type d'élevage, animaux de 12 à 24 mois :

Typologie	Nombre de bovins	Nombre d'élevages	Moyenne
Lait	527	28	18,8
Viande	816	31	26,3
Mixte	412	13	31,7
Engrais	48	4	12,0
Lait+engrais	415	12	34,6
Total	2218	88	25,2

**Tableau 12** : moyenne du nombre de bovins en fonction de leur production dans les élevages mixtes et faisant du lait et de l'engraissement, animaux de 12 à 24 mois :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Mixte	131	268	12	10,9	22,3
Lait+engrais	293	122	12	24,4	10,2
Total	424	390	24	17,7	16,3

**Tableau 13** : moyenne du nombre de bovins en fonction de leur race dans les élevages faisant du lait et de l'engraissement, animaux de 12 à 24 mois :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Lait pur	191	0	7	27,3	0
Lait+achat viande	102	122	5	20,4	24,4
Total	293	122	12	24,4	10,2

**Tableau 14** : total du nombre de bovins en fonction de la production liée à leur race, animaux de 12 à 24 mois :

Typologie	Nombre bovins lait	Nombre bovins viande
Lait	527	0
Viande	0	816
Mixte	131	268
Lait+engrais	293	122
Engrais	0	48
Total	951	1254
Moyenne sur 87 élevages	10,9	14,4

**Tableau 15** : Moyenne du nombre de bovins en fonction du type d'élevage, animaux de plus de 24 mois :

Typologie	Nombre de bovins	Nombre d'élevages	Moyenne
Lait	1177	28	42,0
Viande	1916	31	61,8
Mixte	864	13	66,5
Engrais	46	4	11,5
Lait+engrais	580	12	48,3
Total	4583	88	52,1

**Tableau 16** : moyenne du nombre de bovins en fonction de leur production dans les élevages mixtes et faisant du lait et de l'engraissement, animaux de plus de 24 mois :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Mixte	379	440	12	31,6	36,7
Lait+engrais	562	18	12	46,8	1,5
Total	941	458	24	39,2	19,1

**Tableau 17** : moyenne du nombre de bovins en fonction de leur race dans les élevages faisant du lait et de l'engraissement, animaux de plus de 24 mois :

Typologie	Lait	Viande	Nombre d'élevages	Moyenne lait	Moyenne viande
Lait pur	325	0	7	46,4	0
Lait+achat viande	237	18	5	47,4	3,6
Total	562	18	12	46,8	1,5

**Tableau 18** : total du nombre de bovins en fonction de la production liée à leur race, animaux de plus de 24 mois :

Typologie	Nombre bovins lait	Nombre bovins viande
Lait	1177	0
Viande	0	1916
Mixte	379	440
Lait+engrais	562	18
Engrais	0	46
Total	2118	2420
Moyenne sur 87 élevages	24,3	27,8

**Tableau 19** : Répartition des différentes classes d'âge de bovins de race laitière en fonction de leur typologie :

Moins d'un an	Entre 1 et 2 ans	Plus de 2 ans	Typologie	Nb	% sur total	% sur effectif
0 à 30 %	0 à 30 %	60 à 100 %	Lait	11	21%	39%
			Mixte	9	17%	69%
			Lait + engrais	4	8%	33%
0 à 30 %	30 à 60 %	30 à 60 %	Lait	3	6%	11%
			Mixte	1	2%	8%
			Lait + engrais	2	4%	17%
0 à 30 %	0 à 30 %	30 à 60 %	Lait	13	25%	4-6%
			Mixte	2	4%	15%
			Lait + engrais	3	6%	25%
30 à 60 %	0 à 30 %	30 à 60 %	Lait + engrais	2	4%	17%
30 à 60 %	30 à 60 %	30 à 60 %	Lait + engrais	1	2%	8%
30 à 60 %	30 à 60 %	0 à 30 %	Lait	1	2%	4%
NP	NP	NP	Mixte	1	2%	8%
Total				53	100,0%	

**Tableau 20** : répartition des différentes classes d'âge de bovins viande, par typologie :

Moins d'un an	Entre 1 et 2 ans	Plus de 2 ans	Typologie	Nb	% sur total	% sur effectif
0 à 30 %	0 à 30 %	60 à 100 %	Viande	6	11%	19%
			Mixte	2	4%	15%
			Engrais	1	2%	25%
0 à 30 %	0 à 30 %	30 à 60 %	Viande	6	11%	19%
			Mixte	3	6%	23%
0 à 30 %	30 à 60 %	30 à 60 %	Viande	3	6%	10%
			Mixte	1	2%	8%
			Engrais	1	2%	25%
0 à 30 %	30 à 60 %	0 à 30 %	Viande	1	2%	3%
			Mixte	1	2%	8%
0 à 30 %	60 à 100 %	0 à 30 %	Viande	1	2%	3%
			Engrais	1	2%	25%
30 à 60 %	0 à 30 %	30 à 60 %	Viande	14	26%	45%
			Mixte	3	6%	23%
30 à 60 %	30 à 60 %	30 à 60 %	Mixte	1	2%	8%
30 à 60 %	30 à 60 %	0 à 30 %	Lait + engrais	4	8%	33%
			Engrais	1	2%	25%
60 à 100 %	30 à 60 %	0 à 30 %	Lait + engrais	1	2%	8%
60 à 100 %	0 à 30 %	0 à 30 %	Mixte	1	2%	8%
NP	NP	NP	Mixte	1	2%	8%
Total				53	100%	

**Tableau 21** : Détail de l'âge de vente des bovins:

Age de vente	nombre d'élevages
broutards 6-8 mois	15
broutards moins de 6 mois	2
taurillons 11-15 mois	5
taurillons 15-24 mois	10
broutards 6-8 mois et taurillons 16-18 mois	3
bœufs de 2 ans ou plus	3
moins de un an	2
broutards moins de 1 an et femelles 36 mois	6
taurillons 16-24 mois et femelles 36 mois	7
génisses 30 mois	1
broutards 10-12 mois	1
entre 12 et 24 mois	1
taurillons 18 mois bœufs 30 mois	1
femelles 36 mois	1
broutards 6-8 mois bœufs 3 ans	1
génisses engrais 6 mois à 3 ans	1
Total élevages	60

**Tableau 22** : Détail des autres espèces présentes sur l'exploitation, par typologie d'élevage:

Espèce(s)	type d'élevage	nombre	% sur total	typologie	nombre	% sur total
Porc	Engraisseur	1	4%	lait	1	4%
	Naisseur	1	4%	lait	1	4%
	post-sevreur	2	7%	lait	1	4%
	Engraisseur			lait + engrais	1	4%
Cheval	centre équestre	1	4%	viande	1	4%
	élevage	1	4%	lait + engrais	1	4%
Volailles	volailles de chair	7	26%	lait	3	11%
				viande	3	11%
				mixte	1	4%
	poules pondeuses	4	15%	lait	2	7%
				viande	1	4%
				engrais	1	4%
Bovins	autre cheptel	4	15%	lait	2	7%
				viande	2	7%
	veaux de boucherie	1	4%	viande	1	4%
Petits ruminants	brebis viande	3	11%	viande	2	7%
				mixte	1	4%
	chèvres laitières	1	4%	viande	1	4%
Volailles chair + ponte + chèvres	élevage fermier	1	4%	lait	1	4%
Total		27	100%		27	100%

**Tableau 23** : Précisions concernant la fréquence de demande de conseil au vétérinaire :

Précision	Nombre	Typologie
Toujours car sinon achat en pharmacie	1	Lait
Jamais car le vétérinaire vient toujours	2	Viande
Jamais car l'éleveur ne va jamais en chercher	1	Viande
Jamais car la pharmacie délivre des antibiotiques sans ordonnance	1	Lait
Sans objet (animaux jamais malades)	2	Viande
Total	7	

**Tableau 24** : Précisions concernant une évaluation non systématique du poids des animaux :

Précision	Nombre	Pourcentage	Typologie	Nb
Parfois car vaches fixées à un poids (600 ou 700 kg)	4	57%	Lait	2
			lait + engrais	1
			Viande	1
Parfois car les adultes ne sont pas estimés	2	29%	Lait	1
			Engrais	1
Parfois car seules les vaches plus lourdes sont estimées	1	14%	Lait	1
Total	7	100 %		7

**Tableau 25**: répartition des pratiques à risque concernant la durée d'administration des antibiotiques prescrits :

Suivi de la durée	Nombre	Pourcentage
Diminution dans moins de 50 % des cas	27	69%
Diminution dans 50 à 80 % des cas	1	3%
Diminution dans plus de 80 % des cas	2	5%
Augmentation dans moins de 50 % des cas	6	15%
Augmentation ou diminution dans moins de 50 % des cas	1	3%
Oubli puis reprise	1	3%
Sans objet (animaux jamais malades)	1	3%
Total	39	100%

**Tableau 26** : détail de l'observance du traitement

Suivi	%
Respect	51%
Non suivi de la durée	32%
Non suivi de la posologie	2%
Non suivi de la fréquence	1%
Non suivi de la durée et de la posologie	6%
Non suivi de la durée et de la fréquence	3%
Non suivi de la posologie et de la fréquence	1%
Non suivi des 3 critères	2%
Sans objet (animaux jamais malades)	1%
Total	100%

**Tableau 27:** croisement des réponses aux questions d'évaluation des quatre pratiques à risque:

Suivi	Nombre	
Respect	41	47%
Non suivi de la durée	26	30%
Non suivi de la posologie	2	2%
Non suivi de la fréquence	1	1%
Estimation non systématique	4	5%
Non suivi de la durée et de la posologie	3	3%
Non suivi de la durée et de la fréquence	2	2%
Durée et estimation	2	2%
Non suivi de la posologie et de la fréquence	1	1%
Non suivi de la durée, de la posologie et de l'estimation	2	2%
non suivi de la durée, de la fréquence et de l'estimation	1	1%
non suivi de la durée, de la fréquence et de la posologie	2	2%
Sans objet (animaux jamais malades)	1	1%
Total	88	100%

**Tableau 28 :** Première attitude face à un veau malade :

Première attitude face à un veau	Nombre	Pourcentage	Typologie	Nombre	% sur 88
Prise de température	55	63%	Lait	15	17%
			Viande	23	26%
			Mixte	9	10%
			Engrais	3	3%
			Lait + engrais	5	6%
Appel du vétérinaire	6	7%	Lait	3	3%
			Viande	2	2%
			Lait + engrais	1	1%
Traitement antibiotique	3	3%	Lait	2	2%
			Mixte	1	1%
Traitement antibiotique si peu grave	1	1%	Mixte	1	1%
Autre traitement	2	2%	Lait	2	2%
Autre attitude	20	23%	Lait	6	7%
			Viande	6	7%
			Mixte	2	2%
			Lait + engrais	6	7%
Sans objet car pas de veaux (engraisseur)	1	1%	Engrais	1	1%
Total	88	100%		88	100%

**Tableau 29** : Première attitude face à une vache malade :

Première attitude face à une vache	Nb	Pourcentage	Typologie	Nb	Pourcentage sur 88
Prise de température	50	57%	Lait	15	17%
			Viande	17	19%
			Mixte	8	9%
			Engrais	2	2%
			Lait + engrais	8	9%
Appel du vétérinaire	14	16%	Lait	5	6%
			Viande	5	6%
			Mixte	2	2%
			Engrais	1	1%
			Lait + engrais	1	1%
Traitement antibiotique	3	3%	Lait	3	3%
Traitement antibiotique si peu grave	1	1%	Mixte	1	1%
Autre traitement	2	2%	Lait	2	2%
Autre attitude	18	21%	Lait	3	3%
			Viande	9	10%
			Mixte	2	2%
			Engrais	1	1%
			Lait + engrais	3	3%
Total	88	100%		88	100%





## Annexe 8 : Tableaux des traitements préventifs et curatifs:

**Tableau 1** : récapitulatif des éléments de traitement cités lors d'ENN, par molécule active :

Elément de TTM	Famille (s)	Molécule (s)	Nom déposé	Nb	
AB seul	Céphalosporines	Cefquinome	COBACTAN	4	
		Ceftiofur	EXCENEL	2	
	Polypeptides	Colistine	BELCOMYCINE	1	
			ENTEROGRAM	7	
			NP	1	
	Pénicillines	Amoxicilline + acide clavulanique	CLAMOXYL	1	
			SYNULOX CP	20	
			NP	2	
			NP	1	
	Aminosides	Gentamycine	VETRIGEN	3	
			G4	2	
			NP	2	
	Fluoroquinolones	Marbofloxacin Enrofloxacin Danofloxacin	MARBOCYL	5	
			BAYTRIL	3	
			ADVOCINE	2	
			A 180	1	
	Tétracyclines	Oxytétracycline	TERRAMYCINE LA	1	
	Association d'AB	Pénicillines + Polypeptides	Ampicilline + Colistine	PHADILACT	3
				COLICILLINE	1
COLAMPI				1	
AMPISUR				1	
Amoxicilline + Colistine			POTENCIL	1	
Pénicillines + Aminosides		Benzylpénicilline + DHS	INTRAMICINE	3	
Apparentés aux Macrolides + Aminosides		Lincomycine + Spectinomycine	LINCO-SPECTIN	2	
Diaminopyrimidine + Sulfamides		Triméthoprime + Sulfaméthoxy-pyridazine	AVEMIX	1	
			SEPTOTRYL	1	
Polypeptides + Sulfamides		Colistine + Sulfaguanidine Colistine + Sulfadimidine	INTESTIVO	13	
			Sachet DIET CS	1	
Macrolides + Polypeptides		Erythromycine + Colistine	COLIDIARYL	2	
Pénicillines + Sulfamides		Ampicilline + Sulfadiméthoxine	AMPIDIAR	1	
	Sulfaguanidine + sulfadimidine		HEMODIARH	1	
AB et anti-Inflammatoire	Pénicillines + Polypeptides + Glucocorticoïdes	Ampicilline + Colistine + Dexaméthasone	MULTIBIO	4	
			ALLEGROCINE	4	

Elément de TTM	Famille(s)	Molécule(s)	Nom déposé	Nb
	Bêta-lactamines + Aminosides + Glucocorticoïdes	Benzylpénicilline + Néomycine + Méthylprédnisolone	CORTEXILLINE	3
AB et anti-histaminique	Pénicillines + Polypeptides + anti-histaminique	Ampicilline + colistine + Chlorphéniramine	BIOCOLISTINE	3
AB et pansement intestinal	Polypeptides + Sulfamides + pansement	Colistine + Sulfaguanidine + Kaolin	ENTEROGEL	1
Réhydratant	Voie orale		BIODIET	23
			EFFERHYDRAN	20
			LACTOLYTE	3
			ENERLAC	2
			REHYDION gel	5
			LACTIBIOS	1
Réhydratant (suite)	Oral		Eau de riz cuit	1
			AQUAVO	1
			LACTIVO	2
			HYDRORAL	1
	Injectable		LODEVIL	3
			2411	1
			GLUCOSE	1
			Eau tiède SC	1
	NP		NP	1
	Compléments Alimentaires			
NUTRIZAN		2		
ENERLYTE		1		
BOVIFERM PLUS		1		
BESORTYL		1		
NUTRIL 80		1		
PTA		1		
A-PLUS		1		
UNIPECT		1		
Pansements Intestinaux			ALUMINAL	1
			SMECTIVET	1
			IMOCEL	1
			ENTIDIUM	1
Anti-inflammatoires	AINS	Flunixinine	FINADYNE	4
Ferments Lactiques			Yaourt nature	1
			NP	1
Produits biologiques			BIO C	1
			BIO NATURE	1
Autre	Vin rouge			1
	Bicarbonate de soude			1
	Sachet NP			2
Antiparasitaires	Anti-coccidien	Décoquinat	DECCOX	1

**Tableau 2** : détail des diverses modalités de traitement rencontrées lors d'ENN, par molécules actives :

Combinaisons de traitements	Description du traitement	Nb
Diète	Diète	1
AB seul	Amoxicilline + acide clavulanique	2
	Ceftiofur	1
	Enrofloxacin	1
Assoc d'AB	Colistine + Sulfadimidine	1
	Ampicilline + Colistine	1
AB et anti-inflammatoire	Ampicilline + Colistine + Dexaméthasone	1
AB seul + assoc d'AB	(Amoxicilline + ac clavulanique) + (colistine + sulfaguanidine)	1
AB seul + AB et anti-infl	Enrofloxacin + (ampicilline + colistine + dexaméthasone)	1
Assoc d'AB + AB et anti-infl	(Colistine + sulfaguanidine) + (ampicilline + colistine + dexaméthasone)	1
2 AB seul + AB et anti-histaminique	(amoxicilline + ac.clavulanique) + gentamycine + (ampicilline + colistine + chlorphéniramine)	1
Réhydratant	Réhydratant oral	1
Complément alimentaire	Plantes	1
Antiparasitaire	Décoquinate	1
Produit biologique	Produit biologique	2
Pansement	Smectite	1
Autre	Bicarbonate de soude	1
Diète + réhydratant	Diète + réhydratant oral	4
	Diète + eau de riz cuit	1
Diète + association d'antibiotiques + antibiotique et anti-inflammatoire	Diète + (ampicilline + colistine) + (benzylpénicilline + néomycine + méthylprédnisolone)	1
Antibiotique seul + réhydratant	(amoxicilline + acide clavulanique) + eau tiède SC	1
	(amoxicilline + acide clavulanique)+ réhydratant oral	3
	Ampicilline + NP	1
	Colistine + réhydratant oral	1
	Marbofloxacin + réhydratant oral	1
	(Erythromycine ou Colistine) + réhydratant oral	1
	(erythromycine ou gentamycine ou danofloxacin)+ réhydratant oral	1
Association d'AB + réhydratant	(Colistine + sulfaguanidine)+ réhydratant oral	7
	(Lincospectine + spectinomycine)+ réhydratant oral	1
	(ampicilline + colistine)+ réhydratant oral	1
AB et anti-inflammatoire + réhydratant	(Ampicilline + colistine + dexaméthasone) + réhydratant oral	2
AB et anti-histaminique + réhydratant	(Ampicilline + colistine + chlorphéniramine) + réhydratant oral	1
AB seul + assoc d'AB + réhydratant	(amoxicilline + ac clavulanique) + (benzylpénicilline + DHS)+ réhydratant oral	1
AB seul + AB seul ou assoc + réhydratant	(amoxicilline + ac clavulanique)+ Ampicilline ou (ampicilline + colistine)+ réhydratant oral	1

Combinaisons de traitements	Description du traitement	Nb
Assoc d'AB + AB seul ou AB et anti-infl + réhydratant	(sulfadimidine + sulfaguanidine) + colistine ou danofloxacin ou (ampicilline + colistine + dexaméthasone)+ réhydratant oral	1
Assoc d'AB + anti-inflammatoire	(colistine + sulfaguanidine) + flunixin	1
AB seul + réhydratant ou cpt alimentaire	Cefquinome + réhydratant oral ou cpt alim	1
Réhydratant + complément alimentaire	Réhydratant oral + cpt alim	1
Diète + AB seul + réhydratant	Diète + Colistine + réhydratant oral	1
	Diète + (amoxicilline + ac clavulanique) + réhydratant oral	3
	Diète + colistine+ BIODIET	1
Diète + assoc d'AB + réhydratant	Diète + (ampicilline + colistine) + réhydratant oral	1
Diète + AB seul ou assoc + réhydratant	Diète + (amoxicilline + ac clavulanique) ou gentamycine ou (lincomycine + spectinomycine)+ réhydratant oral	1
Diète + 2 AB seuls + réhydratant	Diète + Colistine + Amoxicilline+ réhydratant oral	1
	Diète +colistine + cefquinome+ réhydratant oral	1
	Diète + (amoxicilline + ac clavulanique) + Pénicilline + réhydratant oral	1
	Diète + (amoxicilline + ac clavulanique) + gentamycine +réhydratant oral	1
Diète + AB seul + assoc + réhydratant	Diète + (amoxicilline + colistine) + colistine + réhydratant oral	1
Diète + AB et anti-histaminique + réhydratant	Diète + (ampicilline + colistine + chlorphéniramine) + réhydratant oral	1
Diète + AB seul + complément Alimentaire	Diète + cefquinome + cpt alim	1
	Diète + ceftiofur + cpt alim	1
Diète + assoc d'AB ou AB et anti-infl + complément alimentaire	Diète + (benzylpénicilline + DHS) ou (benzylpénicilline + néomycine + méthylprednisolone)+ cpt alim	1
Diète + AB seul + assoc + cpt alim	Diète + (ampicilline + sulfadiméthoxine)+ (amoxicilline + ac clavulanique) + cpt alim	1
Diète + assoc d'AB + réhydratant ou complément alimentaire	Diète + I(colistine + sulfaguanidine) + réhydratant oral ou cpt alim	1
Diète + réhydratant + ferments	Diète + réhydratant oral + ferments lactiques	1
Diète + réhydratant + cpt alim	Diète + réhydratant oral + cpt alimentaire	1
Diète + 2 AB seuls + autre	Diète + (amoxicilline + ac clavulanique) + oxytétracycline+ sachet NP	1
Assoc d'AB + réhydratant + pansement	(triméthoprime + sulfaméthoxyridazine)+ réhydratant + pansement	1
2 AB seuls + 2 réhydratants + pansement	(amoxicilline + ac clavulanique) + Gentamycine ou A 180 + réhydratant oral + IV + pansement	1
AB seul+ réhydratant + autre	(amoxicilline + ac clavulanique) + réhydratant oral+ ½ bouteille de vin rouge	1
AB seul + AB seul ou assoc + 2 réhydratants + cpt alim	Diète + colistine+ marbofloxacin ou (triméthoprime + sulfaméthoxyridazine)+ 2 réhydratants oraux + cpt alim	1
AB seul + assoc d'AB + assoc d'AB ou AB + pansement + réhydratant ou cpt alim + pansement	(ampicilline + colistine)+ gentamycine + (colistine + sulfaguanidine) ou (colistine + sulfaguanidine + kaolin)+ réhydratant oral ou IV ou cpt alim + pansement	1
Total		78

**Tableau 3** : évolution du traitement mis en place par certains éleveurs en fonction de la sévérité de la diarrhée observée, par molécule active :

Familles de produits	Combinaison de traitement	Ajout si plus grave	Nb
AB	Enrofloxacin	Réhydratant oral + cpt alim	1
	(colistine + sulfaguanidine)+ (ampicilline + colistine + dexaméthasone)	réhydratant IV	1
	Enrofloxacin + (ampicilline + colistine + dexaméthasone)	réhydratant oral	1
	(colistine + sulfaguanidine)+ (amoxicilline + ac clavulanique)	flunixin + (ampicilline + colistine + dexaméthasone)	1
	(amoxicilline + ac clavulanique) + Gentamycine + (ampicilline + colistine + chlorphéniramine)	réhydratant oral	1
Pansement	Smectite	(ampicilline + colistine + dexaméthasone)	1
Diète + réhydratant	Diète + réhydratant PO	Marbofloxacin	1
		Amoxicilline + ac clavulanique	1
AB + réhydratant	(colistine + sulfaguanidine)+ réhydratant oral	Réhydratant oral	1
	(colistine + sulfaguanidine)+ réhydratant oral	Ferments lactiques	1
	(ampicilline + colistine) ou gentamycine ou danofloxacin + réhydratant oral	Flunixin	1
AB + anti- inflammatoire	(colistine + sulfaguanidine) + flunixin	Réhydratant oral	1
Diète + AB + réhydratant	Diète + (amoxicilline + ac clavulanique) + réhydratant oral	(Benzylpénicilline + DHS)	1
	Diète + colistine + réhydratant PO	Réhydratant IV	1
	Diète + (ampicilline + colistine + chlorphéniramine) + réhydratant oral	Réhydratant IV + (colistine + sulfaguanidine)	1
Diète + réhydratant + ferments	Diète + réhydratant oral + ferments lactiques	marbo- ou danofloxacin	1
Diète + AB + cpt alim	Diète + (ampicilline + sulfadiméthoxine) + (amoxicilline + ac clavulanique) + complément alimentaire	gentamycine + marbofloxacin	1
AB + réhydratant + pansement	(amoxicilline + ac clavulanique) +danofloxacin ou gentamycine + réhydratant oral + réhydratant IV+ pansement	Flunixin	1

**Tableau 4** : modifications de traitement entreprises en cas d'échec, par molécule active :

Famille	Traitement	Modification si échec
Pansement	Pansement	ajout réhydratant oral
produit bio	produit bio	ajout (amoxicilline + ac clavulanique)
Cpt alimentaire	complément alimentaire	ajout réhydratant IV
AB + réhydratant	erythromycine ou colistine + réhydratant oral	ajout diète et gentamycine
	(ampicilline + colistine) + réhydratant oral	ajout (benzylpénicilline + DHS) + sulfadiméthoxine
	(ampicilline + colistine + dexaméthasone) + réhydratant oral	ajout réhydratant IV
Diète + antibiotique seul + réhydratant	Diète + colistine + réhydratant	ajout (colistine+oxytétracycline + prednisolone + chlorphéniramine)
	Diète + (amoxicilline + ac clavulanique) + réhydratant oral	ajout (benzylpénicilline + DHS)
AB+ réhydratant + pansement	(triméthoprime + sulfadiméthoxine) + réhydratant oral + pansement	retrait (triméthoprime + sulfa) + ajout sachet repas + cpt alimentaire
Diète + AB+ cpt alim	Diète + (ampicilline + sulfadiméthoxine) + (amoxicilline + ac clavulanique) + cpt alim	ajout réhydratants IV

**Tableau 5** : ensemble des produits cités en cas de maladie respiratoire :

Famille de produit	Famille	Molécule	Nom déposé	Nb*
Antibiotique seul	Phénicolés	Florfenicol	NUFLOR	21
	Macrolides	Tylmicosine	MICOTIL	8
		Spiramycine	SUANOVIL	1
		Tylosine	TYLAN	1
		Tulathromycine	DRAXXIN	1
		Danofloxacin	ADVOCINE	2
	Fluroquinolones	Marbofloxacin	MARBOCYL	2
		Oxytétracycline	TERRALON	2
	Céphalosporines	Cefquinome	COBACTAN	3
		Ceftiofur	EXCENEL	1
Pénicilline	Amoxiciline	NP	2	
association d'antibiotiques	pénicilline+aminosides	benzylpenicilline+DHS	INTRAMICINE	3
	Apparentés aux macrolides+aminosides	Lincomycine+spectinomycine	LINCO-SPECTIN	3
antibiotiques et anti- inflammatoires	pénicillines+aminosides+ glucocorticoïdes	benzylpenicilline+néomycine+ méthylprednisolone	CORTEXILLINE	9
Anti- inflammatoires	Fenamates	Flunixin	FINADYNE IM	16
		Acide tolfénamique	TOLFINE	3
	Oxicam	Meloxicam	METACAM	1
		Acide acétylsalicylique	ASPIRINE	4
	Glucocorticoïdes	Dexaméthasone	AZIUM	1
acides aryl-alcanoïques	Kétoprofène	KETOFEN	3	
Diurétiques		Hydrochlorothiazide	DIURIZONE	5
Autre	Analeptique respiratoire	Dirophilline	BIOPULMONE	2
		Soufre		1
		Vitamine C		2
Produits biologiques			ADN STAR	1
Total				98

\* Nombre d'élevages où la spécialité a été citée.

**Tableau 6** : combinaisons de traitement citées par les élèves en cas de maladie respiratoire :

Famille de produit	Nb	Description du traitement	Nb
Antibiotique seul	13	Florfénicol	5
		Tilmicosine	3
		Amoxicilline	1
		Danofloxacin	1
		Cefquinome	2
		Tylosine	1
Association d'AB	1	Benzylpénicilline + DHS	1
AB et anti-inflammatoire	3	Benzylpénicilline + Néomycine + Méthylprednisolone	3
Assoc d'AB ou AB et anti-inflammatoire	1	Benzylpénicilline + DHS OU Benzylpénicilline + Néomycine + Méthylprednisolone	1
AB seul + association d'AB	1	Florfénicol + (benzylpénicilline + néomycine + méthylprédnisolone)	1
Anti-inflammatoire	2	Acide acétylsalicylique	1
		Acide tolfénamique	1
Anti-inflammatoire ou autre	1	Acide acétylsalicylique ou soufre	1
Produit bio	1	ADN STAR	1
AB seul + anti-inflammatoire	14	Florfénicol + flunixin	8
		Florfénicol + acide tolfénamique	2
		Florfénicol + kétoprofen	1
		Tulathromycine + flunixin	1
		Amoxicilline + flunixin	1
		Tilmicosine + flunixin ou kétoprofène	1
AB et anti-infl + anti-infl	2	(Benzylpénicilline + Néomycine + Méthylprednisolone) + flunixin	2
AB seul ou avec anti-infl + anti-inflammatoire	1	Danofloxacin ou (Benzylpénicilline + Néomycine + Méthylprednisolone) + kétoprofène	1
Assoc d'AB + anti-infl	1	(Lincomycine + spectinomycine) + flunixin	1
Assoc d'AB + diurétique	1	(Benzylpénicilline + DHS) + hydrochlorothiazide	1
2 AB seuls + diurétique	1	Spiramycine + terramycine + hydrochlorothiazide	1
AB seul + assoc + autre	1	Tilmicosine + (lincomycine + spectinomycine) + chlorphéniramine	1
Anti-inflammatoire + autre	2	Aspirine + vitamine C	2
AB seul + anti-infl + Diurétique	2	Marbofloxacin + flunixin + hydrochlorothiazide	1
		Marbofloxacin ou Terramycine ou Cefquinome + Méloxicam + hydrochlorothiazide	1
Total	48		48



**Tableau 7** : Modification de traitement lors de symptômes plus sévères en cas de maladie respiratoire :

Famille	Combinaison de traitement	changement effectué
Antibiotique	Cefquinome	Florfénicol puis ceftiofur
	Tilmicosine	ajout flunixine ou kétoprofène ajout florfénicol + flunixine + analeptique respiratoire
	Florfénicol	ajout (benzylpénicilline + néomycine + méthylprednisolone)
Anti-inflammatoire	Acide tolfénamique	ajout florfénicol
Antibiotique + anti-Inflammatoire	Florfénicol + flunixine	ajout hydrochlorothiazide
	Florfénicol + kétoprofène	Tilmicosine seule

**Tableau 8** : modifications de traitement entreprises en cas d'échec de traitement respiratoire:

Famille	Traitement	Changement
Anti-inflammatoire	Aspirine	Ajout (benzylpénicilline + DHS)
Produit biologique	Produit biologique	autre produit biologique
Antibiotique + anti-inflammatoire	Florfénicol + flunixine	Ajout d'analeptique respiratoire
		Tilmicosine seule

**Tableau 9** : éléments de traitement cités par les éleveurs en cas de mammite:

Voie d'administration	Famille de produit	Nb	Famille(s)	Nb	Molécule(s)	Nb
Intramammaire	Antibiotique seul	17	Céphalosporines	8	Cefaperazone Cefquinome Cefalexine	3 3 2
			Pénicilline	9	Amoxicilline + ac clavulanique	9
	Association d'antibiotiques	12	Pénicilline + polypeptides	9	Cloxacilline + colistine	9
			Pénicillines + aminosides	2	Cloxacilline + gentamycine	2
			Pénicillines	1	Cloxacilline + ampicilline	1
	AB + anti-inflammatoire	34	Tétracyclines + aminosides + polypeptides + glucocorticoïdes	34	Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone	34
Homéopathie	1		1		1	
Injectable	AB seul	3	Céphalosporines	1	Cefquinome	1
			Macrolides	2	Tylosine	2
	Association d'AB	3	Pénicilline + aminosides	2	Benzylpénicilline + DHS	2
			Pénicilline + polypeptides	1	Colistine + ampicilline	1
	AB + anti-inflammatoire	1	Pénicilline + polypeptides + glucocorticoïdes	1	Ampicilline + colistine+ dexaméthasone	1
Anti-inflammatoire	3	Fénamates	3	Flunixinine	3	
Local	Plantes	3	Eucalyptol	1		1
			Camphre + gaïacol	1		1
			Arnica + ruscus	1		1
Total		77		77		77

**Tableau 10** : détail des combinaisons de traitement en cas de mammite, exposées par molécules actives.

Combinaisons de traitement	Molécule	Nb
Antibiotique seul IM	Amoxicilline + ac clavulanique	5
	Céfalexine	1
	Cefaperazone	1
	Amoxicilline + ac clavulanique ou Cefquinome	1
Association D'AB IM	Cloxacilline + colistine	7
	Cloxacilline + ampicilline	1
AB et anti- Infl IM	Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone	20
Homéopathie IM		1
AB seul ou association IM	Cefalexine ou (cloxacilline + colistine)	1
AB seul ou avec anti-inflammatoire IM	(amoxicilline + ac clavulanique) ou ( Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)	2
	(amoxicilline + ac clavulanique) ou Cefquinome ou Cefaperazone ou (Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)	1
AB seul ou assoc ou avec anti-infl IM	Cefaperazone ou (Cloxacilline + gentamycine) ou (Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)	1
	Cefquinome ou (Cloxacilline + gentamycine) ou (Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)	1
Assoc d'AB IM + AB seul inj	(Cloxacilline + colistine)IM + cefquinome inj	1
AB et anti-infl IM + AB seul inj	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) + tylosine inj	1
AB et anti-infl IM + assoc d'AB inj	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) IM + (Colistine + ampicilline) inj	1
AB et anti-infl IM + AB et anti-infl inj	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) IM + (Ampicilline + colistine+ dexaméthasone) inj	1
AB et anti-infl IM + anti-infl inj	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) IM+ flunixin inj	2
AB et anti-infl IM + plantes en local	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) IM + plantes en local	2
AB et anti-infl IM + AB seul ou assoc inj	(tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) IM+ tylosine ou (benzylpénicilline + DHS) inj	1
AB et anti-infl IM + assoc AB inj + anti-infl inj + plante en local	(tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) IM + (benzylpénicilline + DHS) + flunixin inj + plantes en local	1
Total		53

**Tableau 11** : modifications de traitement en cas de mammite plus grave :

Ajout	Combinaison	Nb	Traitement initial	Combinaison	Nb
Antibiotique seul	Cefquinome	4	Antibiotique et anti-inflammatoire	Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone	2
			Association d'antibiotiques	Cloxacilline + colistine	1
			Antibiotique seul	Cefalexine	1
	Ceftiofur	1	Association d'antibiotiques	Cloxacilline + colistine	1
	Tylosine	2	Association d'antibiotiques	Cloxacilline + ampicilline	1
			AB et anti-infl + pommade	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)	1
	Spiramycine	2	Association d'antibiotiques	Cloxacilline + colistine	1
			AB et anti-infl + AB seul ou assoc	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)+ Tylosine ou (benzylpénicilline + DHS)	1
	Marbofloxacin	1	Antibiotique et anti-inflammatoire	Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone	1
	Spiramycine ou cefquinome	1	Antibiotique seul	Cefquinome IM ou amoxicilline + ac clavulanique	1
Pénéthamate	1	AB et anti-infl + pommade	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)	1	
AB seul ou association	Spiramycine ou (benzylpénicilline + DHS)	1	Antibiotique et anti-inflammatoire	Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone	1
Association d'AB	Colistine + ampicilline	2	AB seul ou association	Cloxacilline + colistine ou Cefalexine	1
			Antibiotique et anti-inflammatoire	Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone	1

Ajout	Combinaison	Nb	Traitement initial	Combinaison	Nb
	Benzylpénicilline + DHS	1	AB et anti-infl + AB seul	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) ou amoxicilline + ac clavulanique	1
Anti-inflammatoire	Flunixinine	1	AB seul + association	Cloxacilline + colistine + cefquinome inj	1
	Kétoprofène	1	AB seul	Amoxicilline + ac clavulanique	1
Total		18			18

**Tableau 12** : traitement différent réalisé par certains exploitants en cas de mammites plus sévère :

Traitement initial	Combinaison	Traitement si plus grave	Combinaison
AB* seul inj+ AB et anti-inflammatoire (infl) IM**	MASTIJET + TYLAN	Assoc d'AB IM + AB et anti-inflammatoire	COLICLOX + MULTIBIO
Assoc d'AB inj + AB et anti-inflammatoire IM	MASTIJET + COLAMPI	Assoc d'AB IM et inj	COLICOX + COLAMPI
Homéopathie	MAMMICURINE	AB et anti-infl + AB et anti-infl et anti-histaminique	MASTIJET fort + HISTABIOSONE
AB seul ou association d'AB ou AB et anti-inflammatoire IM	GENTAMAM ou COBACTAN ou MASTIJET	AB seul IM + AB et anti-infl	COBACTAN+ MULTIBIO

\* Antibiotique. \*\* Intra-mammaire.

**Tableau 13:** modifications de traitement mises en œuvre par les éleveurs après échec du traitement de première intention :

Classe thérapeutique	Traitement initial	Modification
AB seul IM	Amoxicilline + ac clavulanique IM	Cefquinome IM + spiramycine injectable
AB et anti-Inflammatoire IM	Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone	Ajout de spiramycine injectable
		Ajout de (ampicilline + colistine)
		Ajout de marbofloxacin
		Remplacement par cefquinome ou (amoxicilline + ac clavulanique) ou (cloxacilline + colistine) ou (benzylpénicilline + DHS)
AB seul ou avec anti-inflammatoire IM	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) ou cefoperazone ou cefquinome ou (amoxicilline + ac clavulanique)	Remplacement par un autre des quatre
AB seul ou assoc ou avec anti-infl IM	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) ou (gentamycine + cloxacilline) ou cefoperazone	Ajout de tylosine injectable
Homéopathie IM		Remplacement par (tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone)
AB et anti-infl IM+ plantes en local	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) + plantes en local	Ajout de tylosine injectable
AB et anti-infl IM+ anti-infl inj	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) + flunixin	Ajout de cefquinome injectable
AB et anti-infl IM + assoc d'AB inj	(Tétracycline + néomycine + bacitracine + prednisolone) + (ampicilline + colistine)	Remplacement par (cloxacilline + colistine) IM

**Tableau 14** : éléments de traitement cités en cas d'omphalites :

Elément de traitement	Nb	Famille (s)	Nb	Molécule (s)	Nb
Soins locaux	8	Teinture d'iode	3		3
		Désinfection NP	2		2
		Alcool à 70 °	1		1
		Onguent	1		1
		Alumisole	1		1
AB seul	28	Pénicillines	12	NP	8
				Amoxicilline	3
				Amoxicilline + ac clavulanique	1
		Tétracyclines	7	Oxytétracyclines	7
		Céphalosporines	9	Cefquinome	8
Ceftiofur	1				
Association d'AB	19	Pénicillines + aminosides	17	Benzylpénicilline + DHS	17
		Pénicillines + polypeptides	1	Ampicilline + colistine	1
		Apparentés aux macrolides + aminosides	1	Lincomycine + spectinomycine	1
AB et anti-Inflammatoire	28	Pénicillines + aminosides + Glucocorticoïdes	22	Benzylpénicilline + néomycine + méthylprednisolone	20
				Benzylpénicilline + DHS + prednisolone	2
		Pénicillines + polypeptides + glucocorticoïdes	6	Ampicilline + colistine + dexaméthasone	6
AB et anti-inflammatoire et anti-histaminique	2	Pénicillines + polypeptides + glucocorticoïdes + anti-histaminique	2	Benzylpénicilline + DHS + dexaméthasone + chlorphéniramine	2
Oligo-éléments	1		1	Sélénium	1
Diurétique	1		1	Hydrochlorothiazide	1
Produit biologique	1		1		1
Autre	3		3		3
Total	90		90		90

**Tableau 15** : combinaisons de traitement mises en place en cas d'omphalite, par molécules actives :

Classes thérapeutiques	Combinaison de traitement	Nb
Soins locaux	Alcool à 70 °	1
Antibiotique Seul	Pénicilline NP	6
	Amoxicilline	1
	Oxytétracycline	3
	Cefquinome	4
	Amoxicilline ou oxytétracycline	1
	Amoxicilline ou cefquinome	1
Association D'antibiotiques	Benzylpénicilline + DHS	11
	Ampicilline + colistine	1
	Lincomycine + spectinomycine	1
AB et anti- inflammatoire	benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone	7
	pénicillines+polypeptides+glucocorticoïdes	3
	benzylpenicilline+DHS+prednisolone	1
	ampicilline+colistine+dexaméthasone	1
	(benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone) ou (pénicillines+polypeptides+glucocorticoïdes)	1
	(benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone) ou (benzylpenicilline+DHS+prednisolone)	1
AB et anti-infl et anti- hist	benzylpenicilline+DHS+chlorphéniramine+dexaméthasone	2
AB seul ou assoc ou avec anti-infl	Cefquinome ou (benzylpénicilline + DHS) ou (benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone)	1
Diurétique	Hydrochlorothiazide	1
Produit biologique		1
Autre		2
Soins locaux + assoc d'AB	Teinture d'iode + (benzylpénicilline + DHS)	1
Soins locaux + AB seul	Désinfectant + pénicilline NP	1
	Onguent + cefquinome	1
	Aluminium + pénicilline NP	1
Soins locaux + AB et anti-infl	Teinture d'iode + (benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone)	1
	Désinfectant + (benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone)	1
AB seul + avec anti-infl	Cefquinome + benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone)	2
	Oxytétracycline + benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone)	1
AB seul + association	Oxytétracycline + (benzylpénicilline + DHS)	1
AB seul + autre	Oxytétracycline + attache du nombril	1
Assoc d'AB + AB et anti-infl	(benzylpénicilline + DHS) + (benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone)	1
Assoc d'AB + oligo- éléments	(Benzylpénicilline + DHS) + sélénium	1
Soins locaux + assoc d'AB + avec anti-infl	Teinture d'iode + (benzylpénicilline + DHS) + (benzylpenicilline+néomycine+méthylprednisolone)	1
AB seul + 2 AB et anti- infl	(amoxicilline + ac clavulanique) + (benzylpenicilline+néomycine+ méthylprednisolone) + (pénicillines+polypeptides+glucocorticoïdes)	1
Total		66



**Tableau 16** : modifications en cas d'échec du traitement de première intention lors d'omphalite :

Traitement initial	Description	Modification de traitement
Soins locaux	Alcool à 70 °	Ajout de CORTEXILLINE
Autre	Rien	Pénicilline ou FINADYNE

**Tableau 17** : Eléments de traitement cités par les éleveurs pathologie podale, par principe actif ou dénomination.

Elément de traitement	Nb	Famille (s)	Nb	Molécule (s)	Nb
Antibiotique seul	32	Céphalosporines	21	Ceftiofur	21
		Tétracyclines	8	Tétracycline	5
				Oxytétracycline	3
		Macrolides	2	Tylosine	2
Sulfamides	1	Sulfaméthoxypyridazine	1		
Association d'antibiotiques	23	Tétracyclines + aminosides	20	Tétracycline + DHS	20
		Pénicillines + aminosides	2	Benzylpénicilline + DHS	2
		Sulfamides + tétracyclines	1	Sufanilamide + chlortétracycline	1
AB et anti-inflammatoire	4	Pénicillines + aminosides + glucocorticoïdes	1	Benzylpénicilline + DHS + prednisolone	1
			3	Benzylpénicilline + néomycine + méthylprednisolone	3
Anti-inflammatoire	9	Acide aryl-alcanoïque	4	Kétoprofène	4
		Fénamates	3	Flunixin	3
			1	Acide tolfénamique	1
		Glucocorticoïdes	1	Dexaméthasone	1
Homéopathie	2		2		2
Soins locaux	40		30	Parage	30
			2	Lavage	2
			2	Maréchal ferrand	2
			2	Essence de térébenthine	2
			2	Pédiluve	2
			1	Chlore dilué	1
			1	Acide trichloracétique	1
Autre	3		2	Empreinte	2
			1	Rien	1
Total	113		113		113

**Tableau 18:** combinaisons de traitement uniques en cas de pathologie podale (pas de distinction selon l'aspect du membre atteint)

Nombre de produits utilisés	Classe thérapeutique	Description	Nombre
1	AB seul	Ceftiofur	2
		Tétracycline	1
	Assoc d'AB	Tétracycline + DHS	1
		Benzylpénicilline + DHS	1
	AB et anti-infl	Benzylpénicilline+néomycine+méthylprednisolone	1
	Soins locaux	Parage	4
		Maréchal-ferrant	1
Autre	Rien de fait	1	
2	AB seul + anti-infl	Ceftiofur + kétoprofène	1
		Ceftiofur ou tylosine + kétoprofène ou dexaméthasone	1
	AB et anti-infl + soins locaux	Parage + benzylpénicilline+néomycine+méthylprednisolone	2
	Anti-infl + soins locaux	Flunixin ou kétoprofène + parage	1
	2 soins locaux	Parage + essence de thérebentine	2
		Maréchal-ferrant + pédiluve	1
4	AB seul + AB et anti-infl + 2 soins locaux	Ceftiofur + (benzylpénicilline+DHS+prednisolone) + lavage + pédiluve	1
			21

**Tableau 19 :** répartition des laboratoires cités, par nombre de produits déposés

Laboratoire	Nombre de formulations citées	Somme totale de formulations citées
VIRBAC	15	53
PFIZER	11	101
VETOQUINOL	11	31
CEVA	8	41
SCHERING PLOUGH	7	62
COOPHAVET	6	7
BOEHRINGER INGELHEIM	4	6
MERIAL	4	49
BIOVE	4	9
INTERVET	4	89
NOVARTIS	3	3
ELANCO	2	15
FORT DODGE	2	21
ALPHARMA	1	1
BAYER	1	3
DOLISOS	1	1
VEGEBOM	1	1

**Tableau 20** : éléments de chimioprévention des entérites néo-natales:

Classe thérapeutique	Famille(s)	Molécule(s)	Nom déposé	Nb*
Vermifuge adultes	Avermectines	Eprinomectine	EPRINEX	25
		Ivermectine	IVOMEK	18
		Doramectine	DECTOMAX	15
	NP	NP	NP	1
	Benzimidazolés	Albendazole	ACTIFUGE	1
			RUMIFUGE	1
		Oxfendazole	OXFENIL	1
		Fenbendazole	PANACUR	11
	Imidazothiazole	Levamisole	LEVISOLE	4
			NIRATIL	2
	produits biologiques		B-VERTU (BIOMAT)	1
			NP (maison du tral)	1
			NP (Biomat)	1
ADN STAR			1	
NP			1	
Anti-cryptosporidies	Dérivé hétérocyclique	Halofuginone	HALOCUR	2
Anti-coccidien		Amprolium	NEMAPROL	1
		Décoquinate	DECCOX	1
		Diclazuril	VECOXAN	2
Produit biologique			ADN STAR (Biomat)	1
Antibiotiques	Polypeptides	Colistine	Colistine sulfate	1
	Apparentés aux macrolides	Lincomycine	LINCOCINE	1
Aliments Complémentaires	Lactoserum hyper-immunisé			1
	Locatime			1
	Vitamines et oligo-éléments		IPALIGO veau	1
	Supplément alimentaire		TONISOL	1
oxygénateur cérébral	vincamine+papavérine		CANDILAT	1
Autres			RUMISTRUM	1
			IVOGLOBINE	1
			FORTIVO (Terrena)	1
Total				101

\* Nombre d'élevages où cette spécialité a été citée

**Tableau 21** : mesures vaccinales mises en œuvre pour prévenir les ENN :

Animal vacciné	Agent(s) visé(s)	Nom déposé	Nombre
Gestante	Rota corona K99	ROTAVEC CORONA	10
	Rota corona K99 Y F41 31A	TRIVACTON	10
	Entérotoxémie	MILOXAN	1
	NP	NP	1
Veau nouveau-né	Rota corona	SCOURVAX	1
Total			23

**Tableau 22** : combinaisons des mesures préventives des ENN:

Classe thérapeutique	Nom déposé	Nb*
Vermifuge	EPRINEX	8
	DECTOMAX	7
	IVOMECC	6
	Maison du tral (homéopathie)	1
	NP	1
Vaccin sur les mères	ROTAVEC CORONA	4
	TRIVACTON	4
Anti-cryptosporidien	HALOCUR	1
Anti-coccidien	NEMAPROL	1
	DECOQUINATE	1
Produit biologique	B-VERTU (BIOMAT)	1
Complément alimentaire	TONISOL	1
Vermifuge + vaccin sur les mères	EPRINEX + TRIVACTON	2
	EPRINEX + ROTAVEC CORONA	1
	PANACUR + ROTAVEC CORONA	1
	IVOMECC + ROTAVEC CORONA	1
2 vermifuges	EPRINEX puis PANACUR	3
	OXFENIL puis IVOMECC	1
	IVOMECC puis NIRATIL	2
	IVOMECC puis LEVISOLE	1
	IVOMECC puis PANACUR	1
	DECTOMAX puis PANACUR	1
	DECTOMAX puis EPRINEX	1
	DECTOMAX puis IVOMECC	1
	PANACUR mise à l'herbe + IVOMECC à la rentrée	1
	DECTOMAX à la mise à l'herbe + EPRINEX à la rentrée	1
	EPRINEX sur les vaches laitières + IVOMECC sur les autres bovins	1
	Vermifuge + anti-coccidien	EPRINEX + VECOXAN
Anti-cryptosporidien + vaccin sur les mères	HALOCUR + ROTAVEC CORONA	1
Vermifuge + complément alimentaire	EPRINEX + IPALIGO	1
	EPRINEX ou DECTOMAX + IPALIGO	1
Vermifuge + autre	EPRINEX + RUMISTRUM	1
Vermifuge + vaccin sur les veaux	EPRINEX + SCOURVAX	1
Vaccin sur les mères + antibiotique sur les veaux	TRIVACTON + COLISTINE SULFATE	1
	Vaccin NP + LINCOCINE	1
2 vermifuges + anti-coccidien	VECOXAN + EPRINEX puis PANACUR	1
2 vermifuges + vaccin sur les mères	PANACUR mise à l'herbe + DECTOMAX rentrée + ROTAVEC CORONA	1
	PANACUR puis EPRINEX + TRIVACTON	1
Vermifuge + 2 produits biologiques	DECTOMAX puis BIONATURE + ADN STAR sur les veaux à la naissance	1

Classe thérapeutique	Nom déposé	Nb*
2 vermifuges + autre	IVOMEK sur les veaux + LEVISOLE taurillons + FORTIVO	1
	DECTOMAX puis LEVISOLE + IVOGLOBINE	1
2 vermifuges + vaccin sur les mères + complément alimentaire	ACTIFUGE sur les vaches allaitantes + EPRINEX sur les autres bovins + ROTAVEC CORONA + lactoserum	1
2 vermifuges + 2 vaccins sur les mères	IVOMEK puis PANACUR + TRIVACTON + MILOXAN	1
3 vermifuges + vaccin sur les mères + oxygénateur cérébral	IVOMEK puis (RUMIFUGE + LEVISOLE) + TRIVACTON + CANDILAT	1
Total		72

**Tableau 23:** vaccins utilisés en prévention des maladies respiratoires :

Agent(s) visé(s)	Nom déposé	Nombre
Virus respiratoire syncitial (RS)	RISPOVAL RS	12
RS + virus de la maladie des muqueuses (BVD)	RISPOVAL RS BVD	6
RS + BVD + para-influenza 3(PI 3)	RISPOVAL RS BVD PI 3	2
RS + PI 3 + Pasteurelles	BOVILIS BOVIGRIP	8
Total		28

**Tableau 24** : Eléments de prévention des mammites cités par les éleveurs :

VA*	Famille(s)	Molécule(s)	Nom déposé	Nombre	
Intra Mammaire	Céphalosporines	Céphalonium	CEPRAVIN	39	
		Cefalexine	RILEXINE	1	
		Cefazoline	CEFOVET	1	
	Pénicillines	Cloxacilline	ORBENIN	10	
			ORBENOR	3	
		Amoxicilline + acide clavulanique	SYNULOX	1	
	Apparentés macrolides	Rifaximine	FATROX	2	
	Pénicillines aminosides +	Benzylpénicilline néomycine +	VONAPEN	5	
			Nafcilline benzylpénicilline DHS** +	NAFPENZAL	2
			Gentamycine cloxacilline +	GENTAMAM	1
	Pénicillines polypeptides +	Cloxacilline colistine +	COLICLOX	1	
	Aminosides macrolides +	Spiramycine néomycine +	SPECIORLAC	1	
	Tétracyclines aminoside + polypeptide + glucocorticoïde +	Tétracycline néomycine + bacitracine + prednisolone +	MASTIJET	2	
			DRYFLEX	1	
			ORBESEAL	1	
Injectable	Macrolides	Spiramycine	SUANOVIL	20	
			SPIROVET	1	
		Tylosine	TYLAN	2	
		Tilmicosine	MICOTIL	1	
	Fluoroquinolones	Marbofloxacin	MARBOCYL	1	
Pénicillines aminosides +	Benzylpénicilline DHS +	INTRAMICINE	1		
Total				97	

\* Voie d'administration. \*\*Dihydrostreptomycine.

**Tableau 25** : Combinaisons de mesures préventives contre les mammites, en fonction de l'état sanitaire des vaches :

Vaches saines		Vaches infectées ou douteuses			
Produit utilisé	Nb*	Ajout	Changement	Nb*	
Rien	5	CEPRAVIN IM**		1	
		ORBENIN IM		1	
		CEPRAVIN (I***) ou ORBENIN (D***) IM		1	
		CEPRAVIN IM + SUANOVIL ou TYLAN injectable		1	
		MASTIJET IM		1	
CEPRAVIN IM	28			12	
		SUANOVIL injectable		11	
		SPIROVET injectable		1	
		TYLAN injectable		1	
		SYNULOX IM		1	
				VONAPEN IM + SUANOVIL injectable	1
				ORBENIN IM + SUANOVIL injectable	1
RILEXINE IM	1	SUANOVIL injectable		1	
CEFOVET ou FATROX IM	1			1	
ORBENIN IM	3		VONAPEN IM + SUANOVIL injectable	1	
		SUANOVIL injectable		1	
			CEPRAVIN IM	1	
ORBENOR IM	2	SUANOVIL injectable		1	
			CEPRAVIN IM + SUANOVIL injectable	1	
ORBENIN ou ORBENOR IM	1			1	
FATROX IM	1	MARBOCYL injectable		1	
VONAPEN IM	4			2	
			CEPRAVIN IM	1	
			CEPRAVIN IM + MICOTIL injectable	1	
NAFPENZAL IM	2	INTRAMICINE injectable		1	
			CEPRAVIN IM	1	
GENTAMAM ou ORBENIN IM	1		CEPRAVIN IM + SUANOVIL injectable	1	
COLICLOX IM	1		MASTIJET	1	
SPECIORLAC	1		CEPRAVIN IM + SUANOVIL injectable	1	
VONAPEN IM ou ORBESEAL	1		CEPRAVIN	1	
ORBENIN IM + DRYFLEX	1		CEPRAVIN IM+ DRYFLEX	1	
Total	53			53	

\* Nombre d'élevages où cette combinaison de traitement a été citée. \*\* Intra-mammaire. \*\*\* Douteuse (D), Infectée (I)

**Tableau 26** : Eléments de prévention des omphalites cités par les éleveurs:

Classe thérapeutique	Famille(s)	Molécule(s)	Noms déposés	Nb*
Soins locaux		Formaldéhyde	NUT-OMBYL	11
	Produits Iodés		Teinture d'iode	6
			UDD ERGOLD	1
			IODSHIELD	1
			VETEDINE	1
			MERCRYL	1
	Alcool		Eau de vie	3
Cicatrisant	Aluminium	ALUMISOLE	4	
Antibiotiques	Tétracyclines	Oxytétracycline	OXYTETRIN SPRAY	16
	Pénicillines	NP	NP	1
Total				45

\* Nombre d'élevages où cette spécialité a été citée.