

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur  
et de la recherche scientifique  
Université Chadli Bendjedid  
El Tarf



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الشاذلي بن جديد  
الطارف

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des sciences vétérinaire



كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم العلوم البيطرية

## Mémoire de Fin d'Études Présenté en vue de l'obtention d'un Diplôme de docteur vétérinaire

### THÈME

**Etude préliminaire sur l'antibiorésistance de 08 souches  
d'entérobactéries aviaires à l'égard de 16 molécules  
d'antibiotiques .**

Présenté Par : Ihlem Amira

Devant le jury composé de :

<b>RIGHL.S</b>	<b>Pr</b>	<b>Présidente</b>	<b>UCBET</b>
<b>MELLOUK.N</b>	<b>MAA</b>	<b>Examinatrice</b>	<b>UCBET</b>
<b>MANSOURI.N</b>	<b>MCB</b>	<b>Promotrice</b>	<b>UCBET</b>

Année universitaire 2022 - 2023

## **LISTE DES TABLEAUX**

- **Tableau 01. Principaux antibiotiques utilisés en aviculture [25].**
- **Tableau 02. Antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire [28].**
- **Tableau 03 : Caractéristiques des disques d'ATB utilisés [42-43].**
- **Tableau 04 : Table de lecture des valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition pour les Entérobactéries (En médecine vétérinaire) [47-48].**
- **Tableau 05 : Taux de résistance et de sensibilité des entérobactéries vis-à-vis les 16 molécules d'antibiotiques.**

## **LISTE DES FIGURES**

- **Figure 1: Chronologie de la découverte de certains antibiotiques importants en médecine vétérinaire, et de l'apparition de résistances [4].**
- **Figure 2 : mécanismes de résistance des antibiotiques.**
- **Figure 3 : Cercles d'inhibition de la croissance des bactéries sur un antibiogramme [37].**

## **LISTE DES PHOTOS**

- **Photos 1, 2, 3 et 4 : Antibiogrammes de quelques souches étudiées.**

## **Introduction**

### **Partie bibliographique**

#### **Chapitre I : Les antibiotiques dans l'élevage avicole**

I.1.1. Historique

I.1.2. Développement

I.1.3. Critères d'efficacité d'un antibiotique

I.1.4. Principales classes et familles d'antibiotiques

I.1.4.1. Les bêta-lactamines

I.1.4.2. Les aminosides

I.1.4.3. Les macrolides et apparentés

I.1.4.4. Les quinolones et fluoroquinolones

I.1.4.5. Les cyclines

I.1.4.6. Les sulfamides

I.1.5. Notion d'antibiotiques d'importance critique.

#### **Chapitre II : La Résistance aux antibiotiques**

II.1. Résistance acquise et résistance naturelle

II.1.1. Résistance innée ou naturelle

II.1.2. Résistance acquise

II.2. Mécanismes de résistance

II.2.1. Modification de la cible

II.2.1.1. Modification qualitative

II.2.1.2. Modification quantitative II.2.2.

Inactivation de l'antibiotique

II.2.3. Diminution de la quantité d'antibiotique

II.2.3.1. L'efflux des antibiotiques

II.2.3.2. La réduction de la perméabilité membranaire II.3.

Les bactéries multi-résistantes.

II.3.1. Définition de bactéries multi-résistantes (BMR)

#### **Chapitre III : L'antibiogramme**

III.1. Définitions

III.2. Mesures de base de l'activité antibiotique

III.2.1. L'antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé.

III.2.2. Dosage des CMI et CMB

### **Partie expérimentale**

I. Objectifs

II. Méthodologie

III. Résultats IV.

Discussion

V. Conclusion .

## **RESUME**

Afin de surmonter les problèmes de résistance aux antibiotiques (ATB) dans l'industrie avicole,

08 isolats aviaires (poulet et dinde chair) appartenant à 02 espèces d'Entérobactéries différentes (*E.coli*, *Proteus vulgaris*) ont été expérimentés. Leur profil de résistance a été déterminé à l'égard de 16 molécules d'ATB et, afin de rechercher une éventuelle activité antibactérienne.

Avec une antibiorésistance totale évaluée à 71.09%, les antibiogrammes réalisés ont démontré un état alarmant de résistance aux ATB. Les molécules pour lesquelles les antibiorésistances les plus importantes ont été rapportées se sont avérées être la Tétracycline (89.26%), la Colistine

(88.31%), l'Acide Nalidixique (77.07%) et le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (73.65%).

Les résultats que nous avons obtenus semblent être très prometteurs, c'est pourquoi, nous pensons que des études plus poussées, in vivo, seraient très intéressantes pour trouver des alternatives aux ATB dans l'industrie avicole.

**Mots clés:** Entérobactéries aviaires, résistance antimicrobienne.

#### **ABSTRACT**

In order to overcome to the problem of antibiotic resistance (AR) in the poultry industry, 08 avian isolates (broiler chicken and turkey breeding) belonging to 02 different Enterobacteriaceae species (*E.coli*, *Proteus vulgaris*) were tested. Their resistance profile was determined with regard to 16 molecules of antibiotics (ATB) and, in order to search for a possible antibacterial activity.

With a total AR estimated at 71.09%, the antibiograms carried out demonstrated an alarming state of AR. The molecules for which the most important AR were reported turned out to be

Tetracycline (89.26%), Colistin (88.31%), Nalidixic Acid (77.07%) and TrimethoprimSulfamethoxazole (73.65%).

The results we have obtained seem to be very promising, which is why we believe that further studies, in vivo, would be very interesting to find alternatives to ATB in the poultry industry.

**Keywords:** Avian Enterobacteriaceae, antimicrobial resistance.

## ملخص

سلالة

رابتخا م ت ، نجاودلا موحل ةعانص يف ةيويحلا تاداضملا ةمواقم لكاشم بلع بلغتلا لجأ نم أجناس مختلفة 82 بكتيرية من الطيور (تنتمي إلى (لحوم الدجاج والديك الرومي 02 من البكتيريا المعوية (*E.coli, Proteus vulgaris*) لمقاومة الخاصة بهم فيما يتعلق با صنائص ديدحت م ت 16 ايويح أداضم.

إجمالية للمضادات الحيوية تقدر ب ةمواقم بلع عوضلا طيلست م 71.09% ةلاح اهيلع لوصحلا م ت يتلا جناتنلا هذه ترهظاً ت للمضادات الحيوية لها هي مثيرة للقلق من مقاومة مضادات الميكروبات، المضادات الحيوية التي سجلت أهم مقاومة و ي حلا (النتراسيكلين 89.26%، كوليستين 88.31%، حمض الناليديكسيك 77.07% (سلفاميثوكسازول /تريميثوبرم 73.65%) (مسجلا يف ، تاساردلا نم ديزم ءارجان أ دقتعن ببسلا اذهلو ،تياغلل ةدعاو اهيلع انلصح يتلا جناتنلا ودبت ، سيكون مثيرا للإهتمام للغاية . كبديل للمضادات الحيوية في صناعة الدواجن

**الكلمات المفتاحية:** Enterobacteria الطيور ، مقاومة مضادات الميكروبات،

# CHAPITRE I

## Les antibiotiques dans l'élevage avicole.

### I-1 Définition

Les antibiotiques (du grec *anti* : contre, et *biôtikos* : qui concerne la vie) sont des substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les microorganismes : bactéries ou protozoaires [1]. Lorsque ces molécules peuvent les tuer, elles sont dites **bactéricides**. Elles peuvent également se limiter à empêcher leur prolifération ; elles sont alors **bactériostatiques** [1]. Les médicaments qui contiennent une substance antibiotique ont donc

pour effet d'inhiber ou de tuer des micro-organismes de façon ciblée, à l'exception notable des virus, sur lesquels ils sont sans effet [1].

## **I-2 Historique**

Plusieurs savants, tels Pasteur et Joubert, en 1877, et Vuillemin, en 1889, ont observé que certains micro-organismes en inhibaient d'autres combattaient telle ou telle maladie [2]. Le microbiologiste Alexander Fleming en 1929, sur l'une de ses cultures de *Staphylococcus aureus*, contaminée par une moisissure : *Penicillium notatum*, observa que la bactérie ne poussait plus dans la zone où se développait la moisissure [2].

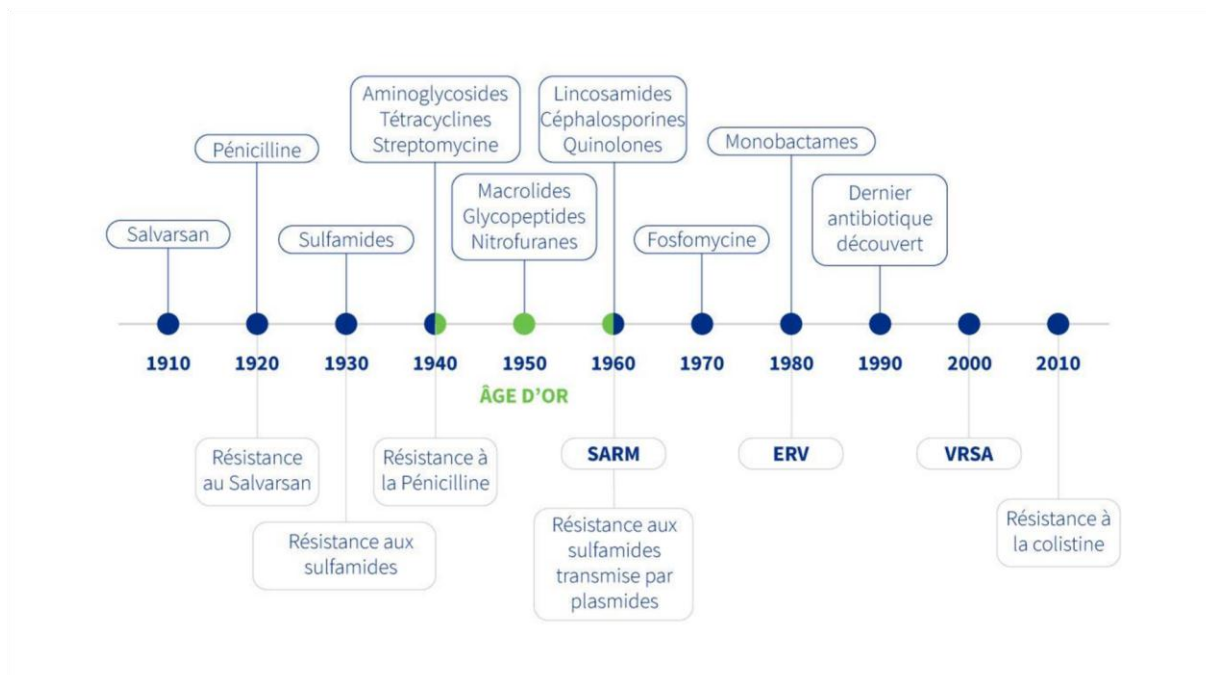
Fleming soupçonna que celle-ci sécrétait une substance inhibitrice qu'il nomma Pénicilline. Il prouva par la suite, que la Pénicilline n'était pas nocive pour l'homme et suggéra de l'utiliser comme antibiotique [2]. En 1939, Florey et Chain purifièrent la pénicilline G et, avec Abraham et Heatley, démontrèrent ses vertus comme médicament.

En 1948, Ehrlich isola le "Chloramphénicol" à partir de *Streptomyces* et Duggar la Tétracycline [2]. *Streptomyces* se révéla une bactérie précieuse : elle est à l'origine de nombreux autres antibiotiques comme l'érythromycine (1952), l'Amphotéricine B (1956), la Vancomycine (1956), la kanamycine (1957) et la Lincomycine (1962) [2].

En 1963, c'est la Gentamicine qui fut extraite d'une moisissure, à partir de là, les chercheurs du monde entier n'eurent de cesse à trouver de nouveaux antibiotiques et de créer des variétés de semi-synthèse (tel le Chloramphénicol) à partir des souches existantes, ou de synthèse chimique (tels les Sulfamides, les Quinolones) dans le but d'une plus grande efficacité [2].

## **I-3 Développement des antibiotiques dans l'élevage avicole**

Les antibiotiques représentent aujourd'hui la première classe thérapeutique en médecine vétérinaire, et tout particulièrement en élevage avicole (Figure 01) [3-4].



**Figure 1 :** Chronologie de la découverte de certains antibiotiques importants en médecine vétérinaire, et de l'apparition de résistances [4].

Leur large utilisation, qu'elle soit curative, préventive ou zootechnique a été l'un des facteurs du développement rapide de l'élevage industriel ces cinq dernières décennies, qui s'est malheureusement soldé par l'émergence de multiples antibiorésistances [3]. Depuis ces 20 dernières années, peu de nouveaux antibiotiques sont venus enrichir l'arsenal thérapeutique vétérinaire, comme d'ailleurs celui de la médecine humaine [6]. Malgré l'amélioration des moyens de prévention, les maladies bactériennes resteront toujours un risque en élevage avicole, qu'on devra être capable de traiter afin d'assurer la rentabilité de la production et le bien-être animal [6]. Un usage particulièrement réfléchi et raisonné des antibiotiques en aviculture et une parfaite conduite d'élevage constituent par conséquent un impératif à la fois économique et sanitaire [3].

#### **I-4 Critères d'efficacité d'un antibiotique**

Le rôle de ce dernier est d'abaisser la quantité de bactéries au niveau du site infectieux pour permettre aux défenses immunitaires d'assurer leurs rôles [5].

La prescription d'un antibiotique dépend: du site infectieux, de la bactérie, de sa sensibilité, du terrain sous-jacent [5].

Choisir un antibiotique, c'est déterminé: un rythme, une voie d'administration, une posologie, une durée de traitement et une monothérapie au début sauf exception [5]. La surveillance d'une antibiothérapie: évaluer l'efficacité chaque jour et la rediscuter le troisième jour, dépister les effets secondaires, savoir s'aider des dosages plasmatiques [5].

## **I-5 Principales classes et familles d'antibiotiques**

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action :

- L'origine : élaboré par un organisme (produit naturellement par des champignons, des bacilles ou des *Streptomyces*) ou par synthèse (synthétique ou semi synthétique).
- La nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a une héli synthèse.
- La classification selon la nature chimique : nous permet de classer les Antibiotiques en familles ( $\beta$  lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.) [7].
- Le mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- Le spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (Gram+, Gram-, spectre large ou étroit) [8].

### **I-5-1 Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne I-5-1-1 Les $\beta$ -lactamines :**

Les  $\beta$ -lactamines bloquent la synthèse de la paroi par inhibition de la transpeptidase via une liaison avec une protéine de liaison à la pénicilline (PLP) ; ce qui entraîne une inhibition de la synthèse du peptidoglycane. Au cours de la croissance bactérienne, il n'y aura pas de synthèse d'une véritable paroi. Ainsi la bactérie se déformera jusqu'à sa lyse et sa mort. Ces molécules représentent une grande famille d'antibiotiques bactéricides comprenant 4 sous

familles, les pénames (pénicilline), les céphèmes (céphalosporine), les monobactames (aztréonam) et les pénèmes (carbapénème) [9].

#### **I-5-1-1-1 Les pénames (pénicilline) :**

Les pénicillines sont formées du cycle  $\beta$ -lactame associé à un cycle thiazolidine et sont les premiers antibiotiques qui ont été synthétisés de manière industrielle [10].

Elles sont divisées en plusieurs molécules :

- Les pénicillines naturelles, comme les pénicillines G et V (respectivement benzylpénicilline et phénoxy-pénicilline), qui sont utilisées pour traiter les infections à bactéries Gram+ aérobies et sont sensibles aux pénicillinases.
- Les pénicillines résistantes aux pénicillinases, aussi appelées pénicillines M comme la méthicilline, l'oxacilline et la cloxacilline, qui sont surtout utilisées pour traiter des infections impliquant des souches de staphylocoques produisant des pénicillinases.
- Les aminopénicillines, comme l'ampicilline et l'amoxicilline. Leur groupement amine les rend plus hydrophiles, ce qui facilite leur prise en charge par les porines présentes chez les bactéries à Gram $\neg$ . Elles sont utilisées contre les bactéries à Gram+ aérobies, les coques à Gram $\neg$  et certaines entérobactéries comme *E. coli* et *P. mirabilis* par exemple. Elles sont sensibles aux pénicillinases, et de ce fait, utilisées en combinaison avec un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases, par exemple amoxicilline + acide clavulanique. Les pénicillines à large spectre (ou carboxypénicillines) comme la ticarcilline, la carbécilline, dont les groupements en chaîne latérale les rendent plus perméantes encore que les aminopénicillines pour les bactéries à Gram- et plus résistantes aux pénicillinases. Elles sont utilisables contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* et *Enterobacter*.
- Les uréidopénicillines, comme la pipéracilline (administrable par voie intraveineuse et intramusculaire), sont également des pénicillines antipyocyaniques et sensibles aux pénicillinases. Par conséquent, la pipéracilline peut être associée au Tazobactam [11].

#### **I-5-1-1-2 Les céphèmes (céphalosporine) :**

Chez les céphalosporines, le cycle thiazolidine est remplacé par un cycle dihydrothiazine qui possède un carbone supplémentaire. Elles ont été découvertes par Giuseppe Brotzu en 1940 à partir d'un champignon, *Cephalosporium acremonium*. Actuellement, il existe quatre

générations de céphalosporines classées selon leur date de mise sur le marché et leur spectre d'activité.

- Les céphalosporines de première génération (C1G : céfalotine, céfazoline), avec un spectre d'action comparable aux pénicillines M, sont actives contre les cocci à Gram+ et certains bacilles à Gram -, mais elles restent toutefois sensibles aux pénicillinases.
- Les céphalosporines de deuxième génération (C2G : céfamandole, céfuroxime et céfoxitine), sont plus résistantes aux  $\beta$ -lactamases. Elles possèdent un spectre d'action plus large (vers les Gram-) et une meilleure diffusion tissulaire que les C1G. Elles sont notamment utilisables dans des infections respiratoires, urinaires et ostéoarticulaires.
- Les céphalosporines de troisième génération (C3G : céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone) ont un spectre d'action moindre pour les Gram+ mais plus élargi pour les Gram- telles que les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* [15]. Elles sont utilisables à plus faible concentration et sont plus résistantes aux céphalosporinases que les C1G et C2G. Elles sont principalement employées dans le traitement d'infections nosocomiales. Elles offrent une bonne pénétration tissulaire et traversent la barrière hémato-encéphalique. Malheureusement ces molécules sont hydrolysées par les céphalosporinases (à spectre étendu).
- Les céphalosporines de quatrième génération (C4G : céfépime et cefpirome), résistent mieux à l'hydrolyse des céphalosporinases que les C3G. De plus elles ont une meilleure affinité pour les protéines liant la pénicilline (PLP) [11].

Dans certains cas les  $\beta$ -lactamines sont utilisées en association avec des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases ce qui permet d'élargir le spectre antibactérien ou de restaurer une activité sur certaines espèces devenues résistantes. Les trois cités le plus souvent sont l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam. Ces molécules sont des substrats suicides des  $\beta$ -lactamases auxquelles ils se lient de façon irréversible, protégeant ainsi les  $\beta$ -lactamines de l'inactivation enzymatique [16].

### **I-5-1-1-3 Les monobactames (aztréonam) :**

Représentés par l'aztréonam, qui a une activité sur les bacilles à Gram négatif comparable à celles des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, mais elle est inactive sur les bactéries à Gram+ et les anaérobies.

#### **I-5-1-1-4 Les pénèmes (carbapénème) :**

Les carbapénèmes sont les  $\beta$ -lactamines les plus récemment développées avec le spectre d'activité le plus large : Gram<sup>-</sup> et Gram<sup>+</sup>. De plus, ils sont résistants à la plus part des  $\beta$ lactamases, y compris les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi, et sont donc des candidats de choix pour traiter des infections impliquant des organismes résistants. Ce sont des antibiotiques dits de "dernier recours". L'imipénème est, de toutes les  $\beta$ -lactamines, celle avec le spectre le plus large. Leur usage est principalement limité au milieu hospitalier pour traiter les infections nosocomiales, mais l'incidence des entérobactéries produisant des

BLSE tant à l'hôpital que dans la population pourrait entraîner une augmentation de leur utilisation [18].

#### **I-5-1-2 Les glycopeptides:**

Sont des molécules complexes qui se fixent au niveau des extrémités peptidyl-D-AlaD-Ala des précurseurs lipopeptidiques du peptidoglycane lors de leur transport à travers la membrane cytoplasmique et inhibent ainsi les étapes de transglycosylation et transpeptidation. Ces molécules ont un effet bactéricide principalement sur les bactéries Gram + car elles ne traversent pas la paroi des bactéries Gram<sup>-</sup>) [9].

#### **I-5-1-3 La fosfomycine :**

Est un antibiotique bactéricide à large spectre (Gram + et Gram<sup>-</sup>) qui agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par action sur la pyruvyl transférase. Il est utilisé en association avec le trométamol qui améliore son adsorption digestive, essentiellement en monodose comme traitement de première intention de la cystite non compliquée [19].

## **I-5-2 Antibiotiques avec une action sur la membrane cytoplasmique :**

Les polymyxines sont des antibiotiques produits naturellement par des espèces de *Paenibacillus polymyxa*. Plusieurs classes (A, B, C, D et E) existent mais seules deux sont utilisées en clinique.

Il s'agit de la polymyxine B et de la polymyxine E aussi appelée colistine [20]. Les antibiotiques de cette catégorie s'insèrent au niveau des phospholipides de la membrane externe des bactéries ; ce qui a pour effet de perturber la perméabilité membranaire (augmentation anormale), et de permettre la diffusion de substances hydrosolubles hors de la bactérie, ce qui entraîne sa destruction.

La colistine est un antibiotique bactéricide qui agit, essentiellement, sur les bactéries aérobies à Gram négatif. Cet antibiotique est, généralement, utilisé en milieu hospitalier. De par son effet polycationique, cet antibiotique (à la fois hydrophile et lipophile) désorganise les groupes phosphates des lipopolysaccharides de la membrane des bactéries. Cette interaction entraîne une augmentation de la perméabilité de la membrane ; conduisant à la fuite du contenu intracellulaire.

## **I-5-3 Antibiotiques inhibant la synthèse protéique :**

### **I-5-3-1 Les tétracyclines :**

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques dont le spectre d'activité s'étend à des bactéries à Gram + et à Gram<sup>-</sup>. Les tétracyclines vont atteindre leur cible après un passage de la membrane externe des bactéries à Gram<sup>-</sup> par des porines puis un transport actif au travers de la membrane cytoplasmique via des transporteurs. Cette molécule interfère avec la sous-

unité ribosomale 30S en perturbant l'attachement de l'ARN [9]. Les tétracyclines ont été découvertes dans les années 1940, mais ont perdu beaucoup de leurs indications devant la diffusion de gènes de résistance [19].

### **I-5-3-2 Les macrolides**

Les macrolides sont des molécules naturelles produites par *Streptomyces spp.* Ou obtenues par héli-synthèse. La première molécule isolée en 1950 a été appelée pikromycine à cause de son gout amer (du grec *pikro* signifiant amer). Ils sont constitués d'un noyau lactonique et sont classés en fonction de la taille de ce cycle sur lequel est fixé un sucre aminé et/ou un sucre neutre. Un des plus connus est l'érythromycine. Ils sont surtout efficaces contre les bactéries

aérobies à Gram+. Du fait de l'imperméabilité partielle de la membrane externe des bactéries à Gram  $\neg$  à ces composés hydrophobes, leur concentration dans le cytoplasme est 100 fois plus faible que chez les Gram+ [22]. Leur spectre d'action ressemble à celui de la pénicilline, c'est pour ça qu'ils sont utilisés comme alternative aux  $\beta$ lactamines chez les bactéries à Gram positif.

### **I-5-3-3 Les aminosides**

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides. En se liant de façon irréversible aux sous unités 30S et 50S du ribosome, ils occasionnent une accumulation d'erreurs dans les protéines synthétisées ; entraînant la désorganisation et l'altération de la paroi bactérienne. La streptomycine est le premier antibiotique découvert au sein de cette classe qui a été introduite en thérapie en 1944 [9].

### **I-5-3-4 Les phénicolés**

Les phénicolés se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Ils inhibent la synthèse des protéines (transpeptidation) en empêchant la liaison du complexe amino-acyl-ARNt à son site de fixation. A l'exemple du chloramphénicol, ce sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre, mais leur utilisation reste limitée à cause de leur toxicité médullaire.

L'antibiotique se lie spécifiquement aux résidus A2451 et A2452 de l'ARNr 23S de la sous unité 50S du ribosome bactérien, et empêche la formation de la liaison peptidique [9].

## **I-5-4 L'inhibition de la synthèse des acides nucléiques I-5-4-1 Les quinolones**

Ces molécules sont une des trois principales familles d'antibiotiques utilisées en thérapeutique humaine et vétérinaire. Ce sont des antibactériens de synthèse dérivés de l'acide nalidixique, chef de file des quinolones classiques, longtemps indiquées dans le traitement des infections urinaires [23]. Les quinolones sont des dérivés de la quinoléine et toutes les molécules possèdent un cycle pyridine dont l'azote peut être diversement substitué [24].

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides et sont généralement classées en générations en fonction de leur spectre d'activité et de la chronologie de leur découverte :

- ✓ Les premières quinolones, dites de première génération (acide nalidixique, acide oxolinique, acide pipémidique), comprennent des molécules à spectre étroit utilisées dans le traitement des infections urinaires dues aux entérobactéries [14].
- ✓ Les quinolones de deuxième génération, communément appelées fluoroquinolones, sont caractérisées biologiquement par un plus grand spectre d'action et une meilleure biodisponibilité. Ces caractéristiques sont en partie liées à la présence d'un atome de fluor en position 6 d'où leur appellation commune [21]. On retrouve dans cette classe la norfloxacin, l'ofloxacin, la péfloxacin et la ciprofloxacin.
- ✓ Les molécules de troisième génération, dites fluoroquinolones anti-pneumococciques, ont été développées pour étendre le spectre à *Streptococcus pneumoniae*. On retrouve dans cette classe la sparfloxacin, la lévofloxacin et la moxifloxacin, la grepafloxacin, la levofloxacin, la moxifloxacin ou la sparfloxacin, la danofloxacin, l'enrofloxacin, la difloxacin, l'orbifloxacin, l'ibafloxacin ou la marbofloxacin [14].

Les fluoroquinolones de quatrième génération (la trovafloxacin, la gatifloxacin) présentent une activité accrue sur les bactéries anaérobies strictes [14]. Cette classe combine les caractéristiques de deuxième et troisième génération [21].

#### **I-5-4-2 La rifampicine**

Elle appartient à la famille des ansamycines qui sont des molécules lipophiles traversant facilement les membranes. Elles sont composées de deux cycles aromatiques reliés par une chaîne aliphatique [13]. La rifampicine est un dérivé hémisynthétique de la rifamycine B produite par *Nocardia mediterranei*. C'est une molécule à large spectre qui inhibe la transcription au niveau de son initiation par blocage de l'ARN polymérase ADN dépendante [12]. C'est un antibiotique bactéricide avec un effet post-antibiotique du fait de sa liaison

irréversible à sa cible [11]. Il est aussi l'un des médicaments de choix des infections à mycobactéries. Des risques non négligeables de toxicité hépatique sont toutefois associés à son usage. De nouveaux dérivés (rifabutine) trouvent des indications particulières (patients immunodéprimés).

### **I-5-5 Antibiotiques qui inhibent une voie métabolique (L'inhibition de la synthèse des folates)**

Les bactéries ont besoin de produire de l'acide folique (par voie métabolique) qui est un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, et est donc indispensable pour la production du matériel génétique. Les antibiotiques agissent par inhibition compétitive de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) en se substituant à l'acide para aminobenzoïque (PABA) par analogie structurale ; ce qui empêche la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance de certaines bactéries. Les sulfamides sont des antibiotiques synthétiques bactériostatiques, avec un spectre d'action large.

Le triméthoprime est un anti-infectieux bactériostatique et est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase qui catalyse la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Il est utilisé en association avec le sulfaméthoxazole, un sulfamide. Cette combinaison, également connue sous le nom de Triméthoprime+sulfaméthoxazole, est utilisée pour son effet bactéricide [9].

### **1-6 Classification des principaux antibiotiques utilisés en aviculture**

En médecine vétérinaire les principales familles d'antibiotiques sont pratiquement les mêmes molécules utilisées en santé humaine, mais par comparaison avec les antibiotiques à usage humain, le nombre de molécules est très restreint (Tableau 01).

**Tableau 01. Principaux antibiotiques utilisés en aviculture [25].**

<b>Famille</b>	<b>Antibiotiques</b>
<b>Bêtalactamines</b>	Ampicilline, Amoxicilline, Ceftiofur
<b>Aminosides et apparentés</b>	Dihydrostreptomycines (DHS), Gentamicine, Néomycine, Streptomycine, Spectinomycine, Framycétine
<b>Quinolones</b>	Acide oxolonique, Fluméquine, Enrofloxacine, Difloxacine, etc
<b>Tétracyclines</b>	Chlorotétracycline, Oxytétracycline, Doxycycline
<b>Polypeptides</b>	Colistine et Polymyxine E
<b>Macrolides et apparentés</b>	Erythromycine, Josamycine, Lincomycine, Tylosine, Tilmicosine, Spiramycine, Tiamuline, Tilmicosin
<b>Sulfamides</b>	Sulfadiazine, Sulfadimidine, Sulfadiméthoxine, Sulfaquinoxalin

### **1-7 Notion d'antibiotiques d'importance critique**

Ayant pris conscience que l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde et que dans l'intérêt de la santé humaine et animale, la conservation de l'efficacité de ces médicaments est une priorité, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont recommandé qu'un groupe de spécialistes en

médecine clinique définisse et fournisse une liste des antimicrobiens considérés comme étant d'une importance critique à la fois en médecine humaine et animale [26].

Un antibiotique d'importance critique (AIC) est un ATB ayant une importance majeure en santé humaine et/ou animale, il est efficace, souvent récent et fréquemment associé à la notion d'antibiorésistance, parmi les AIC utilisés en médecine Vétérinaire (Tableau 2) et figurant sur la Liste de l'OIE, certains sont considérés d'une importance critique à la fois pour la santé humaine et animale; c'est actuellement le cas des fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième et quatrième et génération [27].

**Tableau 2 : Antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire [28].**

<b>Famille de la substance</b>	<b>Dénomination commune internationale de la substance</b>
<b>Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération</b>	Céfopérazone - Ceftiofur – Céfovécine
<b>Céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération</b>	Cefquinome
<b>Quinolones de 2<sup>e</sup> génération</b>	Danofloxacin – Enrofloxacin – Marbofloxacin – Orbifloxacin – Pradofloxacin

Cette liste est destinée à aider à la gestion de la résistance bactérienne, en veillant à ce que l'ensemble des antimicrobiens, surtout ceux d'importance critique, soient utilisés prudemment aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire [27-28].

# **CHAPITRE II**

## **La résistance aux antibiotiques**

### **II-1 Résistance acquise et résistance naturelle**

Il existe deux grands types de la résistance aux ATB : la résistance intrinsèque (naturelle) et la résistance acquise.

#### **II-1-1 Résistance innée ou naturelle**

C'est une caractéristique propre d'un genre ou d'une espèce bactérienne. Portée par les chromosomes, la résistance naturelle est stable et transmise à la descendance. Elle constitue un caractère d'identification des bactéries et détermine le phénotype « sauvage » des bactéries [29].

#### **II-1-2 Résistance acquise**

La résistance acquise concerne certaines souches bactériennes au sein d'une espèce donnée. Elle est variable dans le temps et dans l'espace et se propage de façon importante [30]. Cette résistance peut être de deux types : soit une mutation spontanée sur un chromosome, soit l'acquisition de gènes par un autre microorganisme (l'acquisition de gènes extrachromosomiques) [29].

## **II-2 Mécanismes de résistance**

### **II-2-1 Modification de la cible**

La modification des récepteurs a lieu, quand la cible intracellulaire ou le récepteur de l'antibiotique est altéré par la bactérie. Ce mécanisme inclut la modification de la conformation structurale des protéines liant les pénicillines (PLP), l'altération des ribosomes, qui peut rendre les aminoglycosides, les macrolides ou les tétracyclines inactives et la modification de l'ADN gyrase, conduisant à la résistance pour aux fluoroquinones [31-32].

### **II-2-2 Antibiotiques à flux actif**

Il est approprié pour les antibiotiques qui agissent à l'intérieur de la cellule bactérienne, et aura lieu lorsque le micro-organisme développera un mécanisme de transport actif, qui pompe les molécules des antibiotiques à l'extérieur de la cellule [31]. Ces pompes sont des protéines membranaires, regroupées en super-familles qui tirent leur énergie, soit de la force protonmotrice, soit de l'hydrolyse de l'ATP [33].

### **II-2-3 Modification ou destruction de l'enzyme**

Cette modification se produit lorsque la bactérie produit un ou plusieurs enzymes qui dégradent ou modifient l'antibiotique, en les rendant inactifs, tels que les betalactamases qui hydrolysent le noyau bêta-lactame. Ces enzymes se retrouvent à la fois chez les bactéries Gram négatif et Gram positif.

### **II-2-4 Imperméabilité membranaire**

Ce type de la résistance est lié aux porines (canaux aqueux ou hydrophiles) qui sont constitués de trois molécules de protéines et qui ont normalement pour rôle de laisser diffuser les substances hydrophiles dans certains antibiotiques. La diminution de la perméabilité à

l'antibiotique dans le cytoplasme est due à des mutations affectant la structure et le nombre des porines par lesquelles l'antibiotique peut pénétrer dans la bactérie. Classement les grands types de mécanismes de résistance en 4 catégories selon leurs modes d'action : le brouillage, le blindage, le camouflage et l'esquive (Figure 2) [34].

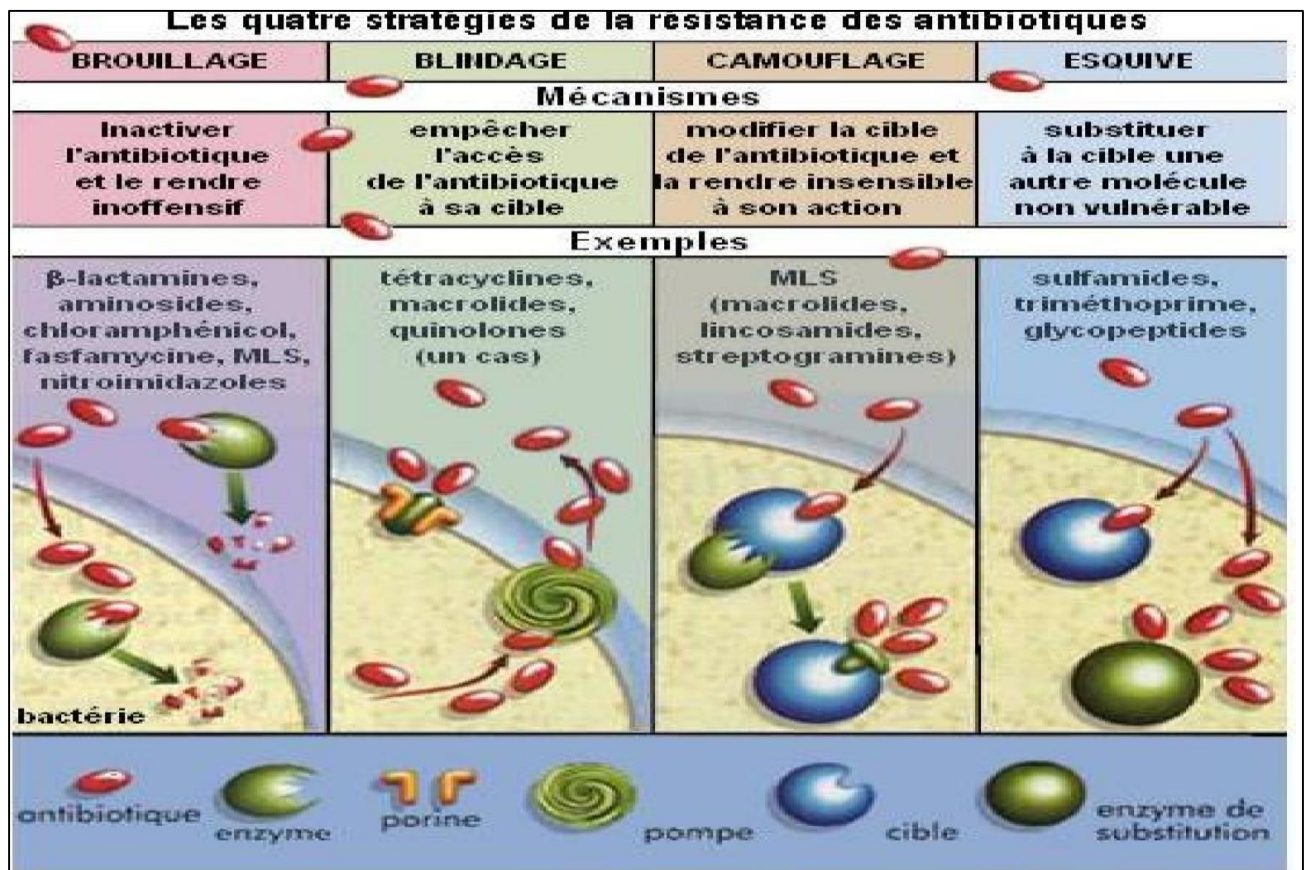


Figure 2: Mécanismes de résistance des microorganismes ( [34]

### II-3 Bactéries multi résistantes (BMR)

On parle de **BMR** lorsque les bactéries ont acquis une résistance à plusieurs familles d'antibiotiques. Elles ne sont alors plus sensibles qu'à un petit nombre d'entre eux, ce qui pose de nombreux soucis en terme thérapeutique [35].

La lutte contre les BMR dans les établissements de santé s'intègre dans la politique globale de lutte contre les infections associées aux soins et à la maîtrise de l'antibiorésistance. La surveillance des BMR dans les établissements de santé est un élément clé. En raison de leur fréquence élevée et de leur potentiel pathogène, certaines BMR font l'objet d'un programme national de surveillance, telles que les entérobactéries possédant une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu [36].

# CHAPITRE III

## L'antibiogramme

### III-1 Définition

L'antibiogramme est un test *in vitro* de sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques par la technique de diffusion sur milieux gélosés. Il a pour but de guider le clinicien dans le choix d'un antibiotique pour traiter une infection bactérienne, d'exploiter les données pour la surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques [38].

### III-2 Principe

Un milieu de culture gélosé (riche en éléments essentiels pour les bactéries) contenu dans une boîte estensemencé par le prélèvement [bactériologique](#) effectué sur le patient. Après croissance des [germes](#), des disques de papier buvard contenant différents antibiotiques sont alors placés dessus. Des cercles d'[inhibition](#) de croissance apparaissent dans le cas d'une efficacité de l'[antibiotique](#) (Figure 3). Ce test de [diagnostic](#), *in vitro*, permet de classer les



- Il est faible en inhibiteurs qui affectent les résultats des tests de sensibilité au sulfonamide, au triméthoprime et à la tétracycline.
- Il favorise une croissance satisfaisante de la plupart des agents pathogènes.
- Un grand nombre de données et d'expérience ont été collectées sur les tests de sensibilité effectués avec ce milieu [38].

Il doit être coulé en boîtes de Pétri sur une épaisseur de 4 mm et les géloses doivent être séchées avant l'emploi [38].

Certaines espèces exigeantes, telles que *Haemophilus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *viridans* et les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques ne se développent pas suffisamment sur MH-agar non supplémenté (nécessitent des suppléments ou des milieux différents) [38].

Si, juste avant utilisation, un excès d'humidité de surface est présent sur les plaques, placez-les dans un incubateur (35°C) ou une hotte à flux laminaire à température ambiante avec les couvercles entrouverts jusqu'à ce que l'excès d'humidité de surface soit éliminé par évaporation (généralement 10 à 30 minutes) [38].

Il est nécessaire de définir, pour caractériser l'activité antimicrobienne d'un composé, des paramètres simples. Pour l'activité antibactérienne, le plus courant est la « Concentration Minimale Inhibitrice » (CMI) qui peut être déterminé par contact direct en milieu gélosé ou en milieu liquide. Elle correspond à la concentration nécessaire pour inhiber totalement la croissance d'un nombre déterminé de germes après un temps d'incubation donné [39].

Fréquemment, la CMI n'est pas totalement bactéricide et une partie de l'inoculum est capable de se développer après disparition du composé inhibiteur. Ceci a amené à définir un autre paramètre : la « Concentration Minimale Bactéricide » (CMB), parfois appelée aussi « létale » (CML). Elle correspond à la concentration en agent inhibiteur nécessaire pour que l'activité bactéricide soit totale sur un inoculum donné après un temps bien déterminé. Elle est estimée en milieu liquide par l'évaluation des survivants après élimination du composé inhibiteur [40].

### **III-4-1 Dosage des CMI et CMB III-4-1-1 Principe**

#### **du test :**

Consiste à mettre un inoculum bactérien fixe (10<sup>5</sup> UFC/ml) dans une série de dilution de l'antibiotique (gamme de concentration en progression géométrique de raison 2). Un tube sans

antibiotique servira de témoin. Elle se pratique en milieu liquide (en tubes ou en microplaques) ou en milieu solide (dans ce cas, l'antibiotique est incorporé dans la gélose ; chaque boîte de Petri correspond à une concentration donnée d'antibiotique ; il est possible de tester plusieurs souches déposées sous forme de spot sur la même série de boîtes). • La CMI est déterminée puis comparée à un tableau pour classer la bactérie dans l'une des catégories S, I ou R.

### **III-4-1-2 Avantage :**

Technique précise, donne un résultat quantitatif en mg/l ou en µg/ml. Utile pour les antibiotiques ayant les meilleures CMI dans les infections sévères ou quand les foyers infectieux sont peu accessibles.

### **III-4-1-3 Inconvénient :**

Technique longue, lourde et coûteuse [41]. Principe du test : consiste à dénombrer le nombre de bactéries survivantes à partir de la dilution de l'antibiotique correspondant à la CMI. • Une gamme de concentration d'antibiotique est réalisée comme pour la détermination de la CMI.

Le même jour, une numération de l'inoculum de départ (tube témoin sans antibiotique) est effectuée en réalisant 4 dilutions de 10 en 10 qui seront chacune ensemencées en strie sur une gélose. Après incubation à 35°C pendant 18 h, les colonies seront dénombrées et le nombre d'UFC (unité formant colonie) à la dilution 1/10000 correspondra à 0,01% de l'inoculum de départ. Après 18 h d'incubation à 35°C, tous les tubes qui ont une concentration d'antibiotique  $\geq$  à la CMI seront repiqués sur gélose en stries. Après 18 h d'incubation à 35°C, les colonies présentes sur chaque strie sont comptées et comparées à la numération de l'inoculum de départ. La CMB est la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle le nombre de colonies bactériennes est  $\leq$  au nombre de colonies présentes sur la dilution de l'inoculum de départ ( $\leq 0,01\%$ ). • Un antibiotique est dit bactéricide lorsque la valeur de sa CMB est proche de celle de la CMI (rapport CMB/CMI  $\geq 32$  indique que l'antibiotique est bactériostatique ou s'il

s'agit d'un antibiotique habituellement considéré comme bactéricide ; la souche est dite tolérante. • Indication : infection grave telle que l'endocardite infectieuse [41].

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

## **I-Objectif**

Avoir une idée sur le taux d'antibiorésistance de 08 souches d'entérobactéries vis-à-vis de 16 molécules d'antibiotiques appartenant à 07 familles différentes (B lactamines, aminosides, polypeptides, lincosamides, tétracyclines, sulfamides et quinolones).

## **II-Matériel et méthode**

### **II-1 Matériel**

#### **II-1-1 Matériel biologique**

08 souches d'entérobactéries isolées au niveau du laboratoire régional vétérinaire d'El Tarf, service Microbiologie Médicale, à savoir 07 souches d'*E. Coli* et 01 souche de *Proteus vulgaris* d'origine aviaire.

## **II-1-2 Matériel de laboratoire**

Le matériel utilisé est représenté par le petit matériel et équipements de laboratoire couramment employés dans les manipulations bactériologiques de même que des milieux de cultures et réactifs nécessaires pour la réalisation de l'antibiogramme.

### **II-1-2-1 Petit matériel et équipements de laboratoire**

- Ciseaux.
- Bain Marie.
- Bec bunsen.
- Anse de platine.
- Boîtes de pétri carrées en plastique stériles (120\*120mm).
- Boîtes de pétrie rondes en plastique stériles (90 mm de diamètre).
- Densitomètre.
- Écouvillons.
- Etuve à 37 °C.
- Manches à bistouri et lames interchangeables.
- Marqueurs.
- Papier para film.
- Pied à coulisse électronique.
- Pincés.
- Plaque chauffante.
- Stérilisateur (poupinelle).
- Tubes à essai.
- Applicateur d'antibiotiques.

### **I-1-2-2 Milieux de culture**

- Disques d'antibiotiques.
- Eau peptonée tamponnée.
- Gélose de conservation (Institut Pasteur d'Alger et Bio-Rad, France). - Gélose Hektoen.

- Gélose Mueller Hinton.

## II-2 Méthodologie

### II-2-1Antibiogramme par diffusion des disques

Le profil d'antibiorésistance des Entérobactéries isolées a été déterminé à l'égard de 16 molécules d'ATB conditionnées sous forme de disques « Bio-Rad, France » (Tableau 03). Les antibiogrammes ont été réalisés par la méthode classique en milieu gélosé selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et le Comité Européen d'Essais de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) [4243].

Après revivification des souches isolées sur Hektoen, quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques, appartenant à une culture pure de 18 à 24h, ont été déchargées dans 5 à 10 mL d'eau physiologique stérile à 0.9 %. Après avoir homogénéisé la suspension bactérienne obtenue et vérifié que son opacité était équivalente à 0.5 Mc Farland, on a procédé à l'ensemencement sur une gélose Mueller-Hinton coulée sur une épaisseur de 4 mm et ce dans les 15 minutes qui ont suivi la préparation de l'inoculum.

**Tableau 03 : Caractéristiques des disques d'ATB utilisés [42-43].**

Familles d'ATB	Sous-familles	Molécules/Abréviations	Charges
Aminosides		Gentamicine (Gen)	10µg
		Tobramycine (tob)	30 UI
Bétalactamines	Amino pénicillines	Amoxicilline/Acide Clavulanique (Amc)	(20/10µg)
		Ampicilline (Amp)	(10µg)
	Céphalosporines 1 <sup>ère</sup> génération	Céfalexine (cxn)	(30µg)
		Céphalosporines 2 <sup>ème</sup> génération	Céfoxitine (Fox)

	Céphalosporines	Céftazidime (Caz)	(30µg)
	3 <sup>ème</sup> génération	Céftiofur (Xnl)	(30µg)
Quinolones	1 <sup>ère</sup> génération	Acide Nalidixique (Na)	(30µg)
	Fluoroquinolones	Ciprofloxacine (Cip)	(5µg)
		2 <sup>ème</sup> génération	
	Fluoroquinolones	Marbofloxacine (mar)	(5µg)
	3 <sup>ème</sup> génération	Enrofloxacin (Enr)	(5µg)
Polymyxines	Polypeptides	Colistine (Cs)	(50µg)
Cyclines		Tétracycline (Te)	(30 UI)
Sulfamides		Triméthoprim/Sulfaméthoxazole (Sxt)	(1,25/23,75µg)
Lincosamides	Clindamicine (da)		

La totalité de la surface gélosée a ainsi étéensemencée par frottement de l'écouvillon de haut en bas en stries serrées. L'opération a été répétée 2 autres fois en tournant la boîte de 60°, à chaque fois, afin de s'assurer de la distribution de l'inoculum, suite à quoi, on a terminé en faisant passer l'écouvillon sur la périphérie de la gélose. Après avoir déposé les disques d'ATB à l'aide d'un applicateur de disques d'antibiogramme, les boîtes d'antibiogrammes ont été laissés à température du laboratoire durant 20 minutes puis elles ont été incubées à 37C° durant 18-24h.

La lecture a été réalisée par la mesure des diamètres des zones d'inhibition (Photos 01 02, 03 et 04). Les résultats obtenus ont été interprétés par leur comparaison aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes (Tableau 04). Les bactéries ont ensuite été classées dans l'une des catégories : sensible (S) ou résistante (R), celles ayant présenté un résultat intermédiaire (I) ont été considérées comme résistantes [45-46].



**Photos 1, 2, 3 et 4 : Antibiogrammes de quelques souches étudiées.**

**Tableau 04 : Table de lecture des valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition pour**

les Entérobactéries (En médecine vétérinaire) [47-48].

Antibiotiques	Charge du disque	Diamètres critiques (mm)		
		Résistant (R)	Intermédiaire (I)	Sensible (S)
Gentamicine (GM)	10µg	< 16	16-17	≥ 18
Néomycine (NEO)	30 UI	< 15	15-16	≥ 17
Amoxicilline/Acide Clavulanique (AMC)	(20/10µg)	< 14	14-20	≥ 21
Ampicilline (AMP)	(10µg)	< 16	16-18	≥ 19
Ertapénème (ETP)	(10µg)	< 26	26-27	≥ 28
Imipénème (IMI)	(10µg)	< 17	17-23	≥ 24
Céfalotine (CEF)	(30µg)	< 12	12-17	≥ 18
Céfoxitine (FOX)	(30µg)	< 15	15-21	≥ 22
Céfotaxime (CTX)	(30µg)	< 23	23-25	≥ 26
Céftazidime (CAZ)	(30µg)	< 21	21-25	≥ 26
Céftiofur (XNL)	(30µg)	< 18	18-20	≥ 21
Céftriaxone (CRO)	(30µg)	< 23	23-25	≥ 26
Céfepime (FEP)	(30µg)	< 21	21-23	≥ 24
Aztréonam (AT)	(30µg)	< 21	21-26	≥ 27
Acide Nalidixique (NA)	(30µg)	< 15	15-19	≥ 20
Ciprofloxacine (CIP)	(5µg)	< 19	-	≥ 19
Danofloxacine (DAN)	(5µg)	< 19	-	≥ 19
Enrofloxacine (ENR)	(5µg)	< 19	-	≥ 19
Colistine (CS)	(50µg)	< 15	15-17	≥ 18
Tétracycline (TE)	(30 UI)	< 17	17-18	≥ 19
Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (SXT)	(1,25/23,75µg)	< 10	10-15	≥ 16

### III-2-2-Catégorisation des antibiorésistances

En fonction des taux de résistance obtenus, les résultats des antibiorésistances ont été classés en 05 catégories comme suit :

- Très faible (01 à 10%).
- Faible (11 et 30%).
- Modérée (31 et 50%).
- Elevée (51 et 75%).
- Très élevée (76 et 100%) [43-44].

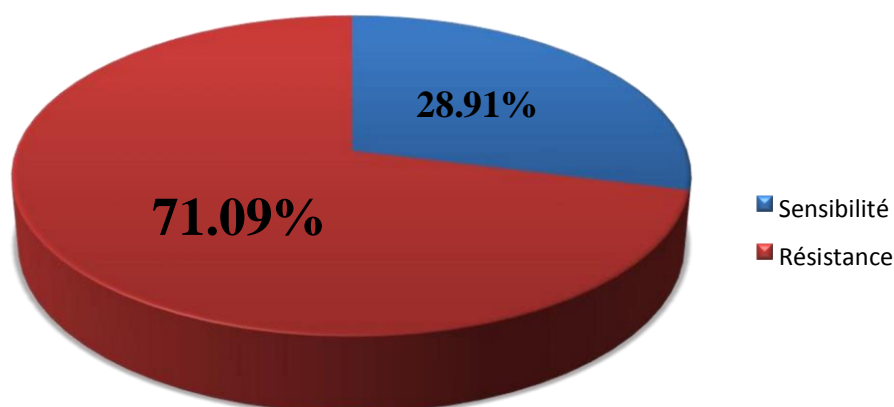
La multi résistance, quant à elle, a été définie comme étant la résistance acquise à au moins un ATB dans trois familles d'ATB ou plus [42].

## II-3 Résultats et discussion

### II-3-1 Antibiorésistance globale

Après avoir élaboré une étude statistique des 08 souches d'entérobactéries, on a constaté que le résultat global de l'antibiorésistance de ces dernières était élevé et a atteint 71,09%.

**Tableau 03 : Caractéristiques des disques d'ATB utilisés [42-43].**



**Figure 02 : Taux d'antibiorésistance global.**

Il a été rapporté que, d'une manière générale, les taux de sensibilité aux antibiotiques les plus élevés ont été ceux retenus en Europe. En effet, selon le rapport de Juillet 2021 de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA "European Food Safety Authority") et le groupe scientifique sur la santé animale et le bien-être des animaux mis en place dans l'Union Européenne (AHAW "Animal Health And Welfare"), l'évaluation des données de

l'antibiorésistance aviaire mondiale a permis de classer l'Europe comme étant le continent où l'antibiorésistance est la moins importante [49-50].

Selon ce même rapport, l'Asie, suivie de l'Afrique, ont été identifiées comme étant les continents avec les proportions moyennes de résistance les plus élevées. Les seules exceptions concernent la Te et la Spectinomycine pour lesquelles les proportions moyennes de résistance étaient plus élevées en Afrique qu'en Asie [50].

C'est ainsi qu'il a été admis, qu'en plus de l'évolution naturelle des antibiorésistances, certaines pratiques telles que l'utilisation non réglementée des ATB (utilisation sans surveillance vétérinaire et l'accès à des molécules considérées comme importantes pour la médecine humaine) [51-52], les mauvaises pratiques de leur utilisation (prescription sans réalisation d'antibiogrammes préalables, leur incorporation à l'alimentation en tant que facteurs de croissance, le non-respect de la durée du traitement et du délai d'attente), leur disponibilité en vente libre pour les agriculteurs et le manque d'éducation aux bonnes pratiques d'élevage semblent être à l'origine de ces antibiorésistances [51-53].

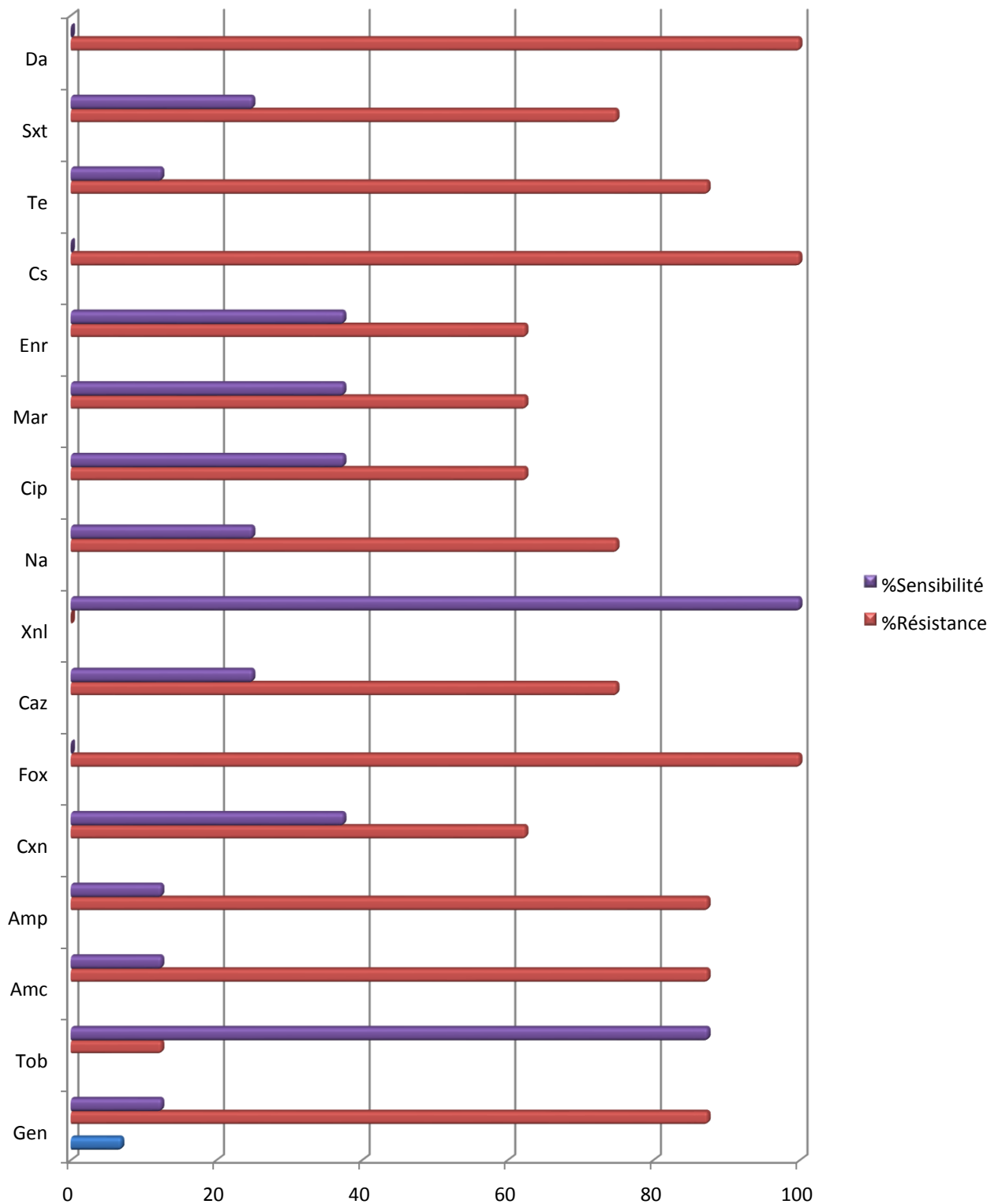
Cette constatation de la présence d'antibiorésistances alarmantes en milieu avicole, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est très inquiétante surtout si l'on sait qu'avec l'intensification de l'agriculture, l'utilisation d'antimicrobiens est appelée à augmenter de 67 % d'ici 2030 [54].

### **II-3-2 Antibiorésistance par molécule d'antibiotique**

Le tableau N°05 met en évidence l'étude de l'antibiorésistance de chacune de ces entérobactéries à l'égard des 16 molécules d'antibiotiques testées (Tableau 05).

**Tableau 05 : Taux de résistance et de sensibilité des entérobactéries vis-à-vis les 16 molécules d'antibiotiques.**

Antibiotique	Nbr de souches résistantes	Nbr de souches sensibles	%Résistance	%Sensibilité
Gentamicine (Gen)	7	1	87,5	12,5
Tobramycine (tob)	1	7	12,5	87,5
Amoxicilline/Acide Clavulanique (Amc)	7	1	87,5	12,5
Ampicilline (Amp)	7	1	87,5	12,5
Céfalexine (cxn)	5	3	62,5	37,5
Céfoxitine (Fox)	8	0	100	0
Céftazidime (Caz)	6	2	75	25
Céftiofur (Xnl)	8	0	0	100
Acide Nalidixique (Na)	6	2	75	25
Ciprofloxacine (Cip)	5	3	62,5	37,5
Marbofloxacine (mar)	5	3	62,5	37,5
Enrofloxacin (Enr)	5	3	62,5	37,5
Colistine (Cs)	8	0	100	0
Tétracycline (Te)	7	1	87,5	12,5
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole (Sxt)	6	2	75	25
Clindamicine (da)	8	0	100	0



**Figure 03 : Taux d'antibiorésistance par molécule d'antibiotique testée.**

- Selon le tableau 05 et la figure 03, la Gentamicine, qui est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides a affiché un taux d'antibiorésistance très élevé estimé à

87.5%.

- La Tobramycine quant à elle a une sensibilité très remarquable et donc une antibiorésistance faible avec un taux de 12.5%.
- L'Ampicilline et l'Amoxicilline + Acide clavulanique qui sont des amino-penicillines qui appartiennent à la famille des Bétalactamines ont donné un taux de 87.5%.
- Les Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, tel que la céphalexine vient avec un taux de 62.5%.
- Les Céphalosporines de 2eme génération ont montré des taux de résistances très élevés 75% pour la Ceftazidime et 100% pour la Céfoxitine.
- La Céfétiofur quant à lui n'a marqué aucune résistance (Taux de résistance nul).
- Les quinolones des trois générations ont montré des taux de résistance variables allant de 62.5% jusqu'à 75%.
- Pour la Colistine qui est un polypeptide, ainsi que la clindamycine ont prouvé un taux de résistance maximal de 100%.
- Les Sulfamides à leur tour ont affiché un taux de résistance élevé affiché avec 75%.

La comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature a permis de constater une certaine analogie avec des résultats révélés par la majorité des publications récentes. C'est le cas des travaux de Jahantigh et *al.*, (2020) [55] qui ont été réalisés en Iran et dont les résultats avaient, comme pour notre étude, exprimé une résistance très élevée à l'égard de la Te (96.70%), la Cip (90%) et l'Sxt (86.70%). Le même constat a été fait au Qatar par El Mana et *al.*, (2022) [56] où des taux très élevés de résistance d'*E.coli* ont été dévoilés à l'encontre de la Cs (100%) et du Sxt (94.44%) avec une résistance moindre vis-à-vis de la Cip (66.70%) et la Te (50%) .

## **I.5.Conclusion**

La recherche que nous avons entreprise dans la perspective d'avoir une idée précise sur l'antibiorésistance exprimées à l'égard des 08 souches bactériennes aviaires dans la région d'El Tarf isolées au niveau du laboratoire vétérinaire régional El Tarf, service microbiologie a permis d'aboutir aux résultats suivants :

- Une antibiorésistance totale évaluée à 71,09% a été mise en évidence.
- Les molécules d'ATB pour lesquelles les antibiorésistances les plus importantes ont été rapportées sont la Da (100%), la Cs (100%), la fox (100%), l'Amc (87.5%), l'Amp (87.5%), la Gen (87.5%) et la Tet (59.02%), Caz (75% ), Nal (75 %), sxt (75 %), Cxn( 62.5% ), Cip (62.5 % ), Mar (62.5 % ), Enr (62.5% )
- La Tob a affiché un taux d'antibiorésistance remarquable de 12.5% .
- La Xnl semble être la molécule de choix avec un taux d'antibiorésistance nul.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Anonyme 1 [Qu'est-ce qu'un antibiotique ? - VIDAL](#)
- [2] Pharmacologie spéciale Chapitre1: Les antibiotiques INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES Université des Frères Mentouri CONSTANTINE 1 (TORCHE S. et BENSEGUENI L) [Antibiotique 2019-2020 \(umc.edu.dz\)](#)
- [3] : [Abid, Smail](#); [Samir Sokri](#); [Abdallah Affane](#), [Meriem-Hind Ben Mahdi](#), **Usage des antibiotiques en élevage aviaire** [Usage des antibiotiques en élevage aviaire Catalogue en ligne \(ensv.dz\)](#)
- [4] : [Histoire des antibiotiques et de leur évolution \(aboutsmallruminants.com\)](#)
- [5] : L'antibiothérapie Dr.Belmahi <https://studylibfr.com/doc/8158414/1%E2%80%99antibioth%C3%A9rapie-dr.belmah>
  
- [6] : **(Anses, 2010)**
- [7] (Yala *et al.*, 2001)
- [8] (Alanis, 2005)
- [9] Sadikalay, 2018
- [10] (Kong *et al.*, 2010) - [11] (Boutal, 2017).
- [12] (Campbell *et al.*, 2001) - [13] (van Bambeke *et al.*, 2017) - [14](Andriole, 2005).
- [15] (Paladino *et al.*, 2008)
- [16] (Drawz et Bonomo, 2010)
- [17] (Bryskier, 1999)
- [18] (Pitout *et al.*, 2008)
- [19] (Talarmin, 2016)
- [20] (Dortet *et al.*, 2016)
- [21] (Van Bambeke, 2005)
- [22] Mao et Putterman, 1968
- [23] (Honoré *et al* 2006)
- [24] (Soussy, 2006)
- [25] **(Dosso, 2014)**

[26] **World Health Organisation. (2018)** Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-humanuse. 6<sup>th</sup> Revision. ISBN: 978-92-4-1515 52-8. [en ligne].

Geneva : CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2018, 94p. Format PDF.  
Disponible sur

<[https://www.amcra.be/swfiles/files/Classification\\_WHO\\_edition%206%202018\\_274.pdf](https://www.amcra.be/swfiles/files/Classification_WHO_edition%206%202018_274.pdf)>

**Deloison, E. (2019)** La pharmacie vétérinaire à l'officine : actualités et perspectives du développement. [en ligne] Thèse de Doctorat en pharmacie. Marseille : Faculté de pharmacie Université AIX Marseille, France, 2019, 112p. Format PDF. Disponible sur :  
<<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171920/document>>

- [27] **Moulin, G. (2016)** Antibiorésistance en santé animale et dans l'environnement. Activité de l'OIE en matière d'antibiorésistance et collecte des données sur l'usage des antibiotiques chez les animaux. 2016, 42p. [en ligne] Format PDF. Disponible sur :

< <https://www.anses.fr/fr/system/files/RSC-Co-161116Moulin2.pdf>> **Roy, C. (2016)**

Antibiotiques critiques : quelles conséquences pour l'élevage aujourd'hui. 2016, 5p [en ligne].  
Format PDF. Disponible sur :

< <http://gds19.org/Docs/PDF/UP/2016/UP-2016-06-08.pdf>>

- [28] **Agence Régionale de Santé (2018)** Antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire. Auvergne Rhône-Alpes. 2018, 3p. [en ligne]. Format PDF. Disponible sur :

< <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/201804/Antibiotiques%20d%E2%80%99importance%20critique%20en%20m%C3%A9decine%20v%C3%A9t%C3%A9rinaire.pdf>>

- [29] Abada S, Rouidji W. (2020). Etude du profil microbiologique des infections urinaires dans la région de Ouargla. Mémoire de Master II. Université de Ouargla.171p.

- [30] Mirabaud, M ; I. (2003). Entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en 1996. Thèse de doctorat, Université de Genève. 52 p.

- [31] **Alanis M.D, Alfonso J., 2005.** Resistance to antibiotics: Are in the post-Antibiotic Era? Lilly research laboratories, Eli Lilly and company, Indianapolis, Indiana. Archive of Medical Research. 36, 697-705.

- [32] **Daurel C., Leclercq R.**, 2008.L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. Revue Francophone des Laboratoires, ed Elsevier Masson SAS, N°407.
  
- [33] **Courvalin P.**, 2007. La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bull. Vét. France — 2008 - Tome 161 - N°1
  
- [34] Dauvergne (2018) Dauvergne, E. (2018). Détection de gènes de résistance aux antibiotiques dans les bactéries isolées des produits de la mer. Microbiologie et Parasitologie. Master 2
  
- [35] Kumar, V. A., & Khan, S. (2015). Defining multidrug resistance in Gram-negative bacilli. *The Indian journal of medical research*, 141(4), 491.
  
- [36] Haut Conseil de la Santé Publique. (2010). Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries
  
- [37] PHILIPPINJL, WIKIPEDIA COMMONS, CC BY-SA 2.0, [Définition | Antibiogramme | Futura Santé \(futura-sciences.com\)](#)
  
- [38] [Antibiogramme | Protocole | Interprétation \(microbiologie-clinique.com\)](#)
  
- [39] (**Hulin et al., 1998**). KERBOUCHE, Lamia 2010 , Composition chimique et activité biologique des huiles essentielles de quelques plantes des familles de labiacées et de cupressacées. [Détermination de La CMI et CMB pour l'activité antimicrobienne - Agronomie](#)
  
- [40]\_(**Davidson et Parish, 1989**) KERBOUCHE, Lamia 2010 , Composition chimique et activité biologique des huiles essentielles de quelques plantes des familles de labiacées et de cupressacées. [Détermination de La CMI et CMB pour l'activité antimicrobienne - Agronomie](#)
  
- [41] Faculté de médecine d'Alger Cours de Microbiologie pour les étudiants de 3eme année Tests de sensibilité des bactéries aux antibiotiques : principe et applications en antibiothérapie Dr. N. BENAMROUCHE, Dr. F. HENNICHE [med\\_3an16\\_microbio\\_tests\\_sensibilite\\_bacteries\\_aux\\_atb.pdf \(ency-education.com\)](#)
  
- [42] **Magiorakos, A.P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske, C.G., Harbarth, S., Hindler, J.F., Kahlmeter, G., OlssonLiljequist, B., Paterson, D.L., Rice, L.B., Stelling, J., Struelens, M.J., Vatopoulos, A., Weber, J.T. and Monnet, D.L.**

- (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *CMI.*, 18 (3): 268-281.
- [43] **World Health Organization. (2017)** Integrated surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bacteria: application of a One health approach. ISBN 978-92-4-151241-1 [en ligne] Geneva, Switzerland: WHO., 2017, 87p. Format PDF. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255747/9789241512411eng.pdf;jsessionid=516644F7C0336C98A2322C52CD7304F0?sequence=1> (consulté le 29/09/2019).
  - [44] **Rousham, E.K., Unicomb, L. and Islam, M.A. (2018)** Human, animal and environmental contributors to antibiotic resistance in low-resource settings: integrating behavioural, epidemiological and One Health approaches. *Proc. R. Soc., B* 285: 20180332. 9p. [en ligne]  
Format PDF. Disponible sur  
- < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5904322/pdf/rspb20180332.pdf> > (consulté le 29/09/2019).
  - [45] **Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (2011)** Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire). 6<sup>e</sup> Edition. [en ligne]. 2011, 195p. Format PDF. Disponible sur <http://www.sante.dz/aarn/stand6ed.pdf> >
  - [46] **Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). (2019)** Recommandation 2019. Version 1.0. Janvier. [en ligne]. 2019, 144p. Format PDF. Disponible sur  
[https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019\\_V1.0.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf)>
  - [47] **Ghougal, K., Dib, A.L., Lakhdara, N., Lamri, M., Baghezza, S., Azizi, A., Merrad, R., Zouikri, A., Cheraitia, D., Trouni, M., Soualah, H., Moreno, E., Espigares, E. and Gagaoua, M. (2021)** Risk factors related to bacterial contamination by Enterobacteriaceae and fecal coliforms and the prevalence of *Salmonella spp.* in Algerian farms, slaughterhouses and butcheries: a two-year follow-up study. *AIMS Agric. Food.*, 6(3): 768–785.

- 
- [48] **Bushen, A., Tekalign, E. and Abayneh, M. (2021)** Drug- and Multidrug-Resistance Pattern of Enterobacteriaceae Isolated from Droppings of Healthy Chickens on a Poultry Farm in Southwest Ethiopia. *Infect. Drug Resist.*, 14: 2051–2058.
  
  - [49] **Wierup, M., Wahlström, H. and Bengtsson, B. (2021)** Successful Prevention of Antimicrobial Resistance in Animals—A Retrospective Country Case Study of Sweden. *Antibiotics.*, 10, 129. [https://doi.org/ 10.3390/antibiotics10020129](https://doi.org/10.3390/antibiotics10020129).

- [50] **Nielsen, S.S., Bicout, D.J., Calistri, P., Canali, E., Drewe, J.A., Garin-Bastuji, B., Gonzales Rojas, J.L., Gortazar Schmidt, C., Herskin, M., Michel, V., Miranda Chueca, M.A., Padalino, B., Pasquali, P., Roberts, H.C., Spoolder, H., Stahl, K., Velarde, A., Viltrop, A., Winckler, C., Dewulf, J., Guardabassi, L., Hilbert, F., Mader, R., Baldinelli, F. and Alvarez J, (2021)** Scientific Opinion on the assessment of animal diseases caused by bacteria resistant to antimicrobials: Poultry. Rapport de l'EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare).
  
- [51] **Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A. and Laxminarayan, R. (2015)** Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, 112(18):5649-5654. [en ligne] Format PDF. Disponible sur < <https://www.pnas.org/content/pnas/112/18/5649.full.pdf>> (consulté le 02/09/2019).
  
- [52] **De Mesquita Souza Saraiva, M., Lim, K., Do Monte, D.F.M., Marinho do Monte, D.F., Naves Givisiez, P.E., Bocchini Rodrigues Alves, L., De Freitas Neto, O.C., Kariuki, S., Berchieri Júnior, A., De Oliveira, C.J.B. and Wondwossen Abebe Gebreyes, W. A. (2022)** Antimicrobial resistance in the globalized food chain: a One Health perspective applied to the poultry industry. *Braz J Microbiol.*, 53: 465–486.
  
- [53] **Katakweba, A.A., Muhairwa, A.P., Lupindu, A.M., Damborg, P., Rosenkrantz, J.T., Minga, U.M., Mtambo, M.M.A. and Olsen, J.E. (2018)** First report on a randomized investigation of antimicrobial resistance in fecal indicator bacteria from livestock, poultry, and humans in Tanzania. *Microb Drug Resist* 24(3):260–268.
  
- [54] **Wells, J.B. (2022)** Antimicrobial Resistance and Poultry Production in Developing Countries. Mississippi State University Extension Service. Publ. No. 3728. May.
  
- [55] **Jahantigh, M., Samadi, K., Dizaji, R.E. and Salari, S. (2020)** Antimicrobial resistance and prevalence of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* isolated from lesions of colibacillosis in broiler chickens in Sistan, Iran. *BMC Vet. Res.*, 16:267.

- [56] **Al Mana, H., Johar, A.A., Kassem, I. I and Eltai, N.O. (2022)** Transmissibility and Persistence of the Plasmid-Borne Mobile Colistin Resistance Gene, *mcr-1*, Harbored in Poultry-Associated *E. coli*. *Antibiotics*,11, 774. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060774>