

## ANTIBIOPREVENTION ET SALMONELLOSE BOVINE

J.P. LAFONT\*, J.F. GUILLOT\*, E. CHASLUS-DANGLA\*

=====

RESUME : Comme toute thérapeutique antibiotique, l'antibioprévention des salmonelloses bovines a une cible bactérienne sur laquelle on attend un effet curatif, mais aussi des effets secondaires indésirables.

La cible bactérienne est essentiellement représentée par les deux sérovars *S. typhimurium* et *S. dublin*, dont la plupart des souches sont actuellement porteuses de résistances plasmidiques multiples aux antibiotiques. Les connaissances dont on dispose sur la pathogénie et l'épidémiologie des salmonelloses bovines et sur la pharmacologie des antibiotiques semblent par ailleurs actuellement insuffisantes pour permettre de définir une stratégie cohérente d'antibioprévention des salmonelloses chez les bovins. D'autre part, les effets secondaires indésirables de l'antibiothérapie, en particulier le risque de sélection de bactéries résistantes et la destruction des équilibres bactériens intestinaux, sont d'inévitables conséquences des distributions préventives d'antibiotiques.

Les bovins représentent enfin un réservoir de salmonelles antibiorésistantes dont le rôle dans la contamination humaine par ces germes pathogènes a récemment été remis en lumière aux Etats-Unis.

Il convient donc de considérer l'antibioprévention des salmonelloses comme une mesure temporaire et aléatoire dont la mise en oeuvre ne peut être systématique.

Elle ne doit s'exercer qu'avec des molécules ne présentant pas le risque de permettre aux résistances plasmidiques de s'étendre. En particulier, les antibiotiques pour lesquels existe une résistance plasmidique encore minoritaire chez les salmonelles, tels que le triméthoprime (pour *S. dublin*), la gentamicine et l'apramycine (pour les deux sérovars) devraient être strictement réservés à l'usage curatif.

L'appréhension efficace des salmonelloses bovines ne peut reposer que sur l'utilisation conjointe de méthodes hygiéniques et médicales, parmi lesquelles l'administration d'antibiotiques ne devrait jouer qu'un rôle mineur et occasionnel. Il semble impératif que de drastiques améliorations hygiéniques soient rapidement apportées dans ce but à la collecte, à la distribution et à l'élevage intensif du veau. L'importance des réseaux de surveillance de l'antibiorésistance bactérienne doit ici être soulignée.

-----  
\* I.N.R.A. - C.R. de Tours - Station de pathologie aviaire et de parasitologie - Nouzilly - 37380 Monnaie.

SUMMARY : Preventive antibiotic treatments of bovine salmonellosis are aimed at a bacterial target on which a therapeutic effect is expected, but they are also endowed with undesirable side-effects.

The bacterial target is essentially constituted by the two serovars S. typhimurium and S. dublin. The majority of these strains are harbouring transferable multiple-resistance plasmids. The pathogeny and epidemiology of bovine salmonellosis are not sufficiently well known to allow the definition of a preventive antibiotic strategy in the bovine species. Moreover, preventive treatments are likely to exert the undesirable side-effects of antibiotic therapy, particularly the selection of resistant bacteria and the disturbance of the balance between intestinal bacterial populations destroying the protective effect of the normal flora.

On the other hand, bovine animals represent a reservoir of antibiotic-resistant Salmonellae and their role in human contamination with these pathogenic microorganisms has recently been highlighted by current work in the united states.

The preventive distribution of antibiotics must thus be considered as a temporary and hazardous measure which cannot be systematically instituted. This prevention must not utilize antibiotic molecules able to amplify the extension of plasmidic resistance. In particular, antibiotics for which plasmidic resistance has not yet reached a large prevalence, such as trimethoprim, gentamicin or apramycin, must strictly be preserved for curative purposes.

An efficient prevention of bovine salmonellosis can only rely upon the conjunction of hygienic and medical procedures, among which antibiotic distribution must play a minor and occasional role.

Drastic hygienic improvements of the calf trade and rearing must be obtained in that respect.

The prominent importance of a thorough surveillance of the antibiotic resistance of Salmonella species must also be underlined.

\* \* \*

Les antibiotiques sont des médicaments. L'antibioprévention est une thérapeutique. L'utilisation de substances chimiothérapeutiques à dose thérapeutique ne peut en effet être considérée que comme un traitement.

Un traitement antibiotique a une cible bactérienne sur laquelle on attend un effet thérapeutique, mais il a aussi des effets secondaires dont on accepte de subir les inconvénients compte tenu des avantages escomptés.

## I. LA CIBLE

Les bactéries visées par l'intervention sont les salmonelles susceptibles de déclencher une infection bovine, soit chez l'adulte, soit chez le veau. Elles appartiennent pour la plupart à l'espèce S. choleraesuis sous-espèce choleraesuis de la systématique moderne (Le Minor et coll., 1982 a). Bien qu'un grand nombre de sérovars (ou "sérotypes") puissent infecter les bovins, les problèmes cliniques majeurs sont attendus de S. typhimurium et S. dublin chez ces animaux (Richardson, 1975 ; Larsen et Linton, 1984).

Le choix des molécules à utiliser et le mode d'intervention dépendent donc essentiellement de considérations relatives à ces deux types majeurs.

### A. Données microbiologiques

Le premier facteur à prendre en compte est la sensibilité générale de ces germes aux antibiotiques. La décision est ici extrêmement délicate. En effet, S. typhimurium est une des bactéries manifestant le plus fréquemment une résistance très large à de nombreuses substances (Anderson, 1968 ; Corbion et Gledel, 1981). Ce sérovar semble en effet particulièrement apte à acquérir et à répliquer les plasmides de nombreux groupes d'incompatibilité connus chez les Entérobactéries (Petit et coll., 1981). Les résistances rapportées peuvent concerner la quasi-totalité des familles d'antibiotiques pour lesquelles des résistances plasmidiques sont connues.

Un traitement curatif peut s'inspirer des résultats d'un examen de laboratoire qui permettra de l'instaurer ou de le rectifier en fonction des propriétés de la souche isolée. Il n'en est pas de même pour un traitement préventif, surtout s'il est pratiqué "en aveugle".

Pour S. dublin, la situation pouvait sembler plus favorable il y a quelques années, mais ce sérovar a lui aussi montré une évolution nette vers la multirésistance (Corbion et Gledel, 1980 ; Martel et Fleury, 1979). Au contraire de S. typhimurium, "chaudron de sorcière" (Bell, 1981) hébergeant de nombreux plasmides différents, il semble qu'on assiste, chez S. dublin, à la diffusion de quelques souches portant des plasmides de résistance caractéristiques (Lintermans et Pohl, 1983 ; POHL et coll., 1979). Un phénomène analogue avait été remarqué, en médecine humaine, pour S. typhi (Anderson, 1975).

Nous reviendrons sur les causes possibles de telles évolutions mais il est certain que la pression de sélection antibiotique subie par la population des sérovars de salmonelles y joue un rôle important. Le choix thérapeutique s'avère donc maintenant très délicat pour S. dublin aussi et le recours au laboratoire s'impose ici encore pour les interventions curatives. Les traitements préventifs en aveugle présentent ainsi le même caractère aléatoire que pour S. typhimurium.

### B. Données pathogéniques

Il est possible de montrer la virulence des salmonelles par inoculation parentérale.

La voie d'infection naturelle la plus habituelle est la voie orale, mais il est paradoxalement très difficile de produire une infection expérimentale par cette voie, sauf si l'on utilise des doses énormes, peu vraisemblables dans les cas d'infection naturelle, aussi bien chez les bovins (Smith et coll., 1979 ; Wray et Sojka, 1981), que chez l'Homme (Blaser et Newman, 1982).

Par ailleurs, le portage sain des salmonelles au niveau intestinal est un phénomène observé dans toutes les espèces animales, les bovins en particulier. Il est constaté aussi bien lors de prélèvements systématiques effectués chez des animaux sains (Samuel et coll., 1981) que chez des sujets expérimentalement infectés per os mais n'ayant pas exprimé de signes cliniques (Wray et Sojka, 1981).

Les populations de salmonelles paraissent réprimées chez les porteurs par un effet dit "de barrière" (Raibaud et coll., 1977) de "résistance à la colonisation" (Van Der Waaij et coll., 1971) ou d'"exclusion compétitive" (Lloyd et coll., 1977) exercé par les autres composants de la microflore intestinale.

Il semble nécessaire que les populations de salmonelles s'élèvent pour qu'une infection ait lieu chez le porteur. Par la suite, un phénomène analogue à celui de la translocation (Berg et Garlington, 1979) se produit. Il est accru par les propriétés de virulence des salmonelles, sans doute d'origine, au moins en partie, plasmidique chez *S. typhimurium* (Jones et coll., 1982 ; Popoff et coll., 1984) et *S. dublin* (Terakado et coll., 1983), permettant à ces germes de détruire la bordure en brosse puis de pénétrer dans les cellules épithéliales et de gagner la lamina propria en créant des lésions ulcéraives. Le passage dans la lymphe drainante a pour conséquence l'atteinte des ganglions et de la circulation sanguine, créant une septicémie et aboutissant à des localisations à d'autres organes (Le Minor et coll., 1982 b ; Samuel et coll., 1981).

Les facteurs permettant qu'à partir d'un état de portage asymptomatique les populations de salmonelles s'élèvent, ce qui semble un préalable nécessaire à l'apparition de troubles cliniques, sont très mal connus, mais toute intervention ayant la même conséquence présente les mêmes risques.

L'une des ambiguïtés du traitement préventif apparaît ici. De toute évidence, ce traitement ne peut prétendre viser que la seconde étape d'invasion de l'organisme, l'"étape-maladie". En effet, la lutte par les antibiotiques contre le phénomène de portage latent est illusoire : l'élimination de bactéries du tube digestif requiert des doses massives et prolongées d'antibiotiques, sans commune mesure avec les doses préconisées pour l'antibioprévention (Klarstersky et Hensgens, 1973). Même à ces doses, des échecs sont souvent enregistrés (Raibaud et coll., 1975).

A quel niveau, local ou général, attend-on une activité des substances administrées dans un but d'antibioprévention ? Apparemment, aux deux niveaux si l'on en juge d'après l'existence de spécialités spécifiques associant deux molécules, l'une non résorbée (colistine), l'autre bien résorbée (tétracycline) par voie orale. L'empirisme de cette démarche nous semble pouvoir être remis en cause.

### C. Données pharmacologiques

La répartition des substances médicamenteuses dans les différents compartiments et organes en fonction de la voie choisie et des doses administrées est un élément dont dépend le succès d'une thérapeutique. Bien que les données pharmacologiques fassent parfois défaut chez les bovins, ou soient déduites d'études effectuées dans d'autres espèces, on dispose en général de résultats permettant de diriger avec succès des traitements curatifs (Van Den Heuvel, 1984 ; Ziv, 1977 ; Ziv et coll., 1977, 1980).

Pour la prévention, il n'en est pas de même. On admet communément que les doses nécessaires sont inférieures à la dose curative, sans que les raisons de cette posologie soient fondées sur des considérations pharmacologiques. Ce qui semble risqué si l'on cherche à obtenir un effet par voie générale, devient totalement aléatoire pour un effet local au niveau intestinal. Les concentrations de produits actifs dans le contenu intestinal sont en général très mal connues, de nombreux facteurs pouvant y modifier la concentration ou l'activité des antibiotiques (Escoula et coll., 1981, 1984). Pour certaines substances telles que les  $\beta$  lactamines, l'existence d'une flore intestinale majoritairement résistante et susceptible de libérer localement des  $\beta$  lactamases peut être un facteur supplémentaire d'insuccès (Coste et coll., 1984).

### D. Données épidémiologiques

L'instauration d'un traitement préventif des salmonelloses n'a de sens que si l'on a des raisons de craindre une contamination de l'effectif traité. La fréquence du portage inapparent (jusqu'à 10 sérotypes différents chez le même animal : Samuel et coll., 1981), la multiplicité des sources d'infection et des voies par lesquelles elles peuvent contaminer les animaux (Morisse et coll., 1984), ne permettent pas de considérer qu'il existe des élevages à l'abri de tout risque. Faut-il pour autant que l'antibioprévention soit systématique ? L'antibiothérapie exclut par définition tout automatisme (Duval et Soussy, 1980). S'il n'est pas possible de calculer très précisément les risques réels, il faut remarquer que la nécessité d'une antibioprophyxie semble d'autant plus s'imposer aux utilisateurs que le niveau sanitaire des élevages est plus bas (Linton, 1977). Les antibiotiques deviennent alors le palliatif d'insuffisances hygiéniques.

Il subsiste beaucoup d'inconnues dans la connaissance de l'épidémiologie des salmonelloses. Cependant, les souches les plus dangereuses, présentant les antibiorésistances les plus étendues et (ou) les plus nouvelles, peuvent être plus aisément dépistées par les laboratoires du fait que ces résistances représentent des marqueurs facilitant leur repérage. Si tous les partenaires, praticiens, éleveurs, laboratoires de diagnostic, sont convaincus de la nécessité d'étudier la diffusion de ces souches, il devient possible de les suivre et de fournir à ce sujet des indications qui permettent d'orienter la thérapeutique et d'éviter les interventions les plus intempestives (Lintermans et Pohl, 1983 ; Threlfall et coll., 1978).

D'autre part, les efforts faits localement pour suivre l'épidémiologie des salmonelloses, en particulier bovines, même dues à des souches présentant des antibiorésistances plus classiques, sont également une source d'informations utiles pour guider la thérapeutique, curative ou préventive.

Enfin, les indications beaucoup plus globales des enquêtes nationales, dont les résultats sont périodiquement publiés ne devraient jamais être oubliées lorsqu'il est question d'instaurer un traitement, préventif ou curatif (Pantaléon et coll., 1975 ; Corbion et Gledel, 1981 ; Martel et Moulin, 1982 ; Pohl et coll., 1983, b, c, 1984).

#### E. Données expérimentales

L'effet des traitements antibiotiques peut être étudié chez des animaux expérimentalement infectés. Les difficultés de la reproduction expérimentale des salmonelloses ont déjà été évoquées. Elles limitent la fiabilité de telles études. Toutefois, à condition d'utiliser des voies d'inoculation artificielles, des doses élevées ou des artifices expérimentaux, ces travaux permettent de juger de l'efficacité de traitements curatifs. Ils ont établi que le chloramphénicol, les  $\beta$  lactamines telles que l'ampicilline ou l'amoxycilline, la spectinomycine, la gentamicine, les quinolones, le triméthoprime, l'apramycine, pouvaient être utilisés avec succès en cas d'infections dues à des souches sensibles (Cook, 1973, Daniels et coll., 1977, Espinasse et coll., 1981 ; Osborne et coll., 1978, Suzuki, 1979, White, 1977).

Il n'est pas expérimentalement possible à l'heure actuelle de reproduire l'état pathologique mal défini que visent les traitements préventifs et aucune indication ne peut être tirée ici des travaux expérimentaux.

Les résultats d'études comparant sur le terrain les résultats obtenus chez des animaux recevant ou non une antibioprofylaxie doivent être pris avec beaucoup de prudence en raison de la limitation majeure des études de ce type, en particulier chez les bovins : la représentativité toujours douteuse du "lot-témoin".

### III. EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES

Les effets secondaires indésirables sont l'inévitable conséquence de tout traitement. Dans le cas de traitements curatifs, si la cible est bien définie, on peut accepter d'en courir le risque.

Les avantages des traitements préventifs nous paraissent, au contraire, beaucoup plus difficiles à estimer et il est bien plus aisé d'en mettre en évidence les inconvénients.

#### A. Toxicité

Cet effet secondaire n'est pas à craindre aux doses normalement utilisées. Il semble cependant avoir été produit et même recherché avec le chloramphénicol dont l'effet toxique à forte dose aurait été mis à profit dans le but de "blanchir" des veaux. De telles pratiques sont sans doute aussi exceptionnelles que frauduleuses. Il nous paraît inutile de les commenter.

## B. Résidus

Autre conséquence indésirable de l'antibiothérapie, la présence de résidus de médicaments dans les produits destinés à l'alimentation humaine devrait être éliminée par le respect des délais d'attente réglementairement prévus. La réalité du respect de ces délais dans la pratique peut dans certains cas être mise en doute. La vigilance s'impose ici à tous les niveaux pour que ce respect soit absolu.

## C. Sélection de bactéries antibiorésistantes

Cet inconvénient est constant : un traitement antibiotique est parfois efficace, il est toujours "sélectionnant".

L'expérimentation animale et les observations cliniques permettent d'affirmer que toute molécule antibiotique utilisée à des doses thérapeutiques a un effet sélectif sur les bactéries qui lui résistent (Richard et coll., 1982).

Cet effet, directement mesurable dans des conditions expérimentales (Stabler et coll., 1982), se retrouve indirectement dans les résultats des enquêtes sur l'évolution de l'antibiorésistance de la plupart des germes pathogènes, dans toutes les espèces animales, dans le Monde entier. Il possède deux caractéristiques (Pohl et Thomas, 1972), particulièrement évidentes chez les sérovars S. typhimurium et S. dublin :

### ◊ La fréquence des souches résistantes s'est généralement accrue.

Lorsque cet accroissement a cessé, ou même lorsqu'une réduction a semblé s'amorcer, ces phénomènes n'ont pas concerné les souches d'origine bovine (Corbion et Gledel, 1981).

### ◊ L'étendue des résistances multiples a également augmenté.

D'autre part, l'apparition en thérapeutique de molécules nouvelles est très souvent suivie de l'émergence rapide de souches résistantes, par exemple pour l'ampicilline (Pohl et coll., 1970, 1972) puis le triméthoprime (Richard et coll., 1978) enfin la gentamicine et l'apramycine (Dubel et coll., 1982 ; Hirsh et coll., 1983 ; Hedges et Shannon, 1984). Ces résistances nouvelles viennent presque toujours accroître l'étendue des résistances multiples déjà vastes, dans les souches où elles se manifestent.

Les causes de cette évolution ont été discutées (Guillot et coll., 1983) : effet de sélection des traitements sur des populations bactériennes hébergeant avec une grande fréquence des plasmides transférables par conjugaison, elles-mêmes susceptibles de diffuser épidémiologiquement. L'intensification des échanges d'animaux, nationaux et internationaux (Pohl et coll., 1983 a, d ; Rowe et coll., 1979) a sans doute accru la vitesse de ce processus.

Très souvent, les gènes bactériens responsables de résistances nouvelles sont situés sur des transposons (Cornelis, 1981 ; Lafont et Chaslus-Dancla, 1983), capables de s'insérer sur des plasmides ne les possédant pas encore, ce qui explique la facilité avec laquelle ces résistances viennent accroître l'étendue des multirésistances.

Chez S. dublin, la transposition sur le chromosome semble se produire aussi avec facilité (Helmuth, 1984). La diffusion rapide en Grande-Bretagne de souches multirésistantes de S. typhimurium du lysotype 29 (Anderson, 1968) et, plus récemment, du lysotype 204 (Threlfall et coll., 1978) est un exemple de cette épidémiologie accélérée.

Il n'est donc pas possible de considérer, dans un élevage aussi "ouvert" que celui du veau, que l'effet des traitements s'exerce "en vase clos" sur une population bactérienne qui peut ne pas comprendre d'élément préexistant résistant à la molécule utilisée. Tout traitement tôt ou tard, a une très forte probabilité de faire pression sur une souche résistante, préexistante ou introduite. Le phénomène de co-sélection (Lafont et coll., 1980) est, de plus, particulièrement sensible chez les salmonelles telles que S. typhimurium et S. dublin où les souches à résistance unique sont rares.

D'autre part, il convient de souligner que la flore colibacillaire du veau héberge, en général avec une très haute fréquence, des plasmides d'antibiorésistance (Guillot et Lafont, 1983). Un grand nombre de ces plasmides est transférable entre bactéries par conjugaison. Le tube digestif des jeunes animaux semble être un site privilégié pour de tels transferts (Sansonetti et coll., 1980), qui peuvent également se produire dans le rumen des moutons, où le jeûne les favorise (Smith, 1977), et dans les fèces de veaux (Timoney et Linton, 1982). Ainsi, la pression de sélection exercée sur la flore colibacillaire chez le veau, gros consommateur d'antibiotiques (Gorse et Janet, 1983), peut avoir pour effet d'augmenter le réservoir de plasmides transférables aux salmonelles (Linton et coll., 1981 ; Timoney et coll., 1980).

Cette situation a des conséquences pratiques pour l'antibioprévention :

- ◊ Les traitements par des molécules pour lesquelles la fréquence de résistance est très élevée (tétracyclines, ampicilline et amoxycilline, déoxystreptamines "de première génération" : kanamycine et néomycine, streptomycine) ont peu de chances d'exercer un effet de sélection direct sur une population déjà majoritairement résistante. Ils ont également peu de chance d'être efficaces. On peut utiliser curativement ces substances pour le traitement d'infections causées par les quelques souches sensibles qui subsistent. L'association amoxycilline-acide clavulanique pourrait avoir un intérêt particulier dans ces traitements curatifs.
- ◊ Les substances pour lesquelles la fréquence de résistance est un peu moins élevée mais est en voie d'accroissement, triméthoprime essentiellement, présentent des risques élevés d'échec et ne peuvent qu'accélérer encore l'évolution vers une résistance majoritaire. Mieux vaut réserver le triméthoprime au traitement curatif des infections à S. dublin, assez généralement sensible à cette substance, et aux quelques S. typhimurium non résistants.
- ◊ Les associations, mêmes synergiques, n'offrent aucune garantie de sécurité, surtout si elles mettent en oeuvre deux substances pour lesquelles existent des résistances plasmidiques : la sélection s'exerce alors sur des souches présentant déjà ces deux résistances, sans doute associées à d'autres.



- ◊ Les antibiotiques d'introduction plus récente, pour lesquels la résistance plasmidique reste rare (gentamicine, apramycine) semblent avoir une très forte capacité à sélectionner très rapidement les quelques souches qui leur résistent, et résistent en général à de nombreuses autres substances. Leur efficacité serait probablement ainsi très grande et très brève en cas d'usage préventif.
- ◊ Les molécules pour lesquelles aucun mécanisme de résistance plasmidique n'est connu semblent ici beaucoup plus sûres. Elles ont toutefois aussi leurs limites.
  - . La fréquence de résistance aux furanes n'est pas négligeable. Ce type de résistance a peu été étudié et il est possible qu'existent des résistances plasmidiques (Breeze et Obazeiki-Ebor, 1983).
  - . Les quinolones (acide nalidixique, fluméquine) semblent conserver une bonne activité générale. Toutefois, les mutants résistants apparaissent avec une fréquence relativement élevée chez les entérobactéries en général. Ils ne sont pas rares chez les souches sauvages de colibacilles (Moulin et coll., 1983). Ces souches résistantes aux quinolones sont également souvent pourvues de multi-résistances plasmidiques.
  - . La colistine et les polymyxines ne semblent pas avoir un grand effet de sélection de mutants résistants, apparemment peu fréquents. Leur très faible résorption par voie orale peut être un inconvénient pour l'efficacité thérapeutique (Laine et Beucler, 1978), mais constitue un avantage vis-à-vis des risques de résidus.

#### D. Destruction des effets antagonistes intestinaux

La flore normale commensale (ou "saprophyte") du tube digestif exerce sur les germes pathogènes susceptibles de contaminer les animaux un effet de barrière allant de l'exclusion drastique pure et simple (cas de Shigella chez la souris : Freter, 1962) à un effet permissif de réduction de la population, par exemple pour les salmonelles chez les volailles. Ce phénomène, qui semble exister chez toutes les espèces animales, a surtout été étudié chez le poulet et le dindon, depuis que Nurmi et Rantala (1973) ont proposé de l'utiliser en pratique dans la lutte contre la contamination salmonelle de ces espèces.

Le mécanisme reste très mal connu (Barnes et coll., 1980). L'obtention de cet effet requiert la présence chez les animaux, d'une flore intestinale complexe dans laquelle prédominent les bactéries anaérobies strictes.

Tout facteur susceptible de perturber l'équilibre complexe de cette flore a pour conséquence une réduction de cet effet de barrière contre les salmonelles qui sont alors capables de s'implanter avec d'importantes tailles de population, ou de croître chez les animaux porteurs. Nous avons étudié de ce point de vue l'effet d'infestations parasitaires subcliniques vis-à-vis de S. typhimurium chez le poulet (Lafont et coll., 1983), et Lantier et coll. (1979) ont obtenu des résultats analogues chez la souris.

Qu'en est-il chez les bovins ? Aitken et coll. (1976), Hall et coll. (1981), ont montré que l'infestation par Fasciola hepatica accroissait la sensibilité des bovins à l'infection expérimentale par S. dublin. L'effet est sans doute dû plus aux lésions hépatiques qu'à une perturbation de la microbiologie intestinale. Ostertagia ostertagi par contre, ne semble pas exercer d'effet aggravant (Aitken et coll., 1984).

Plus importante est la perturbation de l'effet protecteur de la microflore exercée par les antibiotiques. Beaucoup de bactéries commensales intestinales sont extrêmement sensibles à ces agents qui en réduisent considérablement les populations et perturbent leur activité métabolique. La disparition de l'effet de barrière anti-salmonelles a été observée chez les volailles après traitement par la tétracycline (Rantala, 1974) ou le furazolidone (Rantala et Nurmi, 1974). Ce phénomène est également observé chez l'Homme et expérimentalement chez la souris, où l'antibiothérapie a souvent pour conséquence un accroissement spectaculaire des populations de pathogènes intestinaux, normalement limitées par la microflore (Tancredi et coll., 1977).

Smith et Tucker (1975 a, b, 1978) ont montré que la distribution de tétracycline et d'autres antibiotiques à des poussins avait pour effet de prolonger l'excrétion de S. typhimurium en nombres accrus et de faciliter le transfert épidémique de ce germe entre animaux. Cet effet était également obtenu avec des composés tels que le nitrovin ou la tylosine, à spectre d'activité restreint aux bactéries à Gram positif. Finlayson et Barnum (1973), Gutzman et coll. (1976), chez le porc, Nivas et coll. (1976) chez le dindon, Jarolmen et coll. (1976) chez le poulet, Evangelisti et coll. (1975), Girard et coll. (1976) chez le porc, le poulet et le veau, Layton et coll. (1975) chez le veau, n'ont pas retrouvé cet effet dans des conditions expérimentales alors que d'autres auteurs (Wilcock et Olander, 1978 ; Ojeniyi, 1982) parvenaient à le reproduire. Les raisons de ces désaccords ont été clairement mises en évidence par Williams et coll. (1978) : les résultats varient, au gré des auteurs, pourrait-on presque dire, selon que l'expérimentation est menée avec des souches de salmonelles sensibles ou résistantes. Schématiquement, la suppression de l'effet de barrière de la flore n'est pas perceptible si la souche expérimentale est sensible, car celle-ci se voit également affectée par le traitement, alors qu'il apparaît manifestement si la souche porte un plasmide de résistance et n'est plus inhibée par une flore déséquilibrée sous l'effet du traitement. Un effet analogue est observé avec les produits à spectre limité aux bactéries à Gram positif, auxquels les salmonelles ont une résistance naturelle "intrinsèque" (Smith et Tucker, 1975 b ; Holmberg et coll., 1984 b).

Chez l'Homme également, les traitements antibiotiques ont souvent pour effet de prolonger l'excrétion des salmonelles (Aserkoff et Bennett, 1962 ; Nye, 1981 ; Marks, 1982). C'est une des raisons pour lesquelles les médecins évitent l'antibiothérapie chez les porteurs et dans les cas de salmonelloses mineures (Laine et Beucler, 1978).

E. Les bovins, réservoirs de salmonelles antibiorésistantes susceptibles d'infecter l'Homme

Le problème des salmonelloses bovines dépasse la simple pathologie animale. En effet, la plupart des sérovars, en particulier S. typhimurium et plus encore S. dublin, sont des pathogènes humains.

Les voies par lesquelles les bactéries d'origine animale peuvent infecter l'Homme sont multiples (Linton, 1977), parfois insoupçonnées (Taylor et coll., 1982).

On considère souvent que l'épidémiologie des salmonelloses est relativement indépendante dans ces deux espèces (Neu et coll., 1975 ; Cherubin, 1981).

Toutefois, la contamination humaine existe bien, pour S. typhimurium (Anderson, 1968) comme pour S. dublin (Pohl et coll., 1977).

Des publications très récentes émanant du "Center for Disease Control" d'Atlanta remettent en évidence le rôle des bovins dans la contamination humaine.

Elles sont basées sur un travail épidémiologique très approfondi (Brunner et coll., 1983), mettant en oeuvre les techniques d'analyse moléculaire des marqueurs génétiques des souches en cause (plasmides). Holmberg et coll. (1984 a) sur 38 épidémies de salmonelloses humaines survenues de 1971 à 1983 aux Etats-Unis et dont la source a pu être identifiée, en ont ainsi attribué 18 à une contamination animale, dont 13 avaient une origine bovine.

Les cas d'origine bovine étaient majoritairement dus à des souches antibiorésistantes (70 %), qui semblent avoir été plus virulentes pour l'Homme que les sensibles.

La consommation de lait cru a pu être mise en cause dans 4 cas d'origine bovine, la consommation de viande ou une transmission directe dans les 9 autres cas.

Holmberg et coll. (1984 b) ont d'autre part, approfondi l'étude d'une épidémie due à S. newport et survenue en 1983, concernant au moins 18 personnes dont 11 ont dû être hospitalisées, avec un décès à l'Hopital. La consommation de hamburgers contaminés a pu être identifiée comme l'origine des cas humains. La prise d'antibiotiques semble avoir contribué à déclencher ou à aggraver les cas les plus sérieux.

Même si les chaînes épidémiologiques peuvent fonctionner dans l'autre sens et si l'on connaît des cas de contamination bovine d'origine humaine (Anonyme, 1981), ces travaux relancent la polémique sur l'utilisation des antibiotiques dans le domaine animal et redonnent de la vigueur aux partisans de restrictions sévères en la matière (Bennett, 1980 ; Novick, 1981).

Ils sont, comme le remarque Sun (1984), un "fusil fumant" braqué sur l'élevage et sur la manière dont on y utilise les antibiotiques. L'élevage des jeunes bovins est, une fois encore..., particulièrement visé.



### III. ELEMENTS POUR UNE CONCLUSION

En dehors de cas très particuliers, le problème de l'antibioprévention des salmonelloses bovines ne se pose que dans l'élevage hors-sol intensif du veau. Dans les pays qui ont développé ce type de production, elle possède nombre de caractéristiques (Morisse, 1982, 1983 ; Espinasse, 1983 ; Vallet, 1983) particulièrement favorables à l'émergence des salmonelloses. Les veaux naissent chez des éleveurs laitiers, souvent modérément intéressés à la qualité de ce produit. Après une très incertaine buvée de colostrum, les animaux sont ramassés et transportés dans les régions éloignées où ils seront élevés. Au grave stress du transport s'ajoute fréquemment une négligence de l'indispensable distribution de liquide. La désinfection des véhicules de transport est souvent insuffisante ou omise. Les animaux sont mélangés et brassés dans des marchés de gros où sont réunies toutes les conditions favorables aux échanges bactériens. Dès la fin de leur périple, ces veaux sont élevés dans des conditions de forte densité avec un aliment liquide particulièrement propice aux pullulations microbiennes. Bell (1981) a pu dire que "ce type d'élevage semble avoir été mis au point par les salmonelles pour assurer leur propre survie".

Dans ces conditions, la distribution préventive d'antibiotiques est facilement perçue comme une nécessité. Mais il est difficile de convaincre de cette prétendue nécessité les observateurs étrangers au système. Tout au plus, peut-on considérer cette distribution comme un pis-aller temporaire d'efficacité discutable.

Afin que cette très aléatoire mesure préventive ne soit une source de problèmes aigus, rendant à terme la production intensive de veau impossible, elle doit à notre avis, respecter un certain nombre de principes :

- ◊ Le traitement préventif ne doit pas être une routine automatique. Il ne doit s'instaurer que si les risques épidémiologiques paraissent majeurs au thérapeute.
- ◊ La prévention ne doit s'exercer qu'à l'aide de molécules pour lesquelles la résistance plasmidique ne semble actuellement pas exister ou n'être pas capable de s'étendre, non résorbées par voie orale, et peu aptes à sélectionner des mutants résistants stables. La colistine offre ici plus de sécurité que les quinolones ou les dérivés furaniques.
- ◊ La prévention systématique ne doit pas faire appel à des substances récemment introduites dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire. La gentamicine et l'apramycine, en particulier, doivent être mises en réserve pour des interventions purement curatives. Il est inquiétant de voir suggérer l'emploi de ces substances dans un but préventif (Theys et coll., 1983) compte tenu de la rapidité avec laquelle peuvent émerger et diffuser des souches résistantes.

Pour éviter que les mesures de thérapeutique préventive ne se pérennisent, il nous paraît extrêmement urgent que soient apportées de drastiques améliorations hygiéniques à la production, à la collecte, à la distribution et à l'élevage des veaux en batterie.

La mise au point de vaccins plus efficaces semble également parallèlement souhaitable. De même, des progrès peuvent être obtenus dans la reconnaissance clinique des salmonelloses, permettant de définir des démarches thérapeutiques mieux adaptées (Boone, 1984).

Enfin, la surveillance de l'antibiorésistance des salmonelles doit être amplifiée et les réseaux qui la permettent (L.C.H.A., L.N.P.B.) renforcés.

La prévention des salmonelloses bovines ne peut continuer à reposer sur les seuls agents chimiothérapeutiques dont l'échec à terme est prévisible.

Il ne sera possible de tirer parti de façon optimale de l'efficacité des antibiotiques qu'en les associant à d'autres méthodes préventives dans une lutte intégrée.

#### BIBLIOGRAPHIE

- AITKEN (M.M.), JONES (P.W.), HALL (G.A.) and HUGUES (D.L.), 1976.- British Veterinary Journal, 132, 119-120.
- AITKEN (M.M.), JONES (P.W.) and BURDEN (D.J.), 1984.- Research in Veterinary Science, 36, 378-379.
- ANDERSON (E.S.), 1968.- British Medical Journal, 3, 333-339.
- ANDERSON (E.S.), 1975.- Journal of Hygiene, Cambridge, 74, 289-299.
- ANONYME, 1981.- The Veterinary Record, 109, 111.
- ASERKOFF (B.) and BENNETT (J.V.), 1969.- New England Journal of Medicine, 281, 636-640.
- BARNES (E.M.), IMPEY (C.S.) and COOPER (D.M.), 1980.- American Journal of Clinical Nutrition, 33, 2426-2433.
- BELL (J.), 1981.- The Veterinary Record, 109, 438-440.
- BENNETT (J.V.), 1980.- Journal of Infectious Diseases, 142, 631-633.
- BERG (R.D.) and GARLINGTON (A.W.), 1979.- Infection and Immunity, 23, 403-411.
- BLASER (M.J.) and NEWMAN (L.S.), 1982.- Reviews of Infectious Diseases, 4, 1096-1106.
- BOONE (G.), 1984.- In : Larsen et Linton, 1984.

- BREEZE (A.S.) and OBAZEIKI-EBOR (E.E.), 1983.- Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 12, 459-467.
- BRUNNER (F.), MARGADANT (A.), PEDUZZI (R.) and PIFFARETTI (J.C.), 1983.- Journal of Infectious Diseases, 148, 7-11.
- CHERUBIN (C.), 1981.- Reviews of Infectious Diseases, 3, 1105-1126.
- COOK (B.), 1973.- The Veterinary Record, 93, 80.
- CORBION (B.) et GLEDEL (J.), 1980.- Revue de Médecine Vétérinaire, 131, 63-73.
- CORBION (B.) et GLEDEL (J.), 1981.- Recueil de Médecine Vétérinaire, 157, 797-808.
- CORNELIS (G.), 1982.- Bulletin de l'Institut Pasteur, 80, 3-59.
- COSTE (M.), GOUET (P.) and ESCOULA (L.), 1984.- Journal of General Microbiology, 130, 1325-1330.
- DANIELS (L.B.), FINEBERG (D.), COCK RILL (J.M.), HORNSBY (Q.), PETERSON (H.P.) and STRATTON (L.), 1977.- Veterinary Medicine and Small Animal Clinician, 72, 93-95.
- DUBEL (J.R.), ZINK (D.L.), KELLY (L.M.), NAQI (S.A.) and REHSHAW (H.W.), 1982.- American Journal of Veterinary Research, 43, 1786-1789.
- DUVAL (J.), et SOUSSY (C.J.), 1980.- "Abrégé d'Antibiothérapie", 2ème édition, Masson, Paris, 188 pp.
- ESCOULA (L.) et COSTE (M.), 1981.- Annales de Recherches Vétérinaires, 12, 103-108.
- ESCOULA (L.), LARRIEU (G.) and GALTIER (P.), 1984.- Research in Veterinary Science, 36, 5-11.
- ESPINASSE (J.), 1983.- Epidémiologie et Santé Animale, 3, 25-39.
- ESPINASSE (J.), BAYLE (P.), LECOANET (J.) et LOIR (V.), 1981.- Recueil de Médecine vétérinaire, 157, 571-578.
- EVANGELISTI (D.G.), ENGLISH (A.R.), GIRARD (A.E.), LYNCH (J.E.) and SOLOMONS (I.A.), 1975.- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 8, 664-672.
- FINLAYSON (M.) and BARNUM (D.A.), 1973.- Canadian Journal of Comparative Medicine, 37, 139-146.
- FRETER (R.), 1962.- Journal of Infectious Diseases, 110, 38-46.
- GIRARD (A.E.), ENGLISH (A.R.), EVANGELISTI (D.G.), LYNCH (J.E.) and SOLOMONS (I.A.), 1976.- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 10, 89-95.

- GORSE (P.) et JANET (C.), 1983.- Recueil de Médecine vétérinaire, 159, 533-541.
- GUILLOT (J.F.) et LAFONT (J.P.), 1983.- Recueil de Médecine vétérinaire, 159, 314-321.
- GUILLOT (J.F.), LAFONT (J.P.) et CHASLUS-DANCLA (E.), 1983.- Recueil de Médecine vétérinaire, 159, 581-590.
- GUTZMANN (F.), LAYTON (H.), SIMKINS (K.) and JAROLMEN (H.), 1976.- American Journal of Veterinary Research, 37, 649-655.
- HALL (G.A.), HUGUES (D.L.), JONES (P.W.), AITKEN (M.M.), PARSONS (K.R.) and BROWN (G.T.), 1981.- Journal of Comparative Pathology, 91, 227-233.
- HEDGES (R.W.) and SHANNON (K.P.), 1984.- Journal of General Microbiology, 130, 473-482.
- HELMUTH (R.).- In : Larsen et Linton, 1984.
- HIRSH (D.C.), IDEKA (J.S.), MARTIN (L.D.), KELLY (B.J.) and GHAZIKHANIAN (G.Y.), 1983.- Avian Diseases, 27, 767-772.
- HOLMBERG (S.D.), OSTERHOLM (M.T.), SENGER (K.A.) and COHEN (M.L.), 1984 b.- New England Journal of Medicine, 311, 617-622.
- HOLMBERG (S.D.), WELLS (J.G.) and COHEN (M.), 1984 a.- Science, 225, 833-835.
- HOLMBERG (T.), WIERUP (M.) and ENGSTROM (B.), 1984 b.- Poultry Science, 63, 1144-1148.
- JAROLMEN (H.), SAIRK (R.J.) and LANGWORTH (B.F.), 1976.- Journal of Applied Bacteriology, 40, 153-161.
- JONES (G.W.), RABERT (D.K.), SVINARICH (D.M.) and WHITFIELD (H.J.), 1982.- Infection and Immunity, 38, 476-486.
- KLARSTERSKY (J.) and HENSGENS (C.), 1973.- Biomedicine, 18, 279-283.
- LAFONT (J.P.), BREE (A.), NACIRI (M.), YVORE (P.), GUILLOT (J.F.) and CHASLUS-DANCLA (E.), 1983.- Research in Veterinary Science, 34, 16-20.
- LAFONT (J.P.) et CHASLUS-DANCLA (E.), 1983.- In "Plasmidologie et antibiothérapie chez les bovins", Société Française de Buiâtrerie, Ed., Maisons-Alfort, pp. 9-20.
- LAFONT (J.P.), PARDON (P.), GUILLOT (J.F.) et CHASLUS-DANCLA (E.), 1980.- Bulletin des G.T.V., 80, 89-100.
- LAINE (J.F.) et BEUCLER (A.), 1978.- La Revue de Médecine, 41, 2304-2308.

- LANTIER (F.), KERBOEUF (D.), PARDON (P.) et YVORE (P.), 1979.- Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 289, Ser. D, 757-760.
- LARSEN (H.E.) and LINTON (A.H.), 1984.- "Priority aspects of Salmonellosis Research", C.E.E. Editeur, Bruxelles, sous presse.
- LAYTON (H.W.), LANGWORTH (B.F.), JAROLMEN (H.) und SIMKINS (K.L.), 1975.- Zentralblatt für Veterinär Medizin B, 22, 461-472.
- LE MINOR (L.), RICHARD (C.), MOLLARET (H.), BERCOVIER (H.) et ALONSO (J.M.), 1982 b.- In : Le Minor L. et Véron M., "Bactériologie Médicale", Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 241-316.
- LE MINOR (L.), VERON (M.) et POPOFF (M.), 1982 a.- Annales de Microbiologie (Institut Pasteur), 133, 245-254.
- LINTERMANS (P.) et POHL (P.), 1983.- Annales de Recherches Vétérinaires, 14, 412-419.
- LINTON (A.H.), 1977.- The Veterinary Record, 100, 354-360.
- LINTON (A.H.), TIMONEY (J.F.) and HINTON (M.), 1981.- Journal of Applied Bacteriology, 50, 115-129.
- LLOYD (A.B.), CUMMING (R.B.) and KENT (R.D.), 1977.- Australian Veterinary Journal, 53, 82-87.
- MARKS (M.I.), 1982.- Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 9, 328.
- MARTEL (J.L.) et FLEURY (C.), 1979.- Bulletin de la Société des Sciences Vétérinaires et de Médecine Comparée de Lyon, 81, 203-208.
- MARTEL (J.L.) et MOULIN (G.), 1982.- Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique de France, 66, 633-644.
- MORISSE (J.P.), 1982.- Recueil de Médecine vétérinaire, 158, 307-314.
- MORISSE (J.P.), 1983.- Recueil de Médecine Vétérinaire, 159, 409-417.
- MORISSE (J.P.), HUONNIC (D.) et COTTE (J.P.), 1984.- Le Point vétérinaire, 16, 37-43.
- MOULIN (G.), MARTEL (J.L.), GUILLOT (J.F.) et LIBMANN (M.), 1983.- Annales de Recherches Vétérinaires, 14, 121-127.
- NEU (H.), CHERUBIN (C.), LONGO (E.), FLOUTON (B.) and WINTER (J.), 1975.- Journal of Infectious Diseases, 132, 617-620.
- NIVAS (S.C.), YORK (M.D.) and POMEROY (B.S.), 1976.- Poultry Science, 55, 2176-2189.
- NOVICK (R.), 1981.- Annales of the New-York Academy of Sciences, 368, 23-59.
- NURMI (E.) and RANTALA (M.), 1973.- Nature (London), 241, 210-211.



- NYE (F.J.), 1981.- Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 7, 215-216.
- OJENIYI (A.A.), 1982.- British Veterinary Journal, 138, 264-270.
- OSBORNE (A.D.), NAZER (A.H.K.) and SHIMELD (C.), 1978.- The Veterinary Record, 103, 233-237.
- PANTALEON (J.), GLEDEL (J.) et CORBION (B.), 1975.- Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 159, 748-752.
- PETIT (S.), JOLY (B.), LAFEUILLE (B.) et CLUZEL (R.), 1981.- Annales de Microbiologie (Institut Pasteur), 132 A, 69-80.
- POHL (P.), ANTOINE (O.), GHYSELS (G.), CHASSEUR (M.L.), CHARLIER (G.) et THOMAS (J.), 1979.- Annales de Médecine vétérinaire, 123, 485-492.
- POHL (P.), GHYSELS (G.), THOMAS (J.), CHASSEUR (M.L.), MOURY (J.) et VAN ROBAEYS (G.), 1977.- Médecine et Maladies Infectieuses, 7, 342-345.
- POHL (P.), LINTERMANS (P.), SCHLICKER (C.), CHASSEUR (M.L.), GHYSELS (G.) et ROWE (B.), 1983 a.- Annales de Microbiologie (Institut Pasteur), 134 A, 319-328.
- POHL (P.), LINTERMANS (P.), SCHLICKER (C.), GHYSELS (G.) et CHASSEUR-LIBOTTE (M.L.), 1983 b.- Annales de Médecine Vétérinaire, 127, 115-125.
- POHL (P.), LINTERMANS (P.), SCHLICKER (C.), GHYSELS (G.) et CHASSEUR-LIBOTTE (M.L.), 1983 c.- Annales de Médecine Vétérinaire, 127, 603-613.
- POHL (P.), LINTERMANS (P.), VANDENDRIESSCHE (A.) et BOUTIFLAT (Y.), 1983 d.- Annales de Médecine vétérinaire, 127, 279-287.
- POHL (P.), LINTERMANS (P.), SCHLICKER (C.), GHYSELS (G.) et CHASSEUR-LIBOTTE (M.L.), 1984.- Annales de Médecine Vétérinaire, 128, 211-219.
- POHL (P.), ROBAYE (E.) et THOMAS (J.), 1972.- Annales de Médecine vétérinaire, 116, 167-187.
- POHL (P.) et THOMAS (J.), 1972.- Annales de Médecine vétérinaire, 123, 385-396.
- POHL (P.), THOMAS (J.) et ROBAYE (E.), 1970.- Annales de Médecine Vétérinaire, 114, 363-371.
- POPOFF (M.Y.), MIRAS (I.), COYNAULT (C.), LASSELIN (C.) et PARDON (P.), 1984.- Annales de Microbiologie (Institut Pasteur), 135 A, 389-398.
- RAIBAUD (P.), DUCLUZEAU (R.), MULLER (M.C.), GHNASSIA (J.C.), VERON (M.) et GRISCELLI (C.), 1975.- Annales de Microbiologie (Institut Pasteur), 126 B, 357-366.
- RAIBAUD (P.), DUCLUZEAU (R.) et TANCREDE (C.), 1977.- Médecine et Maladies Infectieuses, 7, 130-134.

- RANTALA (M.) and NURMI (E.), 1974.- *Journal of Hygiene Cambridge*, 72, 349-354.
- RANTALA (M.), 1974.- *British Poultry Science*, 15, 299-303.
- RICHARD (Y.), GUILLOT (J.F.), LAFONT (J.P.), CHASLUS-DANCLA (E.) et OUDAR (J.), 1982.- *Revue de Médecine Vétérinaire*, 133, 153-167.
- RICHARDS (H.), DATTA (N.), SOJKA (W.J.) and WRAY (C.), 1978.- *Lancet*, 8101, 1194-1195.
- RICHARDSON (A.), 1975.- *The Veterinary Record*, 96, 329-331.
- ROWE (B.), THRELFALL (E.J.) and WARD (A.S.), 1979.- *The Veterinary Record*, 105, 468-469.
- SAMUEL (J.L.), ECCLES (J.A.) and FRANCIS (J.), 1981.- *Journal of Hygiene Cambridge*, 87, 225-232.
- SANSONETTI (P.), LAFONT (J.P.), JAFFE-BRACHET (A.), GUILLOT (J.F.) and CHASLUS-DANCLA (E.), 1980.- *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, 17, 327-333.
- SMITH (M.G.), 1977.- *Journal of Medical Microbiology*, 10, 29-35.
- SMITH (H.W.) and TUCKER (J.), 1975 a.- *Journal of Hygiene Cambridge*, 75, 275-292.
- SMITH (H.W.) and TUCKER (J.), 1975 b.- *Journal of Hygiene Cambridge*, 75, 293-301.
- SMITH (H.W.) and TUCKER (J.), 1978.- *Journal of Hygiene Cambridge*, 80, 217-231.
- SMITH (B.P.), HABASHA (F.), REINA-GUERRA (M.) and HARDY (A.J.), 1979.- *American Journal of Veterinary Research*, 40, 1510-1513.
- STABLER (S.L.), FAGERBERG (D.J.) and QUARLES (C.L.), 1982.- *American Journal of Veterinary Research*, 43, 1763-1766.
- SUN (M.), 1984.- *Science*, 225, 1375.
- SUZUKI (K.), 1979.- *Journal of the Japanese Veterinary Medical Association*, 32, 205-209.
- TANCREDE (C.), AZIRI (P.), RAIBAUD (P.) et DUCLUZEAU (R.), 1977.- *Médecine et Maladies infectieuses*, 7, 145-149.
- TAYLOR (D.N.), WACHSMUTH (I.K.), SHANGKUAN (Y.H.), SMIDT (E.V.), BARRETT (T.J.), SCHRADER (J.S.), SCHERACH (C.S.), Mc GEE (H.B.), FELDMAN (R.A.), and BRENNER (D.J.), 1982.- *New England Journal of Medicine*, 306, 1249-1253.
- TERAKADO (N.), SEKIZAKI (T.), HASHIMOTO (K.) and NAITOH (S.), 1983.- *Infection and Immunity*, 41, 443-444.

- THEYS (H.), VERHEES (I.) und GRIMON (A.), 1983. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 52, 18-20.
- THRELFALL (E.J.), WARD (L.R.) and ROWE (B.), 1978.- The Veterinary Record, 103, 438-440.
- TIMONEY (J.F.) and LINTON (A.H.), 1982.- Journal of Applied Bacteriology, 52, 417-424.
- TIMONEY (J.F.), TAYLOR (D.E.), SHIN (S.) and Mc DONOUGH (P.), 1980.- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 18, 480-482.
- VALLET (A.), 1983.- Epidémiologie et Santé Animale, 3, 5-24.
- VAN DEN HEUVEL (W.C.M.), 1984.- Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 109, 455-459.
- VAN DER WAAIJ (D.), BERGHUIS DE CRIES (J.M.) and LEKKERKERK-VAN DER WEES (J.E.C.), 1971.- Journal of Hygiene Cambridge, 69, 405-412.
- WHITE (G.), 1977.- In "Antibiotics and Antibiosis in Agriculture". Butterworths London Ed., 229-231.
- WILCOCK (B.) and OLANDER (H.), 1978.- Journal of the American Veterinary Medical Association, 172, 472-477.
- WILLIAMS (R.D.), ROLLINS (L.D.), POCURULL (D.N.), SELWYN (M.) and MERCER (H.D.), 1978.- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14, 710-719.
- WRAY (C.) and SOJKA (W.J.), 1981.- Journal of Hygiene, Cambridge, 87, 501-509.
- ZIV (G.), 1977.- American Journal of Veterinary Research, 38, 337-340.
- ZIV (G.) und NOUWS (J.F.M.), 1977.- Zentralblatt für Veterinär Medizin B, 24, 798-811.
- ZIV (G.), WANNER (M.) and NICOLET (J.), 1980.- Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 3, 87-94.

\* \* \*