



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2022

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

### EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée

Présenté par :

*Mechoub Donia*

*Thème*

**Enquête sur l'usage des antibiotiques en élevage, et  
détermination du profil de résistance aux antibiotiques de  
quelques bactéries zoonotiques dans la région de Bouira**

Soutenu le : 06/07/2022

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mme MEDBOUA C</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme MESSAD S</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme YOUSFI M</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Mme Bachiri T</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Invitée d'honneur</i>

## *Remerciements*

*En premier lieu je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à ma promotrice docteur MESSAD Sara, qui au-delà de son statut d'encadrante a été un mentor pour moi, elle m'a aidée et conseillée comme personne d'autre n'aurait pu le faire.*

*Je tiens également à témoigner ma gratitude auprès du docteur MEDBOUA et du docteur YOUSFI qui m'ont fait l'honneur et le privilège de bien vouloir m'accorder leur temps afin d'évaluer ce projet de fin d'études.*

*Ma profonde gratitude s'adresse à tous les enseignants qui ont contribué durant ces cinq dernières années à ma formation ; en particulier le docteur BACHIRI qui m'a fait l'honneur d'être mon invitée.*

*Un merci particulier au docteur BECHEUR et au professeur BOUAYED, qui ont apporté leurs contributions non négligeables à la réalisation de ce travail.*

*Enfin, j'aimerais remercier les vétérinaires et les éleveurs qui ont apporté leur pierre à l'édifice et qui sans eux, ce travail n'aurait jamais vu le jour.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

*A ma défunte grand-mère, qui de là où elle est doit être extrêmement fière de cet accomplissement.*

*A mes chers parents, qui ont toujours tout sacrifié pour nous, et m'ont appris à être la personne que je suis aujourd'hui ; je vous aime.*

*A mes frères Idir et Takfarinas, qui m'ont soutenue et conseillée depuis ma tendre enfance.*

*A Lydia, la seule et unique sœur que je n'échangerai pour rien au monde, ta présence à mes côtés a été une vraie source d'énergie et de joie.*

*A mes nièces, Dyna, Sophia, Laetitia, Léa et Alicia, qui ont égayé mes journées.*

*A Raouf, à défaut d'avoir un binôme j'ai un véritable frère qui s'est investi dans ce travail tout autant que moi.*

*A mes belles-sœurs, qui n'ont cessé de s'inquiéter pour moi.*

*A ma chère amie Khaoula, à qui je souhaite un parcours similaire au mien voir meilleur.*

*A Adel, qui m'a toujours épaulée, aidée et conseillée au mieux, sans lui je n'en serai pas là où j'en suis.*

## LISTE DES FIGURES

Figure	Page
<b>Figure 01</b> : Mécanisme d'action des bêta-lactamines	7
<b>Figure 02</b> : Mécanisme d'action des polymyxines	8
<b>Figure 03</b> : Mécanismes d'action des quinolones	9
<b>Figure 04</b> : site d'action des antibiotiques qui inhibent la synthèse	11
<b>Figure 05</b> : Différents modes d'administration d'antibiotiques par injection	20
<b>Figure 06</b> : Schéma de la pharmacocinétique d'un médicament chez un animal	21
<b>Figure 07</b> : Mécanismes de transfert horizontal de gènes	24
<b>Figure 08</b> : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques	25
<b>Figure 09</b> : Antibiogramme	28
<b>Figure 10</b> : Exemples de résultats obtenus avec le Premi <sup>®</sup> Test	30
<b>Figure 11</b> : protocole de l'ELISA compétitif	31
<b>Figure 12</b> : Transfert des antibiotiques et de leurs résidus dans différents environnements	33
<b>Figure 13</b> : schéma explicatif du protocole d'isolement des salmonelles	40
<b>Figure 14</b> : Décision du traitement antibiotique curatif	43
<b>Figure 15</b> : Pathologies récurrentes en élevage des ruminants	44
<b>Figure 16</b> : Les associations d'antibiotiques les plus utilisées	45
<b>Figure 17</b> : Associations d'antibiotiques (lois de Jawetz)	46
<b>Figure 18</b> : les antibiotiques les plus utilisés en élevage bovin et des petits ruminants	47
<b>Figure 19</b> : Voies d'administration utilisées dans l'activité rurale	48
<b>Figure 20</b> : Sujets les plus touchés par les échecs thérapeutiques	49
<b>Figure 21</b> : Pathologies les plus récurrentes en élevage avicole	52
<b>Figure 22</b> : Antibiotiques les plus utilisés en élevage avicole	53
<b>Figure 23</b> : Pourcentage d'échec thérapeutique en élevage avicole	54
<b>Figure 24</b> : Pourcentage d'utilisation des antibiotiques à titre préventif	55
<b>Figure 25</b> : Colonies roses sur Mac Conkey	57
<b>Figure 26</b> : Colonies noires sur Hektoen	58
<b>Figure 27</b> : Colonies noires avec des reflets vert métallisé sur EMB	59
<b>Figure 28</b> : Colonies noires sur gélose SS	59
<b>Figure 29</b> : Résultats du test urée-indole	60

<b>Figure 30</b> : Pourcentage des isolats d'entérobactéries	61
<b>Figure 31</b> : Résultat d'un antibiogramme.	62
<b>Figure 32</b> : Pourcentage de la sensibilité des <i>E.coli</i> aux antibiotiques testés	62
<b>Figure 33</b> : Pourcentage de la sensibilité des <i>Proteus</i> aux antibiotiques testés	63
<b>Figure 34</b> : Pourcentage de la sensibilité des <i>Klebsiella</i> aux antibiotiques testés	64
<b>Figure 35</b> : Pourcentage de la sensibilité des <i>Salmonella</i> aux antibiotiques testés	64

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b> : Antibiotiques approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) dans l'élevage bovin	13
<b>Tableau II</b> : Usage des antibiotiques dans l'élevage ovin	14
<b>Tableau III</b> : Usage des antibiotiques dans l'élevage caprin	15
<b>Tableau IV</b> : Antibiotiques utilisés dans l'industrie avicole et leurs usages	16
<b>Tableau V</b> : Usage des antibiotiques dans l'élevage équin	17
<b>Tableau VI</b> : Répartition des vétérinaires ayant répondu au questionnaire selon les communes	37
<b>Tableau VII</b> : Caractéristiques des poulaillers	39
<b>Tableau VIII</b> : Antibiotiques utilisés en élevage avicole	52

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AMC** : amoxicilline + acide clavulanique.

**AMP** : ampicilline.

**ATG** : agents de transfert de gènes.

**C** : chloramphénicol.

**CA-SFM** : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

**CIP** : ciprofloxacine.

**CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute.

**CMI** : concentration minimale inhibitrice.

**CTX** : céfotaxime.

**E** : érythromycine.

***E.coli*** : *Escherichia coli*.

**ELISA** : enzyme linked immuno sorbent assay.

**FDA** : Food and Drug Administration.

**GRA** : gènes de résistance aux antibiotiques.

**IM** : intra-musculaire.

**IV** : intra-veineuse.

**K** : kanamycine.

**KF** : céfalotine.

**LPS** : lipopolysaccharide.

**MRC** : Maladie respiratoire chronique.

**NA** : acide nalidixique.

**nm** : nanomètre.

**OIE** : World Organisation for Animal Health.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PLP** : protéines liant la pénicilline.

**S** : streptomycine.

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistantes à la métiline.

**SC** : sous-cutané.

**UE** : Union Européenne.

**Table des matières**

Introduction.....	1
<b>Chapitre I : Etat de l'art</b>	
1. Antibiotiques.....	3
1.1. Fabrication des antibiotiques.....	3
1.2. Classification des antibiotiques.....	4
1.3. Familles d'antibiotiques et leurs cibles.....	5
1.3.1. Bêta-lactamines.....	7
1.3.2. Polymyxines.....	7
1.3.3. Quinolones.....	8
1.3.4 Phénicolés .....	9
1.3.5. Tétracyclines .....	10
1.3.6. MLS (Macrolides, Lincosamides, Synergistines).....	10
1.3.7. Aminosides .....	11
1.3.8. Sulfamides.....	11
2. Intérêt de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage.....	12
2.1. Chez les bovins.....	13
2.2. Chez les ovins.....	14
2.3. Chez les caprins.....	15
2.4. Chez la volaille.....	16
2.5 Chez les chevaux.....	17
3. Voies d'administration utilisées en élevage.....	18
3.1. Voies extravasculaires.....	18
3.1.1. Voie orale (per os) .....	18
3.1.2. Voie sous-cutanée (SC).....	19
3.1.3. Voie intra-musculaire (IM).....	19
3.1.4. Voies locales .....	20
3.2. Voie intravasculaire (intra-veineuse IV) .....	20
4. Pharmacocinétique.....	20
5. Conséquences de l'utilisation des antibiotiques en élevage.....	22
5.1.1. Résistance aux antibiotiques .....	22

5.1.1.1. Définition .....	22
5.1.1.2. Résistance naturelle .....	22
5.1.1.3. Résistance acquise .....	23
5.1.1.4. Mécanismes de la résistance aux antibiotiques.....	24
5.1.1.5. Facteurs influençant l'apparition des résistances en élevage.....	25
5.1.1.6. Méthode de mesure de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques.....	27
5.2. Pour l'homme.....	28
5.2.1. Résidus d'antibiotiques.....	28
6. Transfert de l'antibiorésistance et son impact .....	31
6.1. Environnement.....	31
6.2. Homme.....	32
7. Bactéries responsables d'infections en élevage.....	33

## **CHAPITRE II**

### **Etude expérimentale sur l'usage des antibiotiques en élevage, la résistance de germes zoonotiques**

Problématique et objectif.....	35
1. Matériel et méthodes.....	35
1.1. Matériel.....	35
1.1.1. Questionnaire.....	36
1.1.2. Matériel de prélèvement et d'analyse.....	36
1.2. Méthodes.....	37
1.2.1. Analyse des questionnaires.....	37
1.2.2. Préparation des milieux de culture.....	38
1.2.3. Echantillonnage.....	38
1.2.4. Méthode d'analyse.....	39
2. Résultats et discussion .....	42
2.1. Questionnaire.....	42
2.1.1. Usage des antibiotiques en élevage bovin et des petits ruminants (ovins, caprins).....	43
2.1.2. Usage des antibiotiques en élevage avicole.....	51
2.2. Isolement et étude la sensibilité aux antibiotiques des germes entériques de poulet de chair.....	57

2.2.1 Aspects cultureux, biochimiques et microscopiques.....	57
2.2.2. Distribution globale des souches isolées .....	60
2.2.3. Test de sensibilité aux antibiotiques.....	61
2.3. Alternatives aux antibiotiques.....	65
2.3.1.Extraits de plantes et les huiles essentielles.....	65
2.4.2. Prébiotiques et probiotiques.....	66
2.4.3. Phages.....	67
Conclusion et recommandations .....	68
Références bibliographiques.....	70
Annexes	

## Introduction

Au cours des quatre premières décennies du vingtième siècle, la seconde cause de décès aux États-Unis était la pneumonie, majoritairement causée par *Streptococcus pneumoniae*, la sixième cause de décès quant à elle était le *Mycobacterium tuberculosis*. Cependant, en 1955, la pneumonie était classée à la sixième place, alors que la tuberculose n'était plus sur la liste [1].

Le siècle dernier est reconnu, à juste titre, comme étant une ère de progrès scientifiques, l'humanité a vu passer énormément de technologies plus innovantes les unes que les autres, mais la réelle révolution en médecine était la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming [2]. Cette percée scientifique a définitivement changé les approches thérapeutiques face aux maladies infectieuses. En moins de dix ans toutes les grandes familles d'antibactériens : les sulfamides, les bêtalactamines, le chloramphénicol, la tétracycline, l'érythromycine, la streptomycine et les céphalosporines, sont apparues [1].

Les antibiotiques constituent une classe importante d'agents thérapeutiques couramment utilisés pour lutter efficacement contre les maladies infectieuses bactériennes aiguës et chroniques non seulement chez l'être humain mais aussi chez les oiseaux, les animaux de compagnie et les animaux de rente [3]. Leur utilisation dans le domaine vétérinaire a commencé peu après leur mise à disposition pour le traitement des maladies humaines [4].

Les produits pharmaceutiques anti-infectieux tels que les antibiotiques et les parasitocides sont les principaux segments thérapeutiques, représentant 50 % du marché des produits vétérinaires [5]. Ils sont utilisés dans différents buts (curatif, en prophylaxie ou pour promouvoir la croissance), mais les principales maladies infectieuses traitées avec des antibiotiques sont les infections entériques et pulmonaires, les abcès de la peau et des organes et les mastites [6].

La surutilisation et le mauvais usage des antibiotiques sont devenus courants au cours des dernières décennies et ont conduit à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques [7]. Cette résistance est née de la force de la pression sélective qui a augmenté l'avantage de maintenir des gènes de résistance dans divers groupes de bactéries. L'évolution bactérienne a progressé de sorte qu'elle avait fini par inclure des mécanismes permettant de conserver, d'accumuler et de disperser les gènes de résistance parmi les populations bactériennes [8].

L'environnement a une importance considérable dans la propagation et la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques, en effet les eaux usées humaines et animales représentant les nœuds d'émission les plus importants dans un réseau complexe de voies de transmission [9].

La présence de résidus d'antibiotiques dans l'eau et les aliments d'origine animale représente également une source de résistance aux antibiotiques chez l'homme.

La résistance aux antibiotiques est considérée par différentes organisations internationales comme une menace majeure pour la vie de l'homme, mais aussi comme ayant un impact économique considérable. Des estimations récentes indiquent qu'à l'échelle mondiale, au moins 700 000 décès par an sont dus à des infections résistantes aux médicaments, la proportion la plus importante de ces décès étant attribuable aux infections bactériennes résistantes aux antibiotiques [9].

Ces chiffres éloquent nous ont incités à nous pencher sur la question de l'utilisation des antibiotiques en élevage et plus important encore ; l'impact de cette pratique sur la santé humaine et l'environnement.

Ce travail a pour objectifs d'établir dans un premier temps un état de l'art sur l'usage des antibiotiques en élevage et sur leur efficacité thérapeutique ; suivi d'une enquête auprès de vétérinaires soignant des animaux de rente (bovins, ovins, caprins et volaille) et d'appuyer cette dernière par une étude au laboratoire portant sur la résistance de germes zoonotiques (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella* et *Enterobacter*) isolés de fientes de poulets de chair.

# **CHAPITRE I**

## **Etat de l'art**

## 1. Antibiotiques

Les antibiotiques sont des molécules qui empêchent les microorganismes, de se développer (bactériostatiques) ou qui provoquent la mort des cellules bactériennes (bactéricides).

Certains antibiotiques peuvent présenter une activité bactériostatique dans certaines circonstances, et une activité bactéricide lorsqu'un dommage suffisant à une ou plusieurs voies ou structures cellulaires se produit, de sorte qu'une réponse bactéricide nette est déclenchée [10].

L'action d'un antibiotique contre les micro-organismes est naturellement sélective, certains organismes peuvent être affectés (à différents degrés), d'autres ne le sont pas. Chaque antibiotique est donc caractérisé par un spectre antibactérien spécifique.

Cette action sélective se manifeste également contre les cellules microbiennes par rapport aux cellules hôtes. Les antibiotiques varient considérablement dans leurs propriétés physiques et chimiques et dans leur toxicité [11].

### 1.1. Fabrication des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être produits par fermentation microbienne, par synthèse chimique ou par une combinaison des deux. Pour certains antibiotiques, la molécule de base est produite par fermentation et sa valeur thérapeutique peut être augmentée par des modifications chimiques [12].

- a. **Fermentation** : C'est une production naturelle faite par des microorganismes cultivés dans de grands fermenteurs (100 000 - 150 000 litres ou plus) contenant un milieu de culture liquide et dont les paramètres physico-chimiques (concentration d'oxygène, température, pH) et la concentration en nutriments sont étroitement contrôlés. Les antibiotiques étant des métabolites secondaires, la taille de la population microbienne impliquée doit être contrôlée très soigneusement pour garantir un rendement maximal. Une fois le processus terminé, l'antibiotique doit être extrait et purifié pour obtenir un produit cristallin [13].
- b. **Semi-synthétique** : C'est une combinaison de fermentation naturelle et de travail en laboratoire pour maximiser l'effet de l'antibiotique. La maximisation peut se faire par l'efficacité du médicament lui-même, la quantité d'antibiotiques produits et leur puissance. Ce que l'on tente de produire dépend du médicament produit et de l'utilisation

finale dudit antibiotique [14].

- c. **Synthétique** : Tous les antibiotiques ne sont pas produits par des microorganismes ; certains sont fabriqués de manière totalement synthétique en laboratoire. C'est le cas de la classe des quinolones, dont l'acide nalidixique est souvent considéré comme le premier à avoir été découvert [15].

## 1.2. Classification des antibiotiques

La classification varie selon le critère recherché :

- a. **Origine** : c'est la première classification des antibiotiques, elle se base sur la nature des micro-organismes producteurs. L'avantage de cette méthode est que tous les antibiotiques peuvent être placés dans plusieurs grands groupes, mais au-delà de ça il n'existe aucune possibilité de subdivision rationnelle supplémentaire. Cette classification est donc insuffisante pour les raisons suivantes :

- La capacité de production d'antibiotiques, comme il est généralement admis, n'est pas une caractéristique intrinsèque stable, innée à un microorganisme donné.
- Des antibiotiques identiques sont souvent produits par des organismes totalement différents.
- Une espèce donnée peut produire de nombreux antibiotiques différents (par exemple *Bacillus subtilis* produit 66 substances antibiotiques différentes) [16].

- b. **Biosynthèse** : elle a un fondement théorique et biochimique important. Cependant, le nombre relativement faible d'agents étudiés limite les possibilités de systématisation. D'autres difficultés sont rencontrées :

- Les voies de biosynthèse généralement similaires métabolisent de nombreuses structures chimiques aux actions différentes.
- Les voies de biosynthèse mixtes sont très fréquentes lorsqu'une partie de la molécule est produite d'une manière métabolique différente de l'autre partie de la molécule.

La classification selon la biosynthèse est étroitement liée à la systématisation chimique. Des structures chimiques similaires sont généralement formées par des voies de biosynthèse similaires voir identiques.

Cette classification est basée sur la voie souvent incertaine du métabolisme ; contrairement à la classification chimique qui est fondée sur le résultat final de la structure chimique exacte [17].

- c. **Spectre d'activité** : désigne la liste des bactéries sur lesquelles les antibiotiques sont

actifs.

- Certains agissent sur la majorité des espèces pathogènes à Gram + et à Gram - : ils ont un spectre large.
- D'autres ont une action plus limitée (agissent sur les bactéries à Gram +, ou uniquement sur les bactéries à Gram -), voire un spectre très étroit (antibiotiques anti-staphylococciques, antibiotiques anti-tuberculeux).

Leur description peut se faire de multiples façons ; l'utilisation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) est fréquente en réalisant une gradation entre "sensible" (effet clinique attendu aux doses usuelles), "intermédiaire" (effet clinique attendu à des doses supérieures aux doses usuelles) et "résistante" (échec clinique attendu indépendamment de la dose) [18].

**d. Propriétés physico-chimiques :** Les antibiotiques peuvent être différenciés en fonction de leur solubilité dans l'eau ou dans les solvants organiques, de leur caractère acide, basique ou amphotère.

La classification des antibiotiques en fonction de caractéristiques physico-chimiques telles que les spectres UV (100 – 400 nm), IR (750 – 1400 nm), et les données de chromatographie sur papier ou sur couche mince est de la plus haute importance d'un point de vue pratique, car il facilite l'identification rapide de nouveaux antibiotiques. Cependant, ces classifications, bien qu'ayant une valeur pratique, ne constituent pas une amélioration théorique [16].

**e. Mécanisme d'action :** Il existe cinq principaux mécanismes :

- Inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne.
- Inhibition de la biosynthèse des protéines bactériennes.
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques bactériens.
- Inhibition des voies métaboliques.
- Inhibition de la fonction de la membrane bactérienne [19].

### 1.3. Familles d'antibiotiques et leurs cibles

Une famille d'antibiotiques est une classe de composés chimiques apparentés, il existe plus de 10 000 molécules d'antibiotiques [10].

L'OIE (organisation mondiale de la santé animale) a demandé à son groupe ad hoc d'élaborer des critères d'identification des agents antimicrobiens d'importance critique chez les animaux, puis de dresser une liste desdits agents.

La catégorisation suivante a donc été établie :

- **Catégorie A : Éviter**

- Les antibiotiques de cette catégorie ne sont pas autorisés en médecine vétérinaire dans l'UE (Union Européenne).
- Ils ne doivent pas être utilisés chez les animaux producteurs de denrées alimentaires.
- L'utilisation chez les animaux de compagnie est possible dans des circonstances exceptionnelles.

- **Catégorie B : Restreindre**

- Les antibiotiques de cette catégorie sont d'importance critique en médecine humaine ; leur usage chez l'animal doit être restreint afin de limiter les risques pour la santé publique.
- Leur utilisation doit être envisagée seulement s'il n'existe pas d'antibiotique efficace au plan clinique dans les catégories C ou D.
- L'administration doit s'appuyer dans la mesure du possible sur un test de sensibilité antimicrobienne.

Il s'agit de toutes les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> générations, des fluoroquinolones et autres quinolones ainsi que des polymyxines.

- **Catégorie C : Attention**

- Des alternatives aux antibiotiques de cette catégorie existent en médecine humaine.
- Pour certaines indications thérapeutiques vétérinaires, il n'existe pas d'alternative dans la catégorie D.
- L'administration est à envisager seulement s'il n'existe pas d'antibiotique efficace au plan clinique dans la catégorie D.

Il s'agit des aminoglycosides (à l'exception de la spectinomycine), des aminopénicillines en combinaison avec un inhibiteur de bêta-lactamase, des céphalosporines de 1ère et 2ème générations (incluant les céphamycines), des phénicolés, des lincosamides, des pleuromutilines, des macrolides et de la rifaximine.

- **Catégorie D : Prudence**

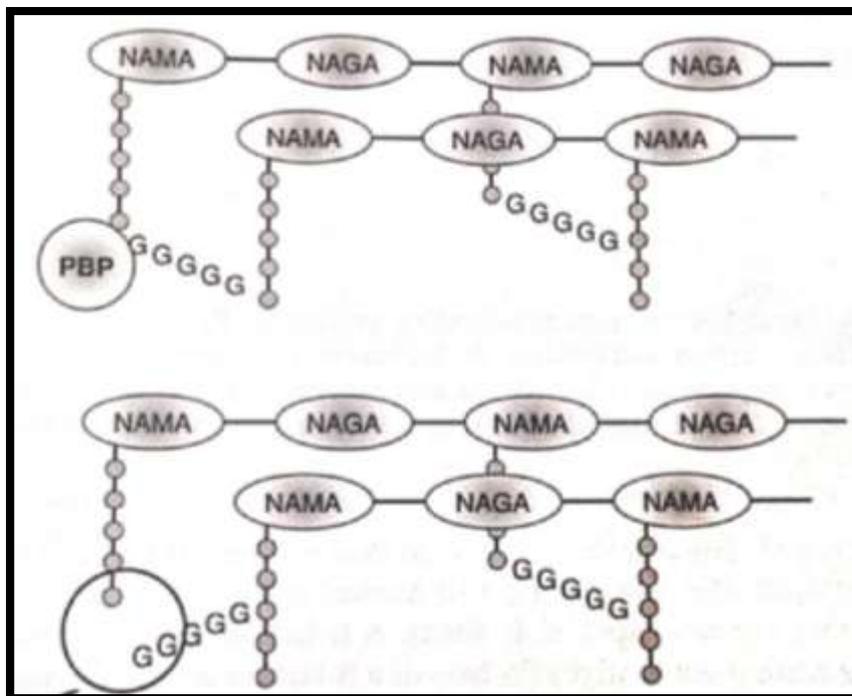
- A utiliser en traitement de première intention chaque fois que cela est possible.
- A utiliser avec prudence, seulement lorsque cela est nécessaire au plan thérapeutique.

Il s'agit des pénicillines, des aminopénicillines, des tétracyclines, des sulfonamides en combinaison avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase ainsi que de la bacitracine, l'acide fusidique, le métronidazole, et les dérivés de nitrofurane [20].

### 1.3.1. Bêtalactamines

Ces antibiotiques sont produits par le champignon filamenteux du genre *Penicillium*, cette famille comporte : les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes [21].

Les  $\beta$ -lactamines inhibent la synthèse de la paroi, leurs cibles principales sont les PLP (protéines liant la pénicilline) (**Figure 01**). Ils ont une analogie structurale avec le motif D-alanyl D-alanine de la chaîne peptidique qui est normalement liée par les PLP. En acylant la transpeptidase engagée dans la réticulation des peptides pour assembler le peptidoglycane, les  $\beta$ -lactamines bloquent la transpeptidation (dernière étape de la synthèse du peptidoglycane), ce qui entraîne la perte de viabilité et la lyse des micro-organismes [22].



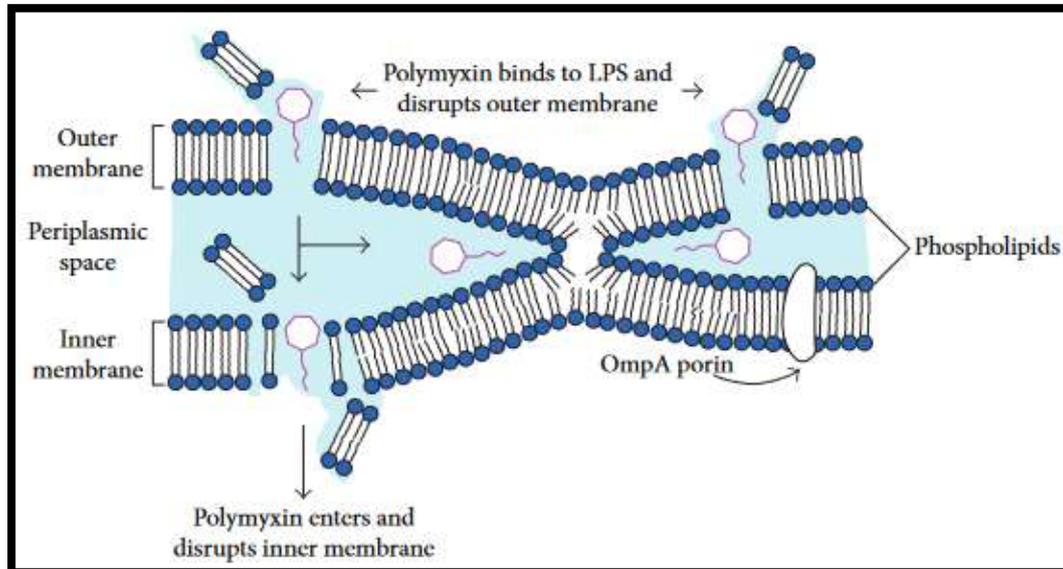
**Figure 01** : Mécanisme d'action des bêta-lactamines [23].

### 1.3.2. Polymyxines

Les polymyxines (notamment la polymyxine B et la polymyxine E (colistine)) sont des lipopeptides non ribosomiaux, isolés pour la première fois de *Bacillus polymyxa*. Elles ont été utilisées contre les infections bactériennes à Gram - pendant quelques décennies, mais leurs graves effets secondaires, notamment la neurotoxicité et la néphrotoxicité, ont conduit à leur remplacement par des générations ultérieures d'antibiotiques moins toxiques. Toutefois, depuis une trentaine d'années on assiste à un regain d'intérêt pour leur utilisation clinique en raison de la prévalence des bactéries à Gram- multirésistantes, et au manque de nouveaux

antibiotiques [24].

Les polymyxines exercent leur action antimicrobienne en perméabilisant la membrane externe des bactéries à Gram- par interaction directe avec le lipide A du LPS (lipopolysaccharide) (**Figure 02**) [25].



**Figure 02** : Mécanisme d'action des polymyxines [25].

Bien que l'on ne sache toujours pas comment les utiliser de manière optimale, les polymyxines sont surtout utilisées comme antibiotiques de dernier recours pour des infections graves impossibles à traiter autrement [24].

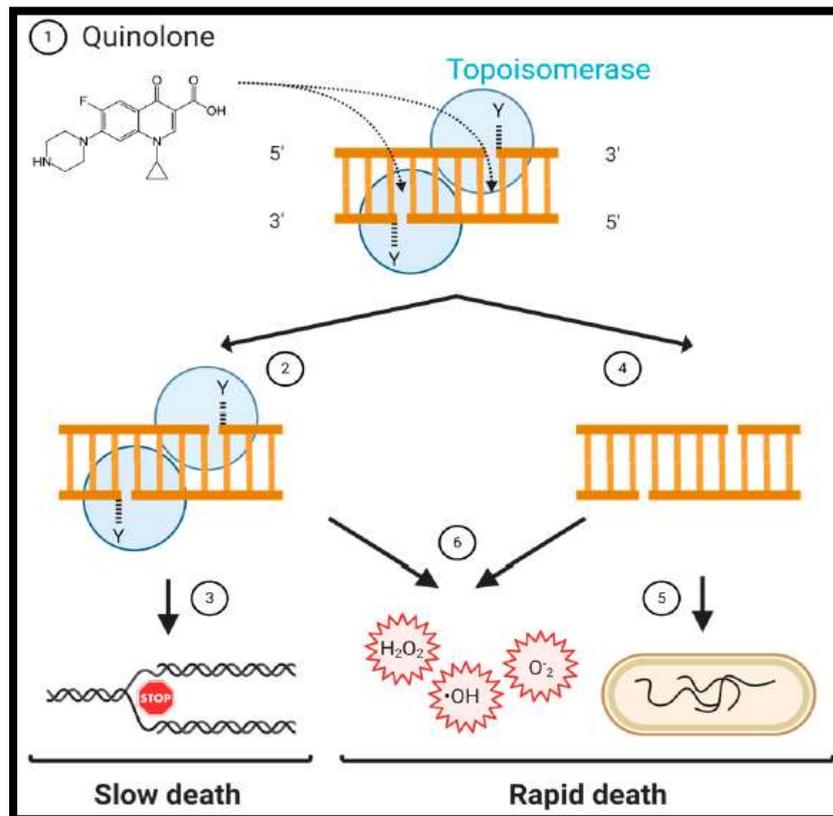
### 1.3.3. Quinolones

Ces antibiotiques transforment la gyrase et la topoisomérase IV en toxines cellulaires en tirant profit de la faculté de ces enzymes à générer des cassures double-brin dans le chromosome bactérien. Lorsque le fluor est inclus dans leur structure de base, ils seront appelés "fluoroquinolones".

Les quinolones augmentent la concentration des complexes de clivage enzyme-ADN ce qui provoque la mort cellulaire [26].

Les complexes de clivage contiennent de l'ADN cassé qui ne peut pas être refermé par la même topoisomérase si la quinolone est présente. La mort bactérienne peut être soit (**Figure 03**) :

- Une mort lente : si le complexe de clivage n'est pas dissocié, la réplication et la transcription de l'ADN sont bloquées.
- Une mort rapide : si le complexe de clivage est dissocié (soit en éliminant l'enzyme de l'ADN à l'aide d'une protéine inconnue, soit parce que les sous-unités de l'enzyme se dissocient) et que l'ADN cassé n'est pas réparé, cela provoque une fragmentation des chromosomes [27].



**Figure 03** : Mécanismes d'action des quinolones [27].

### 1.3.4. Phénicolés

Le chloramphénicol et ses dérivés, le thiamphénicol et le florfénicol, sont des antibactériens bactériostatiques à large spectre d'activité. En raison de sa toxicité pour la moelle osseuse, le chloramphénicol est aujourd'hui très rarement utilisé en médecine.

Le thiamphénicol est utilisé dans plusieurs pays comme antibiotique vétérinaire. Le florfénicol quant à lui est utilisé pour le traitement des maladies respiratoires des bovins [28].

Les phénicolos empêchent l'allongement de la chaîne protéique en inhibant l'activité peptidyl transférase de la sous-unité 50S de l'ARNr 23S (**figure 04**). Ainsi, ils inhibent la synthèse protéique en empêchant la liaison de l'ARNt au site A du ribosome [23].

### 1.3.5. Tétracyclines

Les tétracyclines sont une famille d'antibiotiques qui présentent un large spectre d'activité contre un éventail de bactéries à Gram +, à Gram-, et d'organismes atypiques tels que les chlamydiae, les mycoplasmes, les rickettsies, et certains protozoaires [29]. Elles jouent un rôle important en médecine humaine et vétérinaire du fait de l'absence d'effets secondaires indésirables majeurs.

Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines en empêchant la fixation de l'aminoacyl-ARNt au site accepteur (A) du ribosome (**figure 04**).

Dans certains pays, ces antibiotiques sont ajoutés aux aliments pour animaux afin de servir de promoteurs de croissance [30].

### 1.3.6. MLS (Macrolides, Lincosamides, Synergistines) :

Les macrolides, les lincosamides et les synergistines forment une seule famille non pas à cause d'une similarité structurelle mais plutôt par rapport au mécanisme d'action qui se ressemble mais qui n'est pas identique.

Ces antibiotiques se fixent sur l'ARNr 23S, à proximité du centre peptidyl transférase de la sous-unité 50S (**figure 04**), qui catalyse la formation des liaisons peptidiques au cours de l'élongation. Selon sa position, l'antibiotique inhibe la formation de la liaison peptidique ou la progression de la chaîne naissante du peptide [31].

Les macrolides ont un spectre d'activité limité aux bactéries à Gram +, et aux cocci à Gram-. Les bacilles à Gram- sont généralement résistants, à l'exception de certaines espèces cliniquement importantes, telles que *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.* et *Helicobacter pylori*.

Les lincosamides ont un spectre d'activité étroitement lié à celui des macrolides. Quant aux streptogramines (ou synergistines), ils ont un spectre d'activité qui comprend un large éventail de bactéries à Gram + aérobies et anaérobies [32].

### 1.3.7. Aminosides

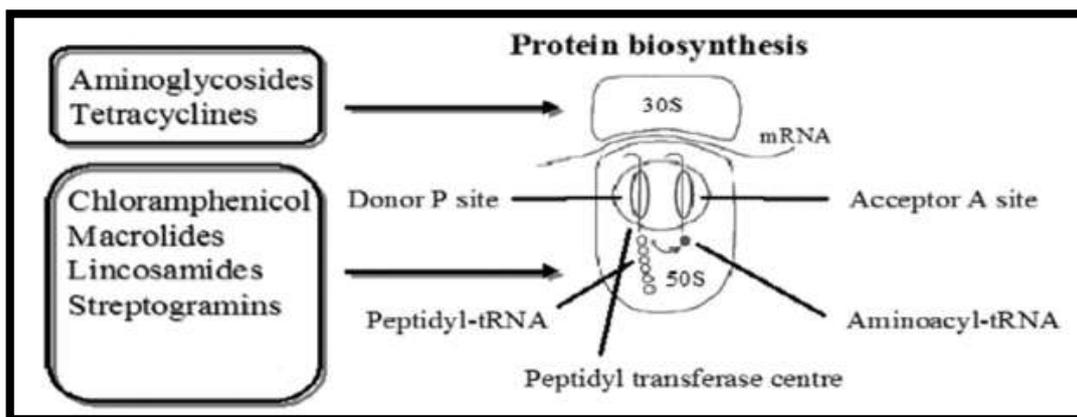
La streptomycine est le premier aminoglycoside à avoir été découvert, suivi par la gentamicine et la kanamycine.

Ces antibiotiques naturels ont été largement utilisés en raison de leur action bactéricide et de leur efficacité en association avec d'autres antibiotiques, tels que les  $\beta$ -lactamines et les quinolones [33].

Les aminoglycosides présentent une activité bactéricide contre la plupart des bacilles à Gram-négatifs aérobies et aéro-anaérobies facultatifs.

Les aminosides se lient de façon irréversible au niveau du site A de la sous-unité 30S du ribosome cytosolique (**figure 04**), ce qui entraîne une traduction inexacte de l'ARNm et donc la biosynthèse de protéines non fonctionnelles, ou portant des compositions d'acides aminés altérées.

C'est l'accumulation des erreurs dans les protéines synthétisées qui est responsable de la létalité induite par les aminosides [34].



**Figure 04** : site d'action des antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique [23].

### 1.3.8. Sulfamides

Les sulfamides sont des antibiotiques entièrement synthétiques qui ont une action bactériostatique mais qui peut devenir bactéricide si leur concentration est suffisamment élevée.

Ils inhibent fortement la conversion de l'acide para-aminobenzoïque en dihydroptéroate, dont les bactéries ont besoin pour la synthèse de l'acide folique (vitamine B9) et, finalement, pour la synthèse des purines et de l'ADN [35].

Ces antibiotiques sont bactériostatiques, ils inhibent la croissance et la reproduction bactériennes [36].

## 2. Intérêt de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage

Les substances présentant une activité antimicrobienne sont utilisées de quatre façons chez les animaux : thérapie, métaphylaxie, prophylaxie et stimulation de la croissance [37].

**a- Titre thérapeutique curatif :** L'antibiothérapie vétérinaire implique le traitement d'un animal individuel ou d'un groupe d'animaux malades avec un ou plusieurs antibiotiques pendant une période définie et, dans la plupart des pays, uniquement sous prescription d'un vétérinaire [38].

**b- Titre métaphylaxique :** Le contrôle d'une maladie est l'administration d'un antibiotique à un animal atteint d'une infection subclinique afin de réduire le risque que l'infection devienne cliniquement apparente, et se propage à d'autres tissus ou organes, ou soit transmise à d'autres individus. À l'échelle d'une population, cela correspond à l'utilisation d'antimicrobiens pour empêcher la dissémination de la maladie infectieuse dans un groupe d'animaux dont certains individus présentent déjà des signes de maladie infectieuse ou des preuves d'infection [39].

**c- Titre préventif :** L'utilisation d'antibiotiques chez des animaux sains considérés comme présentant un risque d'infection ou avant l'apparition d'une maladie infectieuse clinique, lorsque la transmission d'infections existantes non diagnostiquées ou l'introduction d'agents pathogènes est anticipée sur la base de l'histoire, du jugement clinique ou des connaissances épidémiologiques [40].

Dans les situations où les antibiotiques sont utilisés comme thérapie ou pour la prévention des maladies dans un groupe d'animaux, ils sont le plus souvent dissous dans l'eau de boisson ou dans le lait, ou mélangés dans l'alimentation. C'est ce qu'on appelle la médication de groupe ou de masse [38].

**d- Promoteurs de croissance :** les antibiotiques sont administrés sous forme d'additifs à l'alimentation animale dans l'objectif d'optimiser leur croissance souvent à des concentrations sub-thérapeutiques, pour augmenter le taux de prise de poids et/ou l'efficacité de l'utilisation des aliments chez les animaux par des moyens autres que purement nutritionnels [41].

Ces avantages résultent d'une réduction de la charge microbienne dans le tractus intestinal, ce qui entraîne une plus grande disponibilité des nutriments pour l'animal et moins de substrat que les organismes bactériens peuvent utiliser pour leur propre croissance et/ou une réduction des bactéries pathogènes, en particulier chez les animaux vivant dans des conditions de promiscuité [42].

L'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance est très limitée actuellement, voir interdite. De nos jours ils sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et non utilisées en médecine humaine [43].

En général, le niveau et le taux d'utilisation des antibiotiques dans le secteur agricole peuvent être influencés par la manière dont les agriculteurs acquièrent (en vente libre) et utilisent ces antibiotiques (plusieurs antibiotiques en même temps), ainsi que par la présence d'autres facteurs préexistants. Ces derniers comprennent une prévalence ou un niveau élevé d'infections, un manque profond de stratégies de gestion et de développement de l'État, un manque de planification des zones d'élevage, et des pratiques hygiéniques négligeables dans l'élevage [44].

### 2.1. Chez les bovins

En moyenne, les antibiotiques consommés par an d'animal produit (par kg) est d'environ 42 mg/kg pour les bovins [45].

Les maladies pour lesquelles les antibiotiques sont utilisées chez les bovins varient selon le type de production (production laitière, bovine et veau de boucherie). Les antibiotiques utilisés en production bovine sont : les céphalosporines à large spectre, les macrolides, les fluoroquinolones et les polymyxines (colistine) (**Tableau I**). Cette dernière n'est pas disponible dans tous les pays mais, lorsqu'elle est disponible, reste un antimicrobien de choix pour le contrôle de la diarrhée à *E.coli* chez les veaux, avec peu d'alternatives antimicrobiennes en fonction du profil de sensibilité de la souche en cause [46].

**Tableau I** : Antibiotiques approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) dans l'élevage bovin [47].

Antibiotique	Usage
Décoquinate	Prévention de la coccidiose.
Bacitracine (BMD) Bacitracine (Zn)	Réduction des abcès du foie dans les parcs d'engraissement ; Augmentation du taux de prise de poids/efficacité alimentaire.
Bambermycine	Augmentation du taux de prise de poids/efficacité alimentaire.
Chlortétracycline	Augmentation du taux de prise de poids/efficacité alimentaire ; Contrôle des maladies respiratoires : fièvre des transports ; Contrôle de l'anaplasmose à <i>Anaplasma marginale</i> ; Traitement et contrôle des entéropathies bactériennes à <i>E.coli</i> .
Laidlomycine	Augmentation du taux de prise de poids/efficacité alimentaire.
Monensine	Prévention de la coccidiose ; Augmentation du taux de prise de poids/efficacité alimentaire.
Tylosine	Réduction des abcès hépatiques.
Tilmicosine	Contrôle des maladies respiratoires.

Néomycine/oxytétracycline	Augmentation du taux de prise de poids/efficacité alimentaire ; Traitement de l'entérite et la pneumonie bactériennes ; Contrôle de la colibacillose ( <i>E.coli</i> ) ; Réduction des abcès du foie.
Virginiamycine	Augmentation du taux de prise de poids/efficacité alimentaire ; Réduction des abcès du foie.

En Europe, il a été rapporté que les vétérinaires utilisent les antibiotiques majoritairement pour le traitement de la diarrhée, des maladies respiratoires, de la boiterie, des mammites et de la métrite [48].

## 2.2. Chez les ovins

La cohabitation d'ovins et de bovins dans les exploitations agricoles crée des difficultés lors du calcul de l'utilisation d'antibiotiques, car les seules données relatives aux prescriptions vétérinaires ne permettent pas de savoir pour quelles espèces les antibiotiques ont été utilisés [49].

Cependant, certains organismes comme l'AHDB (Agriculture and Horticulture Development Board) ont développé le Medicine Hub [50]. Ce centre de données électronique fournit des chiffres sur l'utilisation des médicaments, notamment les antibiotiques dans l'élevage ovin (tableau II) [49].

**Tableau II** : Usage des antibiotiques dans l'élevage ovin [51].

Antibiotique	Usage
Aminoglycosides	Colibacillose ; Boiterie (y compris la dermatite digitale contagieuse ovine, le piétin et la dermatite interdigitale) ; Polyarthrite.
Pénicillines (y compris à spectre étendu)	Agnelage (y compris dystocie, prolapsus) ; Boiterie (y compris la dermatite digitale contagieuse ovine, le piétin et la dermatite interdigitale) ; Listériose ; Mammite ; Métrite ; Maladie ophtalmique ; Pneumonie ;

	Polyarthrite.
Macrolides	Boiterie (y compris la dermatite digitale contagieuse ovine, le piétin et la dermatite interdigitale) ; Polyarthrite.
Oxytétracycline	Boiterie (y compris la dermatite digitale contagieuse ovine, le piétin et la dermatite interdigitale) ; Maladie ophtalmique ; Pneumonie.
Lincomycine	Boiterie (y compris la dermatite digitale contagieuse ovine, le piétin et la dermatite interdigitale).

### 2.3. Chez les caprins

Les industries bovines, ovines et avicoles ont fait l'objet d'un examen et d'une surveillance accrue de l'utilisation des antibiotiques au fil des ans, mais l'industrie caprine n'a pas bénéficié d'une attention similaire malgré l'augmentation de sa proportion au sein du marché [52].

Les petits ruminants ; tels que les caprins sont les plus petits consommateurs d'antibiotiques ce qui fait de leur viande un aliment vertueux [53]. Néanmoins, les résultats des inspections de viande effectuées par le service d'inspection de la sécurité alimentaire du ministère américain de l'agriculture (USDA) ont suggéré que la viande caprine présente le pourcentage le plus élevé de résidus de médicaments par rapport aux autres types de viande [54].

Le tableau III détermine l'usage des antibiotiques dans l'élevage caprin [55].

**Tableau III** : Usage des antibiotiques dans l'élevage caprin [55].

Antibiotique	Usage
Pénicillines	Pneumonie ; Infections cutanées ; Piétin ; Mastite ;
Tétracyclines	Pneumonie ; Piétin ; Conjonctivite ; Rétention placentaire.
Macrolides	Pneumonie ; Piétin.

Céphalosporines	Pneumonie ; Diarrhée ; Rétention placentaire.
Chloramphénicol	Pneumonie ; Diarrhée ; Piétin.

#### 2.4. Chez la volaille

Les poulets auraient probablement consommé 68 mg/kg d'antimicrobiens en moyenne en 2017, et ont contribué à 33 % à l'augmentation mondiale de la consommation d'antimicrobiens [45].

Dans l'industrie avicole, l'utilisation d'antibiotiques peut être divisée en deux catégories : les antibiotiques thérapeutiques et les antibiotiques favorisant la croissance (**Tableau IV**) [56].

**Tableau IV** : Antibiotiques utilisés dans l'industrie avicole et leurs usages [57,38].

Antibiotique	Usage
Bacitracine	Promoteur de croissance ; Effets préventifs et thérapeutiques sur l'entérite nécrotique.
Bambermycine	Promoteur de croissance.
Chlortétracycline	Infections pulmonaires et digestives.
Erythromycine	Infections respiratoires (à <i>Mycoplasma</i> et <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> ) ; Pasteurellose aviaire due à <i>Pasteurella multocida</i> ; Entérite nécrotique due à <i>Clostridium perfringens</i> .
Enrofloxacin	Infections respiratoires ou systémiques extra-intestinales ( <i>E. coli</i> aviaire pathogène) ; Infections des voies respiratoires et intestinales causées par <i>Mycoplasma</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Salmonella</i> et <i>E. coli</i> .
Lincomycine	Maladies respiratoires chroniques causées par <i>Mycoplasma gallisepticum</i> et <i>E. coli</i> .
Néomycine	Infections digestives à <i>Escherichia coli</i> .
Oxytétracycline	Infections respiratoires (pasteurellose aviaire) ; Infections digestives (entérite nécrotique).
Pénicilline	Infections respiratoires (dues à <i>E. coli</i> et la pasteurellose

	aviaire) ; Infections digestives (entérite nécrotique).
Streptomycine	Mycoplasmoses.
Sulfonamides	Coccidioses ; Infections respiratoires (aérosacculite à <i>E. coli</i> ).
Tylosine	Infections respiratoires (à <i>Mycoplasma</i> et <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> ) ; Pasteurellose aviaire à <i>Pasteurella multocida</i> ; Entérite nécrotique à <i>Clostridium perfringens</i> .
Virginiamycine	Promoteur de croissance ; Infections clostridiales.

### 2.5. Chez les chevaux

Un nombre limité de classes d'antibiotiques est autorisé pour traitement chez les chevaux notamment les pénicillines, les triméthoprime-sulfamides, les aminoglycosides, les céphalosporines et l'oxytétracycline (**Tableau V**) [58].

**Tableau V** : Usage des antibiotiques dans l'élevage équin [59].

Antibiotique	Usage
Triméthoprime-sulfamides	Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures ; Arthrite septique, ostéomyélite, péritonite et la méningite ; Abscesses internes ; Infections urinaires ; Placentite, de la rétention des membranes fœtales ou de l'épididymite ; Myélite protozoaire équine.
Aminoglycosides	Pleuropneumonie, arthrite septique ou ostéomyélite ; Infections causées par <i>Pseudomonas spp.</i>
Céphalosporines	Infections causées par les <i>Streptococcus spp.</i> $\beta$ -hémolytiques La gourme, la pneumonie ; Certains abscesses et infections cutanées ; Infections urinaires (cystite) ; Infections articulaires ; Péritonite, cholangiohépatite ou arthrite septique.

Pénicillines	<p>Infections streptococciques (gourme ou infection des voies respiratoires supérieures et inférieures) ;</p> <p>Infections clostridiennes, (myosite clostridienne, botulisme et tétanos) ;</p> <p>Infection des voies urinaires ;</p> <p>Péritonite, pleuropneumonie, cholangiohépatite, septicémie systémique ou endocardite ;</p> <p>Infections orthopédiques (ostéomyélite, arthrite septique).</p>
Oxytétracycline	<p>Anaplasmose (causée par <i>Anaplasma phagocytophilum</i>) ;</p> <p>Fièvre équine du Potomac (causée par <i>Neorickettsia risticii</i>) ;</p> <p>Maladie de Lyme (causée par <i>Borrelia burgdorferi</i>) ;</p> <p>Leptospirose ;</p> <p>Entéropathie proliférante (causée par <i>Lawsonia intracellularis</i>).</p>

### 3. Voies d'administration utilisées en élevage

Les sites d'administration des antibiotiques sont classés en deux catégories :

- Les voies extravasculaires.
- Les voies intravasculaires (intra-veineuse) [60].

#### 3.1. Voies extravasculaires

##### 3.1.1. Voie orale (per os) :

Il s'agit de la voie d'administration du médicament la plus fréquemment utilisée. Les formes posologiques solides telles que les comprimés et les gélules présentent un degré élevé de stabilité du médicament et permettent un dosage précis. La voie orale est néanmoins problématique en raison de la nature imprévisible de l'absorption gastro-intestinale des médicaments. Par exemple, la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal peut modifier le pH intestinal, la motilité gastrique et le temps de vidange, ainsi que la vitesse et l'étendue de l'absorption du médicament [61].

L'administration des antibiotiques par voie orale nécessite parfois l'utilisation d'aliments ou d'eau médicamenteux pour traiter un groupe ou un enclos d'animaux [62].

Les résultats d'études métagénomiques chez certains animaux suggèrent que certains antibiotiques oraux augmentent l'induction de prophages dans le microbiote intestinal [63].

### 3.1.2. Voie sous-cutanée (SC) :

Cette voie d'administration représente une méthode rapide, peu coûteuse et simple d'administration de substances parentérales. Ces substances sont souvent absorbées à un rythme plus lent que par d'autres voies parentérales, ce qui permet d'obtenir un effet durable.

Le mécanisme exact d'absorption est inconnu, mais l'explication la plus probable serait que l'absorption se fasse grâce aux petits capillaires sous la peau [64].

Les substances administrées par voie sous-cutanée peuvent être des fluides aqueux ou huileux. L'espace sous-cutané étant en grande partie un espace virtuel (**figure 05**), il peut être un excellent site pour l'administration de grands volumes de liquide chez les animaux de petite taille ou déshydratés, en évitant les difficultés techniques et les problèmes parfois rencontrés avec l'administration intraveineuse directe, tels que la surcharge en liquide et l'œdème pulmonaire, car l'excès de liquide sous-cutané est rapidement excrété par les reins.

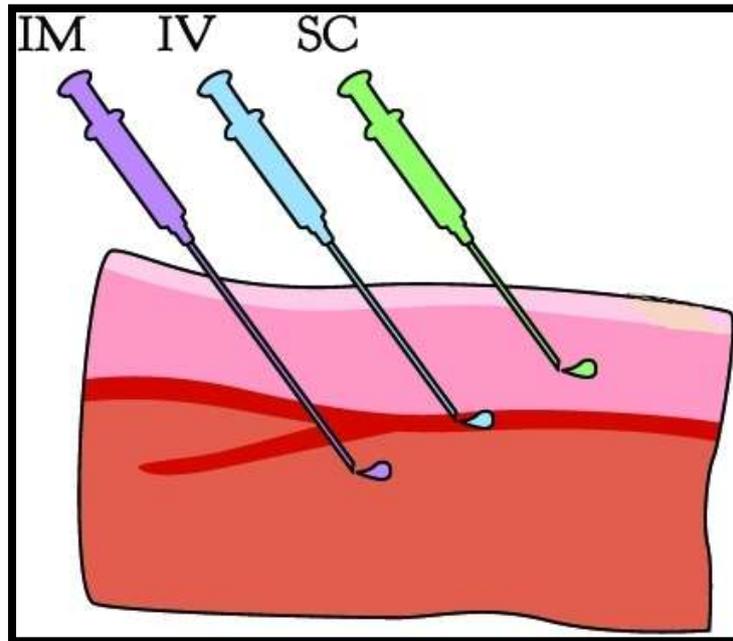
Les substances contaminées injectées par voie sous-cutanée entraînent généralement la formation d'un abcès [65].

### 3.1.3. Voie intra-musculaire (IM) :

L'administration intramusculaire de substances est utilisée comme voie parentérale courante chez les grands animaux (**figure 05**), mais elle est souvent évitée chez les petites espèces en raison de la masse musculaire réduite. En général, les injections intramusculaires entraînent une absorption uniforme et rapide, en raison de la richesse de l'apport vasculaire. Les volumes administrés par voie intramusculaire sont plus petits que ceux administrés par voie sous-cutanée [65].

La technique d'administration intramusculaire peut être douloureuse car les fibres musculaires sont nécessairement mises sous tension par le matériau injecté. Elle requiert donc plus d'habileté que l'injection sous-cutanée et ne doit être réalisée que par un personnel bien formé.

L'injection intramusculaire de substances irritantes ou l'injection de nerfs par inadvertance peut entraîner une parésie, une paralysie, une nécrose musculaire et un relâchement musculaire localisé. Des injections répétées peuvent entraîner une inflammation et une nécrose musculaires [66].



**Figure 05** : Différents modes d'administration d'antibiotiques par injection [65].

### 3.1.4. Voies locales

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections locales dermiques, muqueuses, ou de l'épithélium cornéen [67].

En production laitière, les antimicrobiens peuvent être administrés localement par traitement intra-mammaire pour lutter contre les mammites cliniques et subcliniques pendant la lactation ou en prophylaxie [46].

### 3.2. Voie intravasculaire (intra-veineuse IV)

Les antibiotiques sont administrés en bolus (dose de médicament que l'on doit administrer au complet d'un seul coup) ou en perfusion directement dans les vaisseaux sanguins, de façon aiguë ou chronique (**figure 05**).

Des pompes à perfusion électroniques de précision équipées d'alarmes pour indiquer les interruptions de débit et des ensembles de perfusion à microgouttes sont utilisés pour assurer une administration intraveineuse chronique précise [65].

## 4. Pharmacocinétique

Les antibiotiques et leurs métabolites évoluent de façon temporaire dans le sérum, le plasma, le sang, les tissus et les organes de l'hôte en passant par différentes étapes qu'on appelle plus communément les principes ADME (**figure 06**) :

- a. **Absorption (A)** : Elle est définie comme étant le processus par lequel un médicament passe du site d'administration au sang, au plasma ou au sérum.
- b. **Distribution (D)** : C'est le processus de transfert réversible de la substance active vers et depuis le sang. A ce stade la molécule se retrouve dans le flux sanguin sous forme libre ou sous forme liée aux protéines plasmatiques (albumine, lipoprotéines...), cette dernière est une forme de stockage et de transport, qui va se dissocier pour libérer la molécule sous forme libre ; Seule la forme libre pourra passer les membranes biologiques et exercer ultérieurement un effet pharmacodynamique.
- c. **Métabolisme (M)** : C'est le processus de conversion du principe actif en une autre espèce chimique, cette biotransformation est catalysée par le système enzymatique de l'organisme, et aboutit généralement à des métabolites plus hydrophiles ce qui permet une élimination plus facile du médicament par voie urinaire.
- d. **Elimination (E)** : La substance est éliminée par l'organisme soit sous forme inchangée, soit sous forme d'un ou de plusieurs métabolites généralement inactifs, soit encore sous les deux formes, dans des proportions variables. L'organisme utilise l'un des deux mécanismes d'élimination (excrétion, métabolisation) ou les deux [68].

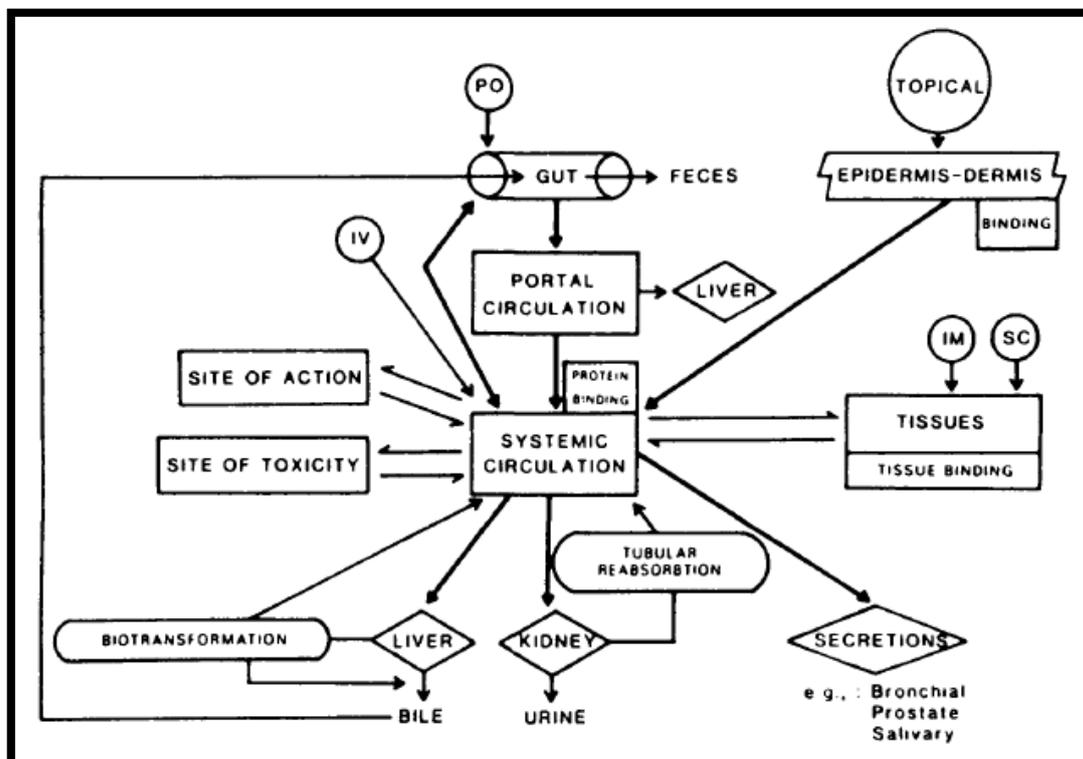


Figure 06 : Schéma de la pharmacocinétique d'un médicament chez un animal [69].

## 5. Conséquences de l'utilisation des antibiotiques en élevage

### 5.1. Pour les animaux

L'administration d'agents antimicrobiens aux animaux présente un risque potentiel de modification de la flore et sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques ce qui soulève la question de l'efficacité réduite de l'antibiothérapie chez les animaux colonisés par des bactéries résistantes [62].

La dynamique de populations résistantes aux antibiotiques dépend des antibiotiques administrés ; la résistance est également influencée par un certain nombre d'autres facteurs, notamment :

- La disponibilité de gènes de résistance préexistants.
- L'échangeabilité des gènes de résistance et leur activité fonctionnelle dans différents hôtes bactériens.
- La pression sélective [37].

#### 5.1.1. Résistance aux antibiotiques

##### 5.1.1.1. Définition

La résistance aux antibiotiques est définie comme étant une croissance continue en présence d'un antibiotique à des concentrations qui devraient normalement arrêter la croissance et/ou tuer une cellule bactérienne sensible [33].

La résistance aux antibiotiques est d'abord apparue dans la nature avant l'utilisation de ces médicaments par l'homme, car les organismes produisant des composés antibiotiques avaient besoin de moyens pour survivre en présence de leurs propres produits, et les espèces concurrentes ont également trouvé des moyens de contrer les effets de ces composés [8].

##### 5.1.1.2. Résistance naturelle

Certaines bactéries sont intrinsèquement résistantes à différentes classes d'antibiotiques ; un trait qui se trouve universellement dans le génome d'une espèce bactérienne, et qui est indépendant de la pression sélective des antibiotiques [70].

L'incapacité d'un antibiotique à agir sur ces bactéries est causée par un défaut de cible ou une impossibilité d'accès à la cible. L'exemple classique de résistance intrinsèque aux antibiotiques est le phénotype multirésistant présenté par les bactéries à Gram-, qui sont insensibles à de nombreuses classes d'antibiotiques du fait de la présence de la membrane externe qui est imperméable à de nombreuses molécules, et de l'expression de nombreuses pompes d'efflux multirésistantes qui réduisent efficacement la concentration intracellulaire du

médicament donné [71].

### 5.1.1.3. Résistance acquise

La résistance acquise désigne la capacité des bactéries à résister à l'impact d'un antibiotique auquel ils étaient auparavant sensibles, ce qui permet aux germes de survivre et de se développer [19].

L'acquisition de la résistance aux antibiotiques peut se faire de différentes façons :

- a. **Mutation génétique** : Des modifications de quelques paires de bases peuvent se produire au cours de la réplication bactérienne (mutations ponctuelles), entraînant le remplacement d'un ou de quelques acides aminés dans une cible critique (enzyme, paroi cellulaire ou structure cellulaire), ainsi que de gènes de contrôle ou de structure chromosomique, ce qui donne lieu à de nouvelles souches résistantes [72].
- b. **Transfert de matériel génétique** : Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent transmettre une copie de leurs gènes à d'autres bactéries non résistantes. La plupart des gènes de résistance antibactérienne sont portés par des plasmides et d'autres types d'éléments génétiques mobiles, qui se propagent aux bactéries de différents genres et espèces [19]. Ce transfert de gènes se fait horizontalement par quatre principaux mécanismes :
  - **La conjugaison** : C'est un processus nécessitant un contact de cellule à cellule via des pili ou des adhésines de surface cellulaire, par lequel l'ADN est transféré de la bactérie donneuse à une bactérie réceptrice (**figure 07**) [72].
  - **La transformation** : C'est l'absorption, l'intégration et l'expression de manière fonctionnelle de fragments nus d'ADN extracellulaire (**figure 07**) [72].
  - **La transduction** : elle peut être spécialisée ou généralisée, les bactériophages peuvent transférer de l'ADN bactérien d'une cellule donneuse préalablement infectée à la cellule réceptrice. Au cours de la transduction généralisée, l'ADN bactérien peut être chargé accidentellement dans la tête du phage (**figure 07**). Lors d'une transduction spécialisée, l'ADN génomique voisin de l'ADN du prophage est co-excisé et chargé dans un nouveau phage [72].
  - **Les agents de transfert de gènes (ATG)** : Ce sont des particules ressemblant à des bactériophages qui portent des morceaux aléatoires du génome de la cellule donneuse. Les particules ATG peuvent être libérées par la lyse cellulaire et se répandre dans une cellule réceptrice (**figure 07**) [72].

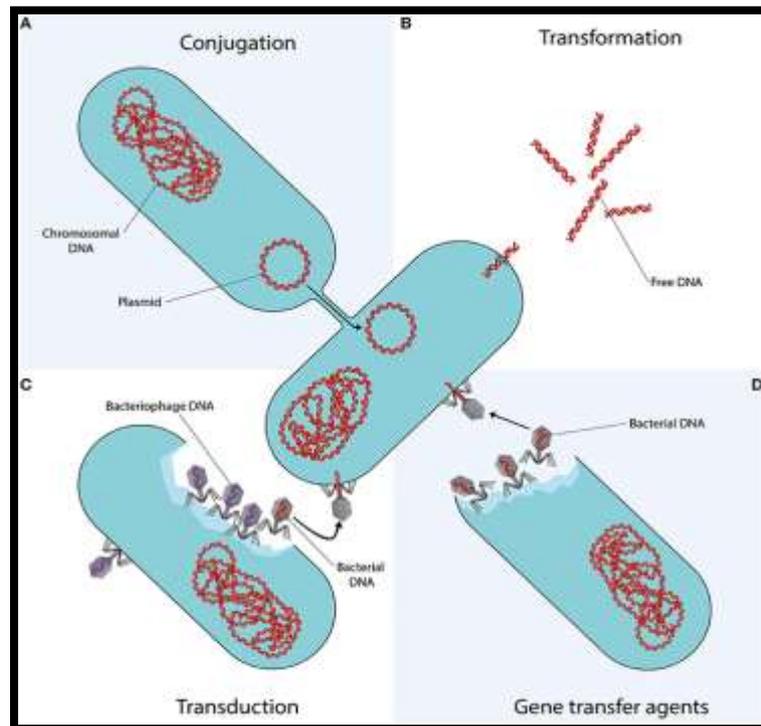


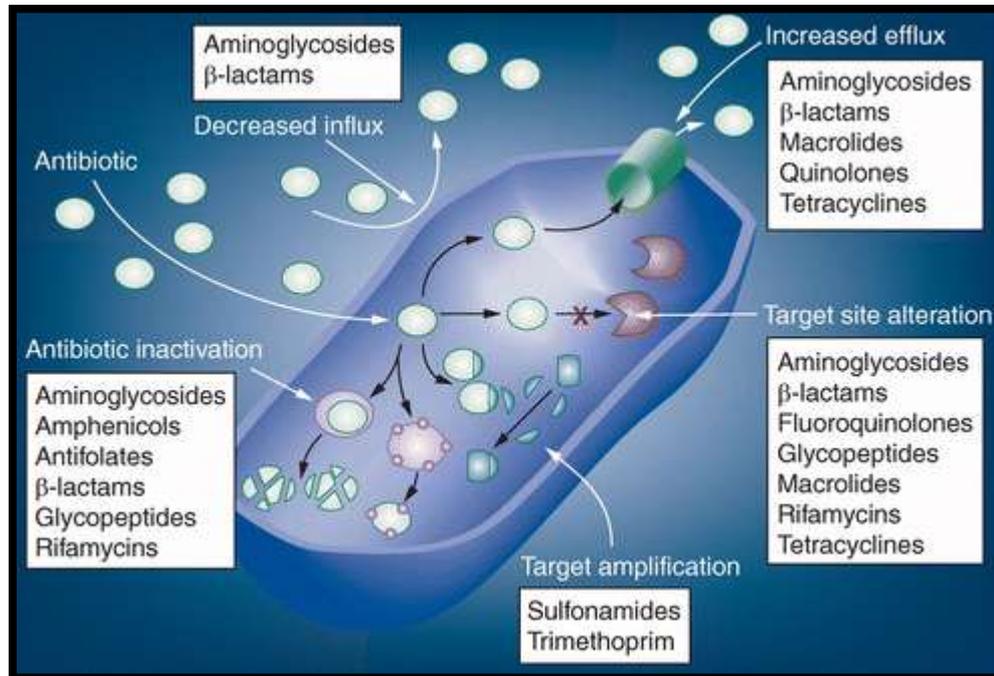
Figure 07 : Mécanismes de transfert horizontal de gènes [72].

#### 5.1.1.4. Mécanismes de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques peut être causée par quatre mécanismes différents (figure 08) [23] :

- **L'inactivation ou la modification de l'antibiotique** : cela implique généralement l'hyperproduction d'une enzyme qui inactive l'antibiotique. Il en existe trois principales, à savoir les  $\beta$ -lactamases, les enzymes modifiant les aminoglycosides et les chloramphénicol acétyltransférases.
- **L'altération du site cible de l'antibiotique** : les modifications du site cible résultent souvent de mutations spontanées d'un gène bactérien. L'interaction entre l'antibiotique et sa cible étant généralement assez spécifique, une modification mineure de la molécule cible peut avoir un effet important sur la liaison de l'antibiotique.
- **La réduction de l'accumulation intracellulaire de l'antibiotique en diminuant la perméabilité** : les canaux des porines sont situés dans les membranes externes des bactéries Gram-. Les petites molécules hydrophiles ( $\beta$ -lactamines et quinolones) ne peuvent traverser la membrane externe que par les porines. La diminution du nombre ou du diamètre des porines, entraîne une diminution de l'entrée des antibiotiques dans la cellule.

- **L'augmentation de l'efflux actif de l'antibiotique** : Les pompes d'efflux sont présentes dans la membrane cytoplasmique, elles expulsent les antibiotiques hors de la cellule avant qu'ils n'atteignent leur cible et maintiennent leurs faibles concentrations intracellulaires. Les antibiotiques de toutes les classes, à l'exception de la polymyxine, sont sensibles à l'activation des systèmes d'efflux [23].



**Figure 08** : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [73].

#### 5.1.1.5. Facteurs influençant l'apparition des résistances en élevage

L'utilisation systématique d'antibiotiques serait responsable de la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques parmi les bactéries commensales et pathogènes, plusieurs facteurs pourraient y contribuer.

##### a. Mauvaise qualité des antibiotiques disponibles

La date de péremption donne aux consommateurs des informations sur la durée de conservation d'un antibiotique, à condition qu'il soit stocké dans des conditions appropriées de lumière, de température et d'humidité. Cependant, les températures élevées, les rayons du soleil et l'humidité peuvent tous entraîner une dégradation des antibiotiques.

Si les conditions réelles de stockage et de transport des médicaments s'écartent de celles recommandées, il est possible qu'un pourcentage plus élevé que prévu de médicaments soit dégradé, sans que le personnel de santé et le patient ne sachent qu'il reçoit une dose sous-thérapeutique.

Les médicaments contrefaits, dans lesquels il n'y a que peu ou pas d'ingrédient actif, sont

également vendus et peuvent entraîner une augmentation du développement de la résistance aux médicaments.

Les taux de résistance sont multipliés par 2 à 6 lors de l'utilisation de médicaments périmés par rapport aux médicaments non périmés [74].

#### **b. Utilisation excessive des antibiotiques**

Les antibiotiques sont utilisés non seulement pour traiter les maladies, mais aussi à titre prophylactique et pour augmenter la croissance des animaux. Bon nombre de ces utilisations se chevauchent souvent et sont utilisées simultanément dans le bétail [74].

Un rapport de la FDA datant de 2021, souligne l'ampleur de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de rente. Les données révèlent que plus de 38 % des ventes d'antimicrobiens à usage médical ont été vendus en vente libre sans nécessiter d'ordonnance vétérinaire [75].

#### **c. Sous dosage d'antibiotiques**

Au cours du développement préclinique d'un médicament, une dose sélectionnée peut être évaluée à l'aide d'un modèle d'infection expérimental. Cette approche nécessite un grand nombre d'animaux, ce qui est faisable pour certaines espèces (comme les poulets ou les poissons), parfois possible mais difficile chez d'autres (porcelets, veaux), mais plus difficile, voire impossible, pour les plus grandes espèces (cheval, vache laitière...). De plus, ces modèles d'infection sont généralement sévères et ne simulent pas toujours bien l'état et la gravité de la maladie dans les conditions réelles, particulièrement lorsqu'il s'agit de l'utilisation de médicaments métaphylactiques ou prophylactiques [76].

La dose journalière animale est utilisée pour caractériser l'utilisation des antibiotiques chez diverses espèces d'importance vétérinaire, en tenant compte du poids des animaux. Cette dose journalière est calculée comme la valeur médiane de la gamme de doses recommandées multipliée par la fréquence par jour, le tout est multiplié avec un poids corporel standard défini pour chaque groupe d'animal [77].

Les doses sub-thérapeutiques d'antibiotiques ont été définies par la FDA comme étant inférieures aux doses thérapeutiques nécessaires pour guérir la maladie. L'utilisation des antibiotiques à faible dose a largement été acceptée de par ses avantages avérés, à savoir l'amélioration de l'indice de consommation, de la vitesse de croissance, de la réduction de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies subcliniques et cliniques.

Cependant, cette pratique entraîne un échec thérapeutique et accroît la pression sélective des mutants résistants aux antibiotiques [78].

#### **d. Arrêt du traitement**

Certains agriculteurs ne suivent pas correctement les instructions relatives à

l'administration des antibiotiques à leurs bétails. Ils mettent souvent fin au traitement avant d'avoir terminé ce dernier.

La sous-utilisation des médicaments est pratiquée pour plusieurs raisons, par exemple, pour économiser de l'argent en raccourcissant la période de traitement, ou par manque de connaissances sur les instructions des médicaments.

Ces pratiques peuvent contribuer à l'augmentation de la pression de sélection et au développement de pathogènes résistants aux antibiotiques [79].

#### **5.1.1.6. Méthode de mesure de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques**

L'antibiogramme est la technique la plus utilisée en laboratoire pour évaluer la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques (**figure 09**).

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques utilise des données quantitatives qui sont ensuite divisées en catégories qualitatives.

La méthode de diffusion sur disque, ou méthode Kirby-Bauer, consiste à placer des disques de papier filtre (d'environ 6 mm de diamètre), imbibés d'antibiotique à une concentration souhaitée sur une gélose (généralement Mueller-Hinton) préalablementensemencée avec un inoculum standardisé de la bactérie à tester.

La boîte de Pétri est incubée dans des conditions appropriées pendant 24 heures, durant lesquelles l'antibiotique diffuse dans toute la gélose, formant un gradient de concentration autour du disque. Plus la concentration d'antibiotique diminue, plus les bactéries sont susceptibles de se développer.

Le diamètre de la zone ne présentant aucune croissance est mesuré pour déterminer la sensibilité. Des zones plus grandes indiquent une diminution de la croissance bactérienne avec une plus grande sensibilité aux antibiotiques, tandis que des zones plus petites indiquent une augmentation de la croissance bactérienne avec une moindre sensibilité aux antibiotiques. Si l'antibiotique n'inhibe pas la croissance, il n'y a pas de zone d'inhibition - les bactéries sont donc résistantes [80].

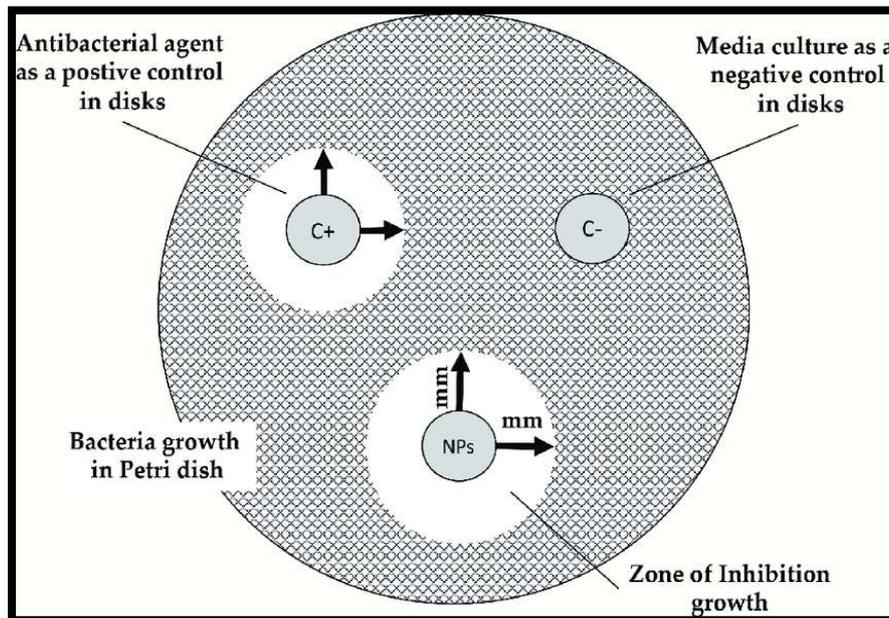


Figure 09 : Antibiogramme [81].

## 5.2. Pour l'homme

Le terme "zoonose" désigne généralement les maladies infectieuses qui peuvent être transmises des animaux à l'homme et vice versa. Pourtant, la résistance aux antibiotiques peut également provenir des animaux et être transmise à l'homme, ce qui complique l'utilisation thérapeutique des antibiotiques en médecine humaine.

L'une des conséquences non négligeables de l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux de rente est la présence de leurs résidus dans les tissus comestibles [82].

### 5.2.1. Résidus d'antibiotiques

#### 5.2.1.1. Définition

Les résidus d'antibiotiques sont des métabolites pharmacologiquement actifs présents à l'état de traces dans toute partie comestible du produit animal après l'administration d'antibiotiques [83].

#### 5.2.1.2. Facteurs causant la présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments

Les antibiotiques sont utilisés chez les animaux d'élevage, toutes filières confondues, à des fins thérapeutiques, prophylactiques et de stimulation de la croissance. Certains facteurs provoquent la présence de quantités infimes d'antibiotiques dans les produits carnés sous forme de résidus. Parmi ces facteurs :

- L'accès à un arsenal thérapeutique proposé par l'industrie pharmaceutique.

- L'usage croissant des antibiotiques [84].
- La non-consultation des vétérinaires avant l'utilisation d'antibiotiques.
- L'absence de formation préalable en production animale et le type d'élevage, intensif ou extensif, pratiqué par l'exploitation.
- Le non-respect des délais d'attente après l'administration des antibiotiques [85].

### 5.2.1.3. Risques liés à la consommation de résidus d'antibiotiques

**a. Risque cancérigène :** Certains antibiotiques peuvent avoir un effet cancérigène sur le long terme, suite à une consommation régulière de produits contenant des résidus [86].

**b. Risque allergique :** Les réactions allergiques sont l'un des effets indésirables les plus importants des antibiotiques dans les aliments [87].

**c. Risque de toxicité directe :** Cette toxicité ne s'exprime qu'après consommation répétée de denrées alimentaires contenant des résidus du même antibiotique [88].

**d. Modification de la flore digestive :** Les antibiotiques ou leurs résidus présents dans les aliments sélectionnent les gènes de résistance aux antibiotiques (GRA) administrés et augmentent l'apparition de GRA sans rapport avec les antimicrobiens administrés [89].

### 5.2.1.4. Méthodes de détection de résidus d'antibiotiques

Plusieurs méthodes de détection sont couramment utilisées pour rechercher les résidus d'antibiotiques dans les aliments parmi eux : les tests d'inhibition de la croissance microbienne et les tests immuno-enzymatiques (Enzyme-Linked Immuno Sorbent-Assay (ELISA) [90].

#### a. Test microbiologie

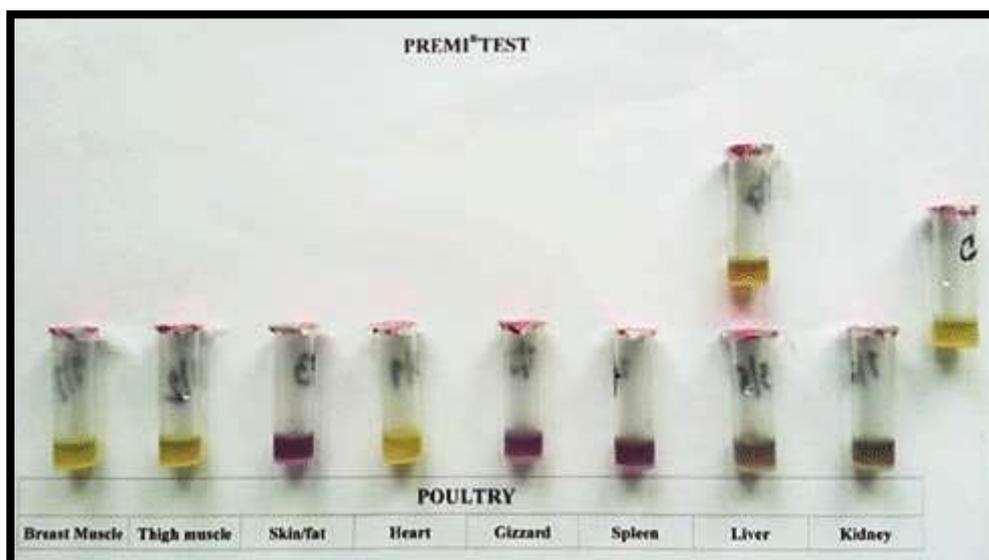
Premi<sup>®</sup>Test est l'un des kits commerciaux de dépistage d'antibiotiques. Il est constitué de 25 ampoules contenant de la gélose solide avec *Bacillus stearothermophilus* à l'intérieur.

Le test se fait en déposant à l'aide d'une pipette environ 100 µl de jus de viande dans chacune des ampoules du kit Premi<sup>®</sup>Test. Les ampoules sont ensuite laissées à une température ambiante pendant 20 minutes pour une préincubation.

Le jus de viande est ensuite éliminé et les ampoules sont recouvertes d'un film plastique étanche et incubées à 65 °C pendant 3 heures. Le temps d'incubation des échantillons peut être prolongé jusqu'à ce que le contrôle négatif ait changé de couleur pour devenir jaune clair.

Les résultats sont lus en analysant le milieu gélosé. Si la couleur du milieu gélosé reste inchangée (violet), l'échantillon est étiqueté positif. Toutes les nuances de violet sans changement de couleur net sont considérées comme douteuses. Si la couleur de la gélose passe

au jaune, l'échantillon est considéré comme négatif (**figure 10**) [91].



**Figure 10** : Exemples de résultats obtenus avec le Premi®Test [91].

#### b. Test immuno-enzymatique

ELISA compétitif est un test utilisé pour analyser des produits alimentaires hautement transformés [92].

Les procédures de l'ELISA compétitif sont différentes à certains égards par rapport à l'ELISA direct, indirect, et l'ELISA sandwich ; car l'événement central de l'ELISA compétitif est un processus de liaison compétitif exécuté par l'antigène d'origine (échantillon d'antigène) et l'antigène d'ajout.

Le protocole (**Figure 11**) étant :

- Les plaques sont préparées en enduisant les puits d'antigènes.
- L'anticorps primaire (non marqué) est incubé 1 heure à 37°C avec les antigènes.
- Les complexes « anticorps-antigène » se forment.
- Les anticorps non liés sont éliminés par lavage de la plaque 3 fois de suite dans un tampon de lavage (plus il y a d'anticorps dans l'échantillon, moins l'antigène sera capable de se lier à l'anticorps dans le puits, d'où la "concurrence").
- L'anticorps secondaire conjugué à une enzyme est ajouté et incubé pendant 1 heure à 37°C.
- Les antigènes libres se lient avec l'anticorps secondaire.
- Les anticorps non liés sont éliminés par lavage de la plaque 3 fois de suite dans un tampon de lavage.

- Un substrat est ajouté et les enzymes couplées à l'anticorps secondaire le dégradent. L'incubation se fait à température ambiante (et dans l'obscurité si nécessaire) pendant 30 minutes, ou jusqu'à ce que le changement de couleur (chromogène ou fluorescent) souhaité soit atteint [93].

La lecture est effectuée dans les 30 min après l'ajout de la solution d'arrêt. L'absorbance des échantillons est lue à 450 nm et la quantité d'antibiotique est calculée sur la base de la courbe d'étalonnage [94].

Pour l'ELISA compétitif, plus la concentration d'anticorps de l'échantillon est élevée, plus le signal final est faible.

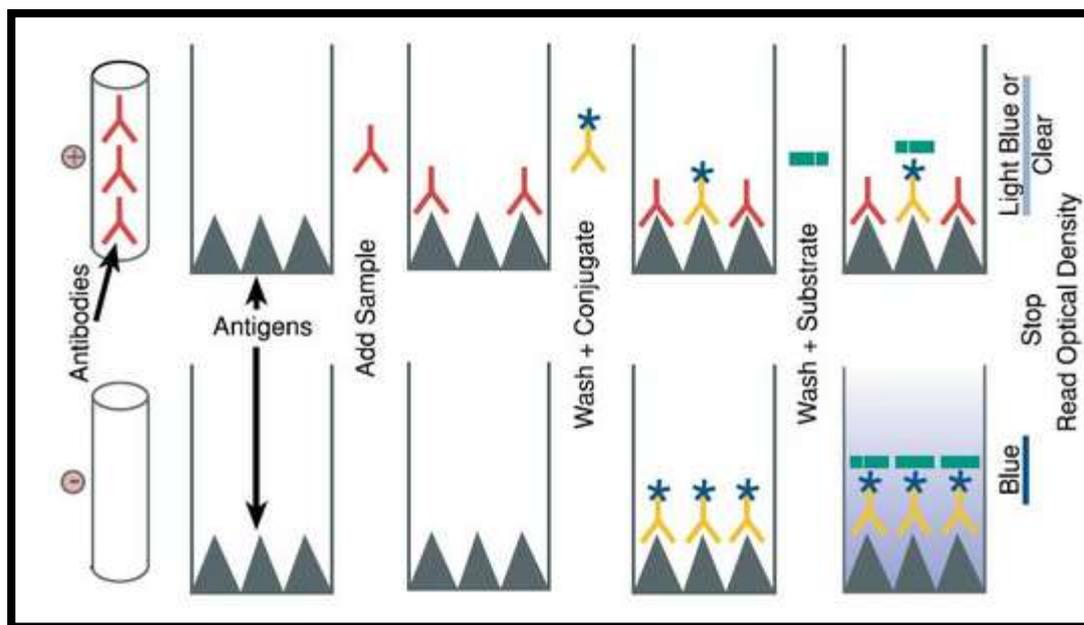


Figure 11 : protocole de l'ELISA compétitif [93].

## 6. Transfert de l'antibiorésistance et son impact

La résistance aux antibiotiques peut se développer chez des individus (animaux et humains) exposés à des agents antimicrobiens. La propagation ultérieure de ces bactéries résistantes dans l'environnement et vers l'homme peut se faire de différentes manières [37].

### 6.1. Environnement

L'environnement est le creuset de la résistance aux antimicrobiens. Tout d'abord, parce que les gènes de résistance aux antimicrobiens, qui ont été acquis par les bactéries pathogènes, ont été importés du microbiote environnemental et également car pour de nombreux agents pathogènes, en particulier les organismes pour lesquels la colonisation asymptomatique précède

généralement l'infection, les effets sélectifs de l'utilisation des antibiotiques ne peuvent être compris que si l'on tient compte des nombreuses voies environnementales (eau, air, sol et vecteurs mécaniques) qui permettent à ces bactéries, et aux gènes qu'elles portent, de se propager entre différents biomes [94].

Les effluents des zones urbaines et des unités de production animale (élevages et abattoirs), même lorsqu'ils sont traités dans des stations d'épuration, libèrent des bactéries résistantes dans les eaux de surface réceptrices. Les substances antimicrobiennes peuvent également "survivre" au traitement des eaux usées et être libérées dans le sol et dans l'eau. Ces antimicrobiens ne sont pas facilement biodégradables dans les sédiments ou dans les systèmes aquatiques. Ainsi, l'émergence d'un agent pathogène résistant pourrait se produire loin de l'endroit où ces médicaments ont été prescrits et longtemps après la pression de sélection initiale [95].

## 6.2. Homme

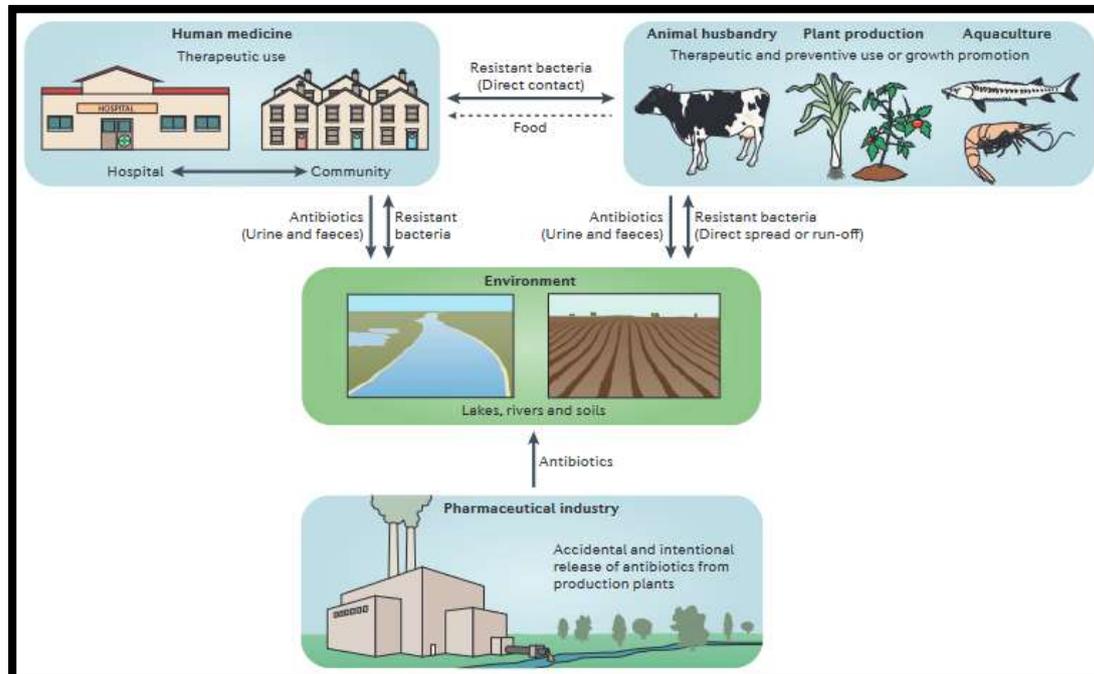
La propagation de bactéries résistantes est possible le long de la chaîne alimentaire par contact direct ou indirect. Le contact direct se produit à la suite d'une exposition immédiate de l'homme à des animaux et à des substances biologiques (telles que le sang, l'urine, les matières fécales, le lait...), et favorise la dissémination rapide et facile des bactéries résistantes d'hôte à hôte. Les travailleurs exposés professionnellement, tels que les vétérinaires, les agriculteurs, et les travailleurs des abattoirs courent un risque élevé d'être colonisés ou infectés par des bactéries résistantes aux antibiotiques.

La population humaine peut également être exposée indirectement à des bactéries résistantes aux antibiotiques et à des GRA par le biais du contact avec des produits alimentaires contaminés ou de leur consommation (viande, œufs, lait et produits laitiers). Cette transmission indirecte par la chaîne alimentaire est une voie d'une grande portée et plus complexe [96].

Lorsqu'elles atteignent le nouvel hôte, les bactéries résistantes peuvent soit coloniser et infecter, soit rester dans cet environnement particulier pendant une très courte période seulement. Pendant cette période, les bactéries résistantes peuvent non seulement transmettre leurs gènes de résistance à d'autres bactéries résidant dans le nouvel hôte (commensales ou pathogènes), mais aussi accepter des gènes de résistance d'autres bactéries. La résidence à long terme peut offrir de plus grandes possibilités de transfert ou de réception de gènes de résistance qu'une brève cohabitation [37].

La figure 12 résume comment les antibiotiques se transfèrent entre différents environnements. Un grand pourcentage des antibiotiques utilisés dans le monde sont libérés dans l'environnement sous une forme active, via l'excrétion de médicaments dans les urines et

les fèces et la libération intentionnelle ou accidentelle de médicaments. Ainsi, les antibiotiques exerceront une pression sélective sur les bactéries résistantes chez l'homme, les animaux et les plantes, ces bactéries créent ainsi un potentiel de mouvement mondial des gènes et des déterminants de la résistance aux antibiotiques [96].



**Figure 12** : Transfert des antibiotiques et de leurs résidus dans différents environnements [96].

## 7. Bactéries responsables d'infections en élevage

De nombreuses bactéries causent des infections chez les animaux d'élevage, mais les plus préoccupantes sont les bactéries à Gram - de la famille des Enterobacteriaceae car ce sont des agents courants des maladies d'origine alimentaire [38].

### 🌈 Aperçu sur les Enterobacteriaceae comme modèle d'étude de germes zoonotiques

Ce sont des Gamma-protéobactéries en forme de bacilles à Gram -. Elles sont très ubiquitaires ; on les retrouve dans le sol, l'eau, les viandes, les œufs, les fruits, les légumes, les céréales, les plantes à fleurs et les arbres, ainsi que dans les animaux, en passant par les insectes jusqu'à arriver vers l'homme [97].

Les Enterobacteriaceae peuvent être mobiles par des flagelles péritriches ou immobiles, elles sont asporulées et non acidophiles.

Ces microorganismes se développent facilement sur des milieux de base, souvent avec une seule source d'énergie carbonée. La croissance est rapide dans des conditions aérobies et

anaérobies, la plupart sont mésophiles et certains sont thermophiles, Toutes les Enterobacteriaceae sont chimioorganotrophes ; elles ont à la fois un métabolisme respiratoire et fermentatif, elles réduisent également les nitrates en nitrites et sont négatives à l'oxydase.

Ces bactéries produisant des colonies de 2 à 5 mm sur des milieux gélosés et une turbidité diffuse dans le bouillon après 12 à 18 heures d'incubation [98].

La colibacillose aviaire et la salmonellose se sont avérées être des maladies infectieuses majeures chez les oiseaux de tous âges. Bien que la plupart des isolats d'*E. coli* ne soient pas pathogènes, ils sont considérés comme des indicateurs de contamination fécale dans les aliments et environ 10 à 15% des coliformes intestinaux sont des sérotypes opportunistes et pathogènes et provoquent une variété de lésions chez les hôtes immunodéprimés ainsi que chez les volailles. L'infection par les bactéries du genre *Salmonella* est responsable d'une variété de maladies aiguës et chroniques chez les volailles.

Ces bactéries ainsi que d'autres appartenant à la famille des Enterobacteriaceae sont les principaux agents de transfert de gènes de résistance de l'animal à l'homme [99].

# **CHAPITRE II**

## **Etude expérimentale sur la résistance de germes zoonotiques**

## **Problématique et objectif**

Les antibiotiques sont des médicaments qui agissent sur les bactéries présentes chez le sujet traité. Les utiliser conduit à réduire globalement leur efficacité dans le temps du fait de la capacité d'adaptation des bactéries.

En 1997, l'OMS a tenu une conférence sur l'impact médical de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux de rente. L'objectif était de formuler des recommandations radicales en matière de gestion des risques pour la mise en œuvre de programmes, tels que la surveillance de la résistance bactérienne, la collecte de données sur l'utilisation des antimicrobiens, des directives d'utilisation prudente à l'intention des vétérinaires, des producteurs et des industries connexes, et des examens réglementaires plus rigoureux pour la sécurité alimentaire humaine-microbienne [100]. Ces recommandations ont depuis été étendues et partiellement mises en œuvre à l'échelle mondiale. Dans une large mesure, ces recommandations ont contribué à la restructuration de l'utilisation des antimicrobiens existants en santé animale, ce qui a également eu pour conséquence imprévue de ralentir la commercialisation de nouveaux agents antimicrobiens destinés à la médecine vétérinaire des animaux destinés à l'alimentation.

Néanmoins, de nombreux pays n'ont pas de réglementation stricte à ce sujet. C'est pour cela que l'objectif de ce travail était de rassembler un maximum de réponses au questionnaire et d'appuyer ces dernières avec une étude pratique au laboratoire qui consiste à isoler, identifier et tester la sensibilité à quelques antibiotiques de germes zoonotiques entériques afin d'estimer l'ampleur de l'usage des antibiotiques dans l'élevage bovin, ovin, caprin et aviaire et ainsi d'en déduire les potentielles conséquences.

## **1. Matériel et méthodes**

### **1.1. Matériel**

#### **1.1.1. Questionnaire**

Le questionnaire (**annexe 01**) a été présenté à des vétérinaires de différentes localités en version numérique ou papier, avec pour titre « QUESTIONNAIRE A REMPLIR AUPRES DES VETERINAIRES ».

Les questions étaient réparties en deux grands volets. Le premier concernait l'usage des antibiotiques en élevage bovin et des petits ruminants et le second était dédié à l'usage des antibiotiques en élevage avicole.

Afin de s'assurer de la crédibilité des données, nous avons demandé aux vétérinaires ayant répondu au questionnaire de garder l'anonymat.

### **1.1.2. Matériel de prélèvement et d'analyse**

#### **✚ Matériel usuel de laboratoire**

Le matériel utilisé habituellement dans un laboratoire de microbiologie est regroupé dans l'annexe 02.

#### **✚ Appareillage**

- Agitateur magnétique chauffant.
- Autoclave.
- Balance analytique.
- Bain- marie.
- Etuve.
- Hotte.
- Microscope optique.

#### **✚ Réactifs, milieux de culture et antibiotiques :**

- Alcool.
- Bouillon sélénite.
- Disques d'antibiotiques : céfotaxime (CTX, 30 $\mu$ g), amoxicilline + acide clavulanique (AMC, 30 $\mu$ g), ampicilline (AMP, 10 $\mu$ g), acide nalidixique (NA, 30 $\mu$ g), ciprofloxacine (CIP, 5 $\mu$ g), chloramphénicol (C, 30 $\mu$ g), érythromycine (E, 15 $\mu$ g), kanamycine (K, 30 $\mu$ g), céfalotine (KF, 30 $\mu$ g), streptomycine (S, 10 $\mu$ g).
- Eau distillée.
- Eau peptonée tamponnée.
- Eau physiologique.
- Fuchsine.
- Gélose EMB.
- Gélose Hektoen.
- Gélose Mac Conkey.
- Gélose Muller Hinton.
- Gélose SS (Salmonelle-Shigelle).
- Huile à immersion.
- Lugol.
- Milieu urée indole.

- Réactif de Kovacs.
- Violet de gentiane.

## 1.2. Méthodes

### 1.2.1. Analyse des questionnaires

Les questionnaires ont été distribués main-à-main (en format papier) pour certains vétérinaires, quant aux autres, un format numérique leurs a été adressé (Google Forms).

L'ensemble des données recueillies ont été retranscrites dans un fichier Excel et codifiées de façon à pouvoir les exploiter plus facilement.

L'enquête a été réalisée dans les différentes communes de la wilaya de Bouira (**Tableau VI**).

**Tableau VI** : Répartition des vétérinaires ayant répondu au questionnaire selon les communes

<b>Commune</b>	<b>Nombre de vétérinaire</b>
Bouira ville	12
Haizer	03
Aïn Bessem	09
Aïn El Hadjar	03
Aïn Laloui	03
Bechloul	03
El Esnam	02
Chorfa	04
Lakhdaria	05
Kadiria	04
M'Chedallah	02
Taghzout	02
Aomar	04
Sour El-Ghozlane	05
El Hachimia	02
El Adjiba	02

### **1.2.2. Préparation des milieux de culture**

Au total 08 milieux de culture ont été préparé (**Annexe 03**) :

- Gélose Mac Conkey.
- Gélose EMB.
- Gélose Mueller Hinton.
- Bouillon sélénite.
- Eau peptonée tamponnée.
- Gélose SS.
- Gélose Hektoen.
- Milieu urée-indole.

### **1.2.3. Echantillonnage**

10 échantillons de fientes fraîches ont été prélevés de manière aseptique, grâce à un matériau stérile et à usage unique, dans trois (03) différents élevages de poulets de chair dans la région de Bouira entre mars et mai 2022, les éleveurs étaient tous privés et ont eu l'amabilité de participer volontairement à ce travail,

Chaque échantillon a été placé dans un tube à essai contenant de l'eau peptonée tamponnée stérile. Les échantillons ont ensuite immédiatement été placés dans une glacière afin de les maintenir au frais et acheminés au laboratoire de la faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre de l'université (SNV/ST) d'Akli Mohand Oulhadj- Bouira afin d'y effectuer les analyses dans les plus brefs délais.

Les informations estimées importantes de chaque élevage ont été notées sur place (**Tableau VII**).

**Tableau VII** : Caractéristiques des élevages.

	<b>Poulailler 01</b>	<b>Poulailler 02</b>	<b>Poulailler 03</b>
<b>Lieu</b>	Bâtiment (béton)	Bâtiment (béton)	Poulailler serre
<b>Litière</b>	Sciure de bois	Foin	Sciure de bois
<b>Densité (poules/m<sup>2</sup>)</b>	2700/300	4000/500	2500/300
<b>Age</b>	48 jours	34 jours	43jours

<b>Traitement antibiotique</b>	Trisulmix	Trisulmix	Amoxy active
	Amoxy active	Amoxy active	Doxylin
	Colistine	Colistine	
	Tylan	Tylan	
	Doxylin	Doxylin	
	Doxynax	Doxynax	

#### 1.2.4. Méthode d'analyse

##### 1.2.4.1. Isolement

###### Entérobactéries

Les échantillons ont étéensemencés dans une gélose Mac Conkey, préalablement coulée dans des boîtes de Pétri, à l'aide de pipettes pasteur en utilisant la méthode des quadrants.

Les cultures ont ensuite été incubées à 44°C pendant 24h.

###### Salmonelles

La recherche de ces germes s'avère souvent compliquée, on effectue alors des enrichissements pour les mettre en évidence (**Figure 13**).

Les échantillons ont d'abord étéensemencés sur une gélose Hektoen puis incubés à 37°C pendant 24h. Les tubes contenant les échantillons de fientes dans de l'eau peptonée tamponnée ont été incubés en parallèle à 37°C pendant 24h afin d'effectuer un **enrichissement non sélectif**.

Le lendemain, les échantillons ont étéensemencés sur une gélose Hektoen d'une part, et repiqués dans un bouillon sélénite d'une autre part afin d'effectuer un **enrichissement sélectif**. Le tout a été incubé à 37°C pendant 24h.

A l'issue de ces 24h on réitère la procédure, c'est-à-dire qu'on ensemence à partir du bouillon sélénite sur une gélose Hektoen qui sera ensuite incubée à 37°C pendant 24h.

Si des colonies à centre noir se forment sur le milieu Hektoen, on arrête les enrichissements et on purifie directement à partir de ces colonies.

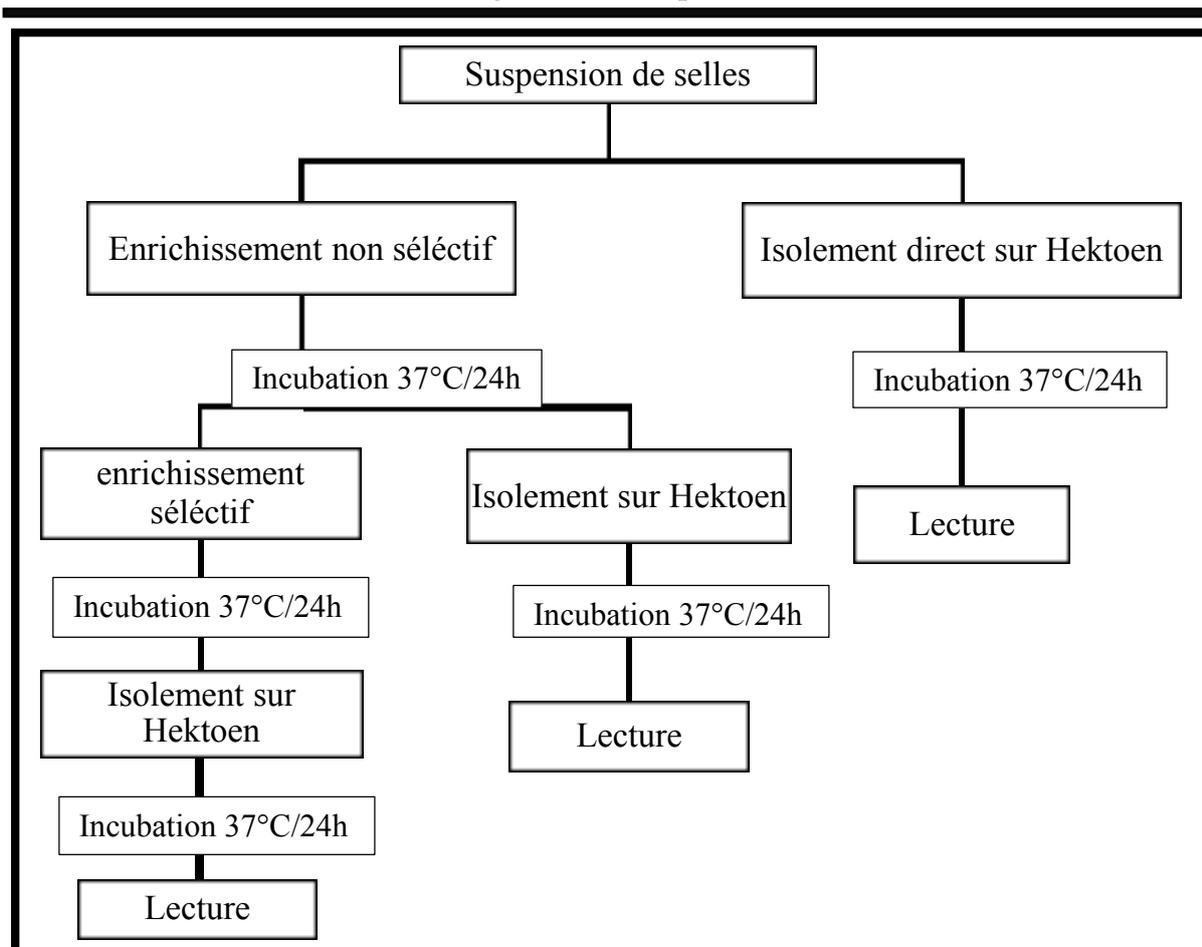


Figure 13 : Schéma explicatif du protocole d'isolement des salmonelles

#### 1.2.4.2. Purification

L'observation de l'aspect macroscopique des colonies permet d'orienter l'identification.

Les éléments d'identifications macroscopiques sont :

- La forme des colonies : circulaire, irrégulière, filamenteuses...
- L'élévation des colonies : plate, convexe, concave...
- Le bord des colonies : régulier, ondulé, lobé, dentelé...
- La couleur des colonies : rose, jaune, noir...
- L'opacité des colonies : opaque, translucide ou transparente.
- La texture des colonies : crémeuse, mucoïde, sèche.
- La taille des colonies par la mesure du diamètre [101].

#### ✚ Pour les entérobactéries

Deux types de colonies se sont démarqués :

- Colonies de couleur rose vif à rouge sur la gélose : on suspecte alors *Escherichia coli* ou *Klebsiella* si leur texture est mucoïde.
- Colonies transparentes : on suspecte des bactéries Gram – qui ne fermentent pas le lactose comme par exemple *Proteus*.

Les différentes colonies ont été repiquées séparément dans des boîtes de Pétri contenant le milieu EMB et incubées à 37°C pendant 24h.

#### **Pour les salmonelles**

Les colonies translucides, bleu verdâtre avec centre noir ont été repiquées dans des boîtes de Pétri contenant la gélose SS et incubées à 37°C pendant 24h.

### **1.2.4.3. Observations microscopiques**

A partir des cultures axéniques, des observations microscopiques ont été réalisées.

#### **Examen à l'état frais**

L'examen direct permet d'observer la forme, le regroupement et la mobilité des microorganismes.

L'observation se fait entre lame et lamelle en suivant le protocole cité en annexe 04.

#### **Coloration de Gram**

La coloration double (**annexe 05**) permet entre autres de différencier les bactéries à Gram + et les bactéries à Gram – selon la couleur observée.

L'observation se fait avec de l'huile à immersion au grossissement 100.

### **1.2.4.4. Test d'identification biochimique**

L'identification et la classification des entérobactéries sont basées essentiellement sur l'étude de certains caractères, dont les principaux concernent : la mobilité, l'utilisation des sucres (particulièrement le lactose) et la dégradation de l'urée et la production d'indole.

### **Recherche de l'indole et mise en évidence de l'uréase**

Le milieu de culture urée-indole est un milieu synthétique utilisé en bactériologie permettant la mise en évidence simultanée de la production de l'indole (par hydrolyse du tryptophane par la tryptophanase) et de l'hydrolyse de l'urée (par une uréase).

Le milieu préalablement préparé (annexe 03) et déposé dans des tubes stériles, a été ensemencé avec quelques colonies provenant d'une culture pure et incubé à 37°C pendant 24h. La lecture se fait après cette durée, la présence d'uréase se traduit par modification de la couleur du milieu et la production d'indole par formation d'un anneau rouge après l'ajout du réactif de Kovacs.

#### **1.2.4.5. Test de sensibilité aux antibiotiques**

L'antibiogramme est un test de sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques par la technique de diffusion sur milieu gélosé.

A partir d'un inoculum standardisé de la bactérie à tester (0.5McFarland), nous avons ensemencé avec un écouvillon stérile en tournant la boîte de Petri de 60° trois fois jusqu'à ensemencement de la totalité de la gélose Mueller-Hinton.

Les disques d'antibiotiques ont ensuite été placés sur la gélose et après 24h d'incubation à 37°C, le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré autour de chaque disque (**annexe 06**).

En se référant aux recommandations du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [102] et du CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) [103], nous avons obtenu un rapport qualitatif de sensible, intermédiaire ou résistant.

## **2. Résultats et discussion**

Notre étude expérimentale a porté sur 2 parties ; l'analyse des questionnaires relatifs à l'usage des antibiotiques en élevage, et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques de germes entériques isolées de fientes de poulet de chair.

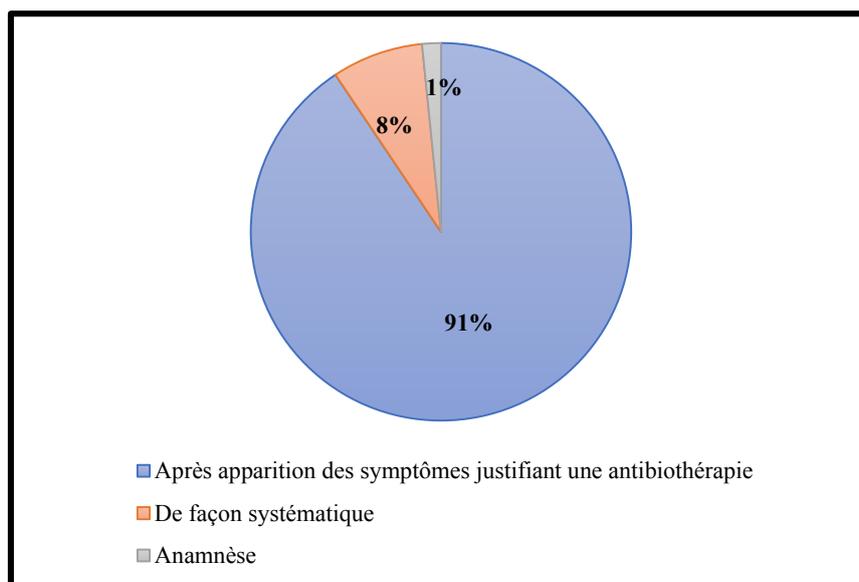
### **2.1. Questionnaire**

Au total 65 vétérinaires praticiens ont consenti à répondre au questionnaire. La plupart (63) travaillent dans la filière des ruminants, 6 d'entre eux y exercent de manière exclusive. Quant à la filière avicole 63 vétérinaires y travaillent dont 2 qui le font de façon exclusive.

## **2.1.1. Usage des antibiotiques en élevage bovin et des petits ruminants (ovins, caprins)**

### **2.1.1.1. Antibiothérapie curative**

91% des vétérinaires interrogés affirment administrer des antibiotiques qu'après apparition de symptômes justifiant la prise de ces derniers. Une minorité (7.8%) déclare prescrire des antibiotiques de façon systématique et donc non justifiée. Et seulement un vétérinaire se base sur l'anamnèse afin de donner un traitement antibiotique à titre curatif (**Figure 14**).



**Figure 14** : Décision du traitement antibiotique curatif

Cette réponse majoritaire est logique car c'est une décision qui doit être prise de façon prudente et raisonnée comme le préconisent certains spécialistes [104].

### **2.1.1.2. Pathologies récurrentes**

Les troubles respiratoires, locomoteurs et digestifs sont similaires chez les bovins, les ovins et les caprins. Seules les affections de la mamelle et les troubles gynéco-obstétriques présentent une différence entre les deux groupes d'animaux (**Figure 15**).

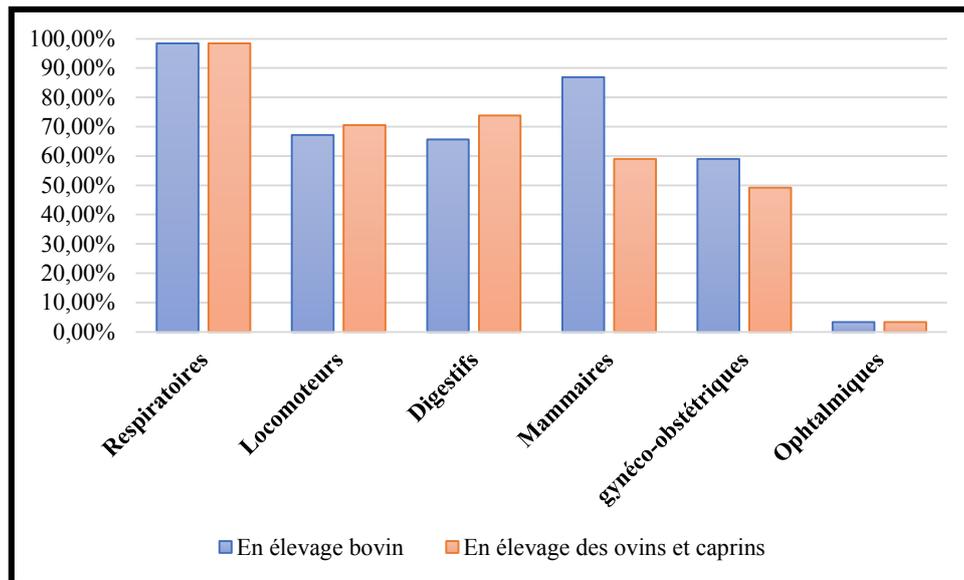


Figure 15 : Pathologies récurrentes en élevage des ruminants

Pratiquement tous les vétérinaires (98.5%) ont répondu soigner des troubles respiratoires en premier lieu chez les bovins et les petits ruminants. Les affections de la mamelle sont en deuxième position chez les bovins (86.9%) contrairement aux petits ruminants où elles ne présentent que 59%.

Les troubles locomoteurs et digestifs chez les bovins et les petits ruminants sont au même degré de récurrence à raison d'environ 66.5% et de 72.2% respectivement. Quant aux troubles gynéco-obstétriques, ils représentent 59% des maladies bovines et 49.2% des maladies ovines et caprines.

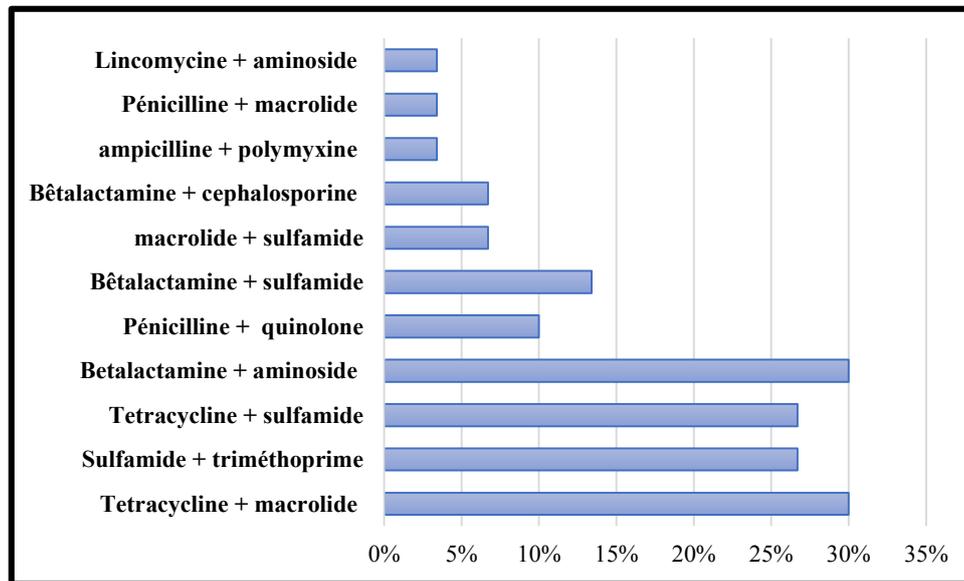
Nos résultats concordent approximativement avec ceux d'autres études réalisées dans d'autres wilayas [105] [106].

### 2.1.1.3. Antibiotiques les plus utilisés en élevage bovin et des petits ruminants

97.2% des vétérinaires questionnés ont une préférence pour l'administration d'antibiotiques à large spectre lors d'une antibiothérapie curative de première intention avec une prédominance pour les  $\beta$ -lactamines (85.4%) et les tétracyclines (65.9%), suivis des macrolides (22%) puis des sulfamides (7.3%), des aminosides et des quinolones (4.9%).

49.2% des vétérinaires favorisant quant à eux, l'utilisation d'associations d'antibiotiques (figure 16). Ainsi, seulement 27.9% s'orientent vers des antibiotiques à spectre étroit.

Ces préférences sont semblables avec celles de vétérinaires questionnés à Ain Temouchent dans le cadre d'une enquête similaire à la nôtre [107].



**Figure 16 :** Les associations d'antibiotiques les plus utilisées

Les associations les plus récurrentes sont : tétracycline (oxytétracycline) + macrolide (tylosine/tylan), bêtalactamine (amoxicilline ou pénicilline) + aminoside (streptomycine) (30%), sulfamide + triméthoprim, tétracycline (oxytétracycline) + sulfamide (26.7%). D'autres associations ont été citées : bêtalactamine (ampicilline) + sulfamides (13.4%), Pénicilline + quinolone (enrofloxacin) (10%), macrolide (tylan) + sulfamide (6.7%), amoxicilline ou pénicilline + céphalosporine (6.7%).

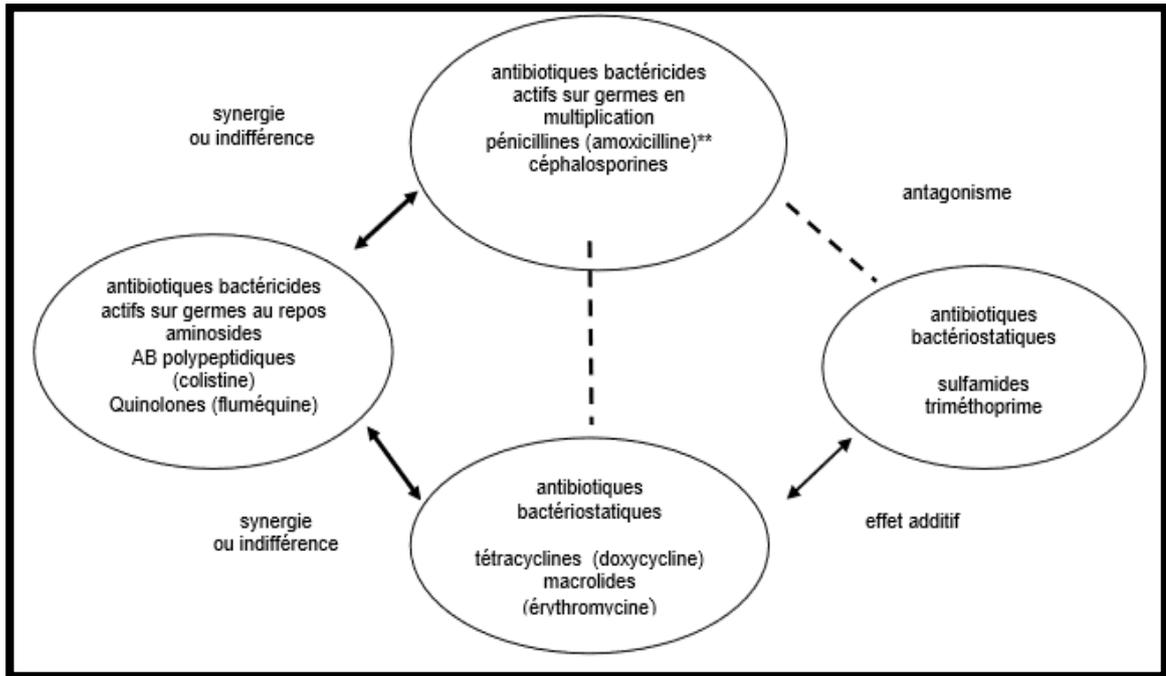
Selon les lois de Jawetz, en fonction du mode d'action des antibiotiques, leurs associations se traduisent comme suit (**Figure 17**) :

- Bactéricide + bactéricide = effet très souvent synergique, quelquefois indifférent, mais jamais antagoniste.
- Bactériostatique + bactériostatique = effet additif ou indifférent.
- Bactéricide + bactériostatique = 2 sous-groupes :
  - Bactéricide sur germes en multiplication et au repos : aminosides, polymyxine, quinolones, nitroimidazoles = effets généralement bénéfiques.
  - Bactéricide sur germes en multiplication uniquement : bêta-lactamines (ampicilline, amoxicilline) = effets généralement antagonistes [108].

Quelques exceptions aux lois de Jawetz :

- Les sulfamides n'exercent pas un effet antagoniste sur les pénicillines.
- Notion relative des effets bactériostatiques ou bactéricides : un même antibiotique selon sa concentration et selon l'espèce bactérienne concernée peut exercer l'un ou l'autre effet sur la population bactérienne (érythromycine, doxycycline).
- Synergie entre les macrolides et les tétracyclines.

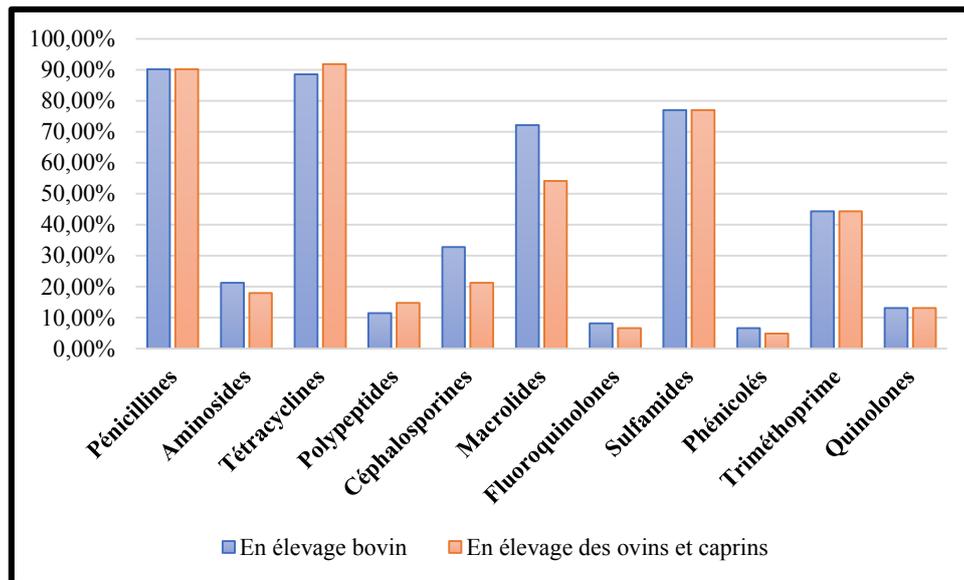
Antagonisme entre chloramphénicol + macrolides, et macrolides + lincosamides [109].



**Figure 17 :** Associations d'antibiotiques (lois de Jawetz) [109].

En se basant sur les lois de Jawetz et leurs exceptions, les résultats obtenus impliquent que la majorité des associations d'antibiotiques réalisées sont bénéfiques voire additives.

Les antibiotiques les plus utilisés en élevage bovin, ovin et caprin sont : les pénicillines (90.2%), les tétracyclines (88.5% et 91.8% respectivement) et les sulfamides (77%) (**Figure 18**).



**Figure 18 :** Les antibiotiques les plus utilisés en élevage bovin et des petits ruminants

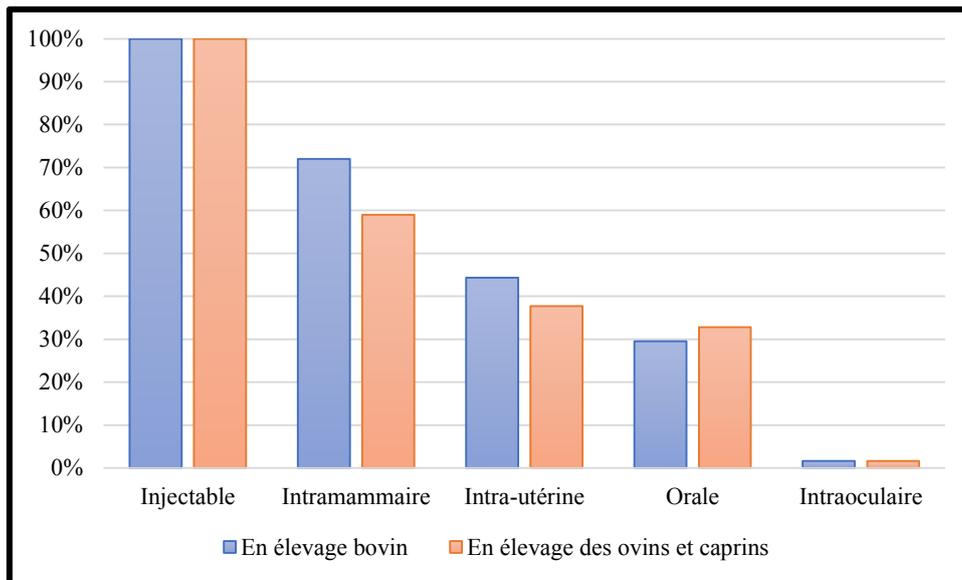
En comparant nos résultats et ceux d'autres enquêtes réalisées dans le même contexte dans les régions centre d'Algérie [106], à Tizi ouzou [105], à Mila et à Oum El Bouaghi [110], nous observons une similitude dans les familles d'antibiotiques les plus utilisées chez ces groupes d'animaux.

Certains vétérinaires ont précisé utiliser des aminopénicillines qui seraient selon les recommandations de l'OMS et l'OIE des antibiotiques très important pour la santé humaine et classé dans la catégorie A (antibiotiques à éviter en médecine vétérinaire) [20]. D'autres utiliseraient des antibiotiques de catégorie B (antibiotiques à restreindre en médecine vétérinaire) comme les céphalosporines (32.8% en élevage bovin et 21.3% en élevage des petits ruminants), les quinolones (13.1%), et les polypeptides (11.5% et 14.8% chacun) (Figure 18) [20].

#### 2.1.1.4. Voies d'administration récurrentes

D'après les résultats obtenus, la principale voie d'administration d'antibiotiques dans la filière bovine, ovine et caprine serait la voie injectable (IV, IM, SC) avec un taux de réponse de 100%, elle est suivie de la voie intra-mammaire et intra-utérine, quant à la voie orale les vétérinaires la préconisent pour les vaux et les agneaux seulement.

La figure 19 représente les pourcentages des voies d'administration des antibiotiques les plus utilisées dans les deux types d'élevage.



**Figure 19 :** Voies d'administration utilisées dans l'activité rurale

#### **2.1.1.5. Mesures prises pour assurer un traitement efficace**

Parmi les 04 propositions faites, la plus choisie était celle de prescrire un antibiotique de longue action chez les deux groupes d'animaux (80.3%). Etant donné que les bovins sont des animaux plus imposants que les ovins et les caprins la décision de se déplacer chez l'éleveur pour d'autres injection est plus souvent prise lorsqu'il s'agit d'eux (57.4% contre 44.3% pour les petits ruminants. Inversement, vu la taille de cette seconde catégorie les vétérinaires préfèrent demander à l'éleveur de revenir pour la suite du traitement (32.8% contre 19.7% pour les bovins).

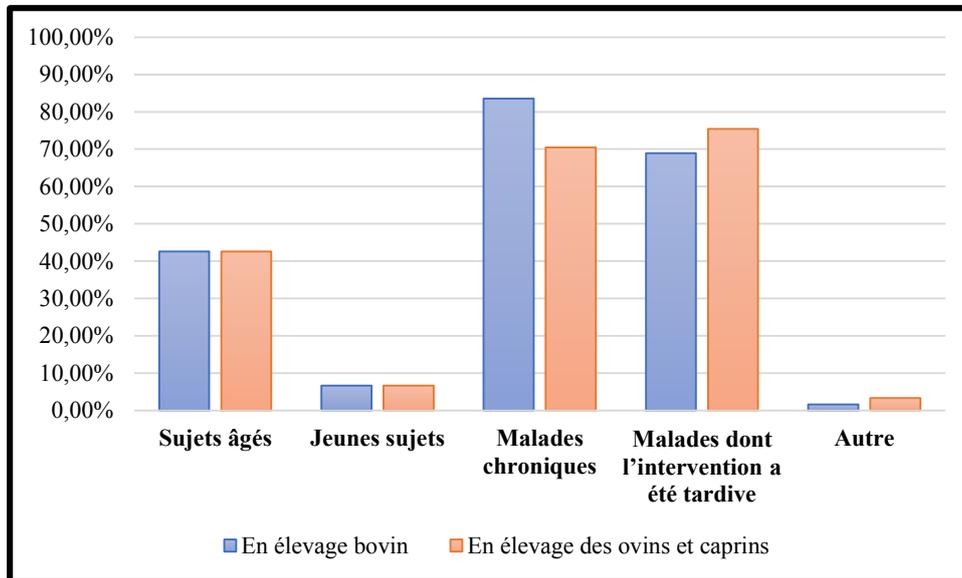
Environ 4% des vétérinaires avouent confier aux éleveurs le reste du traitement pour l'administrer soi-même à son animal. Cette décision pourrait avoir de grandes conséquences car l'éleveur n'a pas les qualifications requises pour le faire.

#### **2.1.1.6. Echecs thérapeutiques**

Durant les 06 derniers mois, 75.5% des vétérinaires déclarent avoir été rarement confrontés à des échecs thérapeutiques et seulement 24.5% y ont été confrontés.

Cette question a été posée lors d'une précédente enquête dans les régions centres d'Algérie et les résultats étaient totalement opposés aux nôtres [106].

Selon les vétérinaires interrogés par nos soins, les animaux les plus touchés par les échecs thérapeutiques seraient les malades chroniques et ceux dont l'intervention a été tardive (**Figure 20**). Certains vétérinaires ont cité l'automédication et les allergies comme autre cause d'échec thérapeutique.



**Figure 20** : Sujets les plus touchés par les échecs thérapeutiques

Le réflexe principal des vétérinaires face à un échec thérapeutique serait de changer de traitement antibiotique (90.2%), certains préfèrent effectuer un antibiogramme avant de faire une quelconque modification dans le traitement (21.3%) mais d'autres jugent plus efficace le fait d'augmenter la dose (11.5%) ou la durée (9.8%) du traitement voire de modifier sa voie d'administration (3.3%).

L'antibiogramme est la meilleure action envisageable en cas d'échec thérapeutique car il prévient les risques de l'utilisation aléatoire des antibiotiques sur la santé publique et animale. Toutefois, pour des raisons économiques, cette mesure n'est pas assez pratiquée sur le terrain aujourd'hui [107].

#### **2.1.1.7. Antibiothérapie préventive**

Contrairement aux vétérinaires ayant participé à l'enquête réalisée à Tizi Ouzou [105], 63.9% des vétérinaires de Bouira ont répondu qu'ils administrent parfois des antibiotiques à titre préventif et seulement 1 vétérinaire affirme le faire de façon récurrente, le reste (34.4%) disent ne jamais avoir recours à cette pratique.

Ceux ayant répondu "Oui" à cette question, justifient leur acte par certaines circonstances, les plus répétées seraient : la métaphylaxie lors de pneumonies (42.5%), lorsqu'ils ont à faire à des sujets prédisposés/à risque (7.5%), le transport du cheptel, les avortements d'origines infectieuses, lors de l'achat des animaux (5%) certains ont même cité les infections virales et les vaccinations (2.5%) comme raison pour prescrire des antibiotiques à titre préventif.

Ces mêmes vétérinaires ont cité 03 familles d'antibiotiques utilisés pour ce fait à savoir : les tétracyclines (70%), les bêtalactamines (32.5%) et les macrolides (2.5%).

#### **2.1.1.8. Usage des antibiotiques comme facteur de croissance**

A la question : Prescrivez-vous des antibiotiques pour un but zootechnique (pour l'engraissement par exemple) ? 14.8% attestent y avoir eu recours de temps à autre mais la majorité (85.2%) répondent ne jamais le faire.

Seulement 02 familles d'antibiotiques ont été citées par les vétérinaires praticiens qui prescrivent des antibiotiques dans un but zootechnique : les tétracyclines (66.6%) et les macrolides (33.4%).

Malgré le faible pourcentage de l'usage des antibiotiques dans un but autre que curatif, il n'en reste pas moins un danger pour la santé humaine. L'UE a interdit l'utilisation d'antibiotiques comme stimulateurs de croissance en 2006, et de nouvelles réglementations entrent en vigueur en 2022 comprenant : l'interdiction de l'utilisation préventive d'antibiotiques chez les animaux de rente, des restrictions sur les antibiotiques métaphylactiques, une interdiction renforcée sur l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, la possibilité de réserver certains antibiotiques à l'usage humain uniquement, et l'interdiction d'importer de la viande élevée à l'aide de facteurs de croissance [40].

En Algérie, il n'y a pas de réglementation qui interdirait l'utilisation des antibiotiques à des fins non thérapeutiques, la législation algérienne dans l'article 6 de l'arrêté interministériel du 27 octobre 1993, définit du lait propre à la consommation humaine comme étant un lait qui ne contient pas de résidus antiseptiques, de pesticides et de résidus d'antibiotiques [111].

### **2.1.1.9. Précautions prises pour éviter l'antibiorésistance chez le consommateur**

Selon les réponses obtenues, les meilleures façons de prévenir une potentielle antibiorésistance chez le consommateur seraient de :

- Respecter le délai d'attente/ prescrire des antibiotiques avec un délai d'attente réduit voir nul (67.2%).
- Respecter la posologie (16.4%).
- Agir vite (6.6%).
- Changer de molécule à chaque rotation (4.9%).
- Faire un examen clinique et un antibiogramme, n'utiliser les antibiotiques qu'à titre curatif, prendre des précautions (mesures d'hygiène, faire des rappels...) (1.6%).

### **2.1.2. Usage des antibiotiques en élevage avicole**

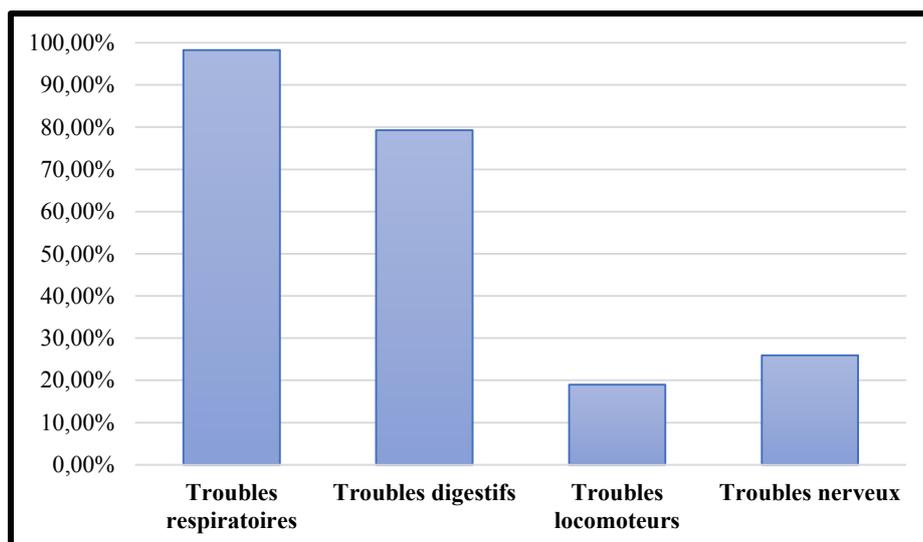
#### **2.1.2.1. Antibiothérapie curative**

Environ 77.6% ont répondu prescrire un traitement antibiotique à titre curatif après avoir effectué une autopsie. La moitié des vétérinaires se suffit de symptômes justifiant une antibiothérapie afin de prescrire un traitement antibiotique et seulement 8.6% admettent administrer des antibiotiques de façon systématique et donc sans présence de symptômes.

La réponse majoritaire se justifie du fait que l'autopsie aviaire est un acte nécropsique qui consiste à l'identification d'une affection ou d'une maladie à partir d'un examen interne de l'animal par la dissection d'un cadavre suivie de l'examen morphologique macroscopique des organes, à l'issus, le vétérinaire établit un compte rendu d'autopsie dans le but de mettre en place un traitement adéquat dans les plus brefs délais [112].

#### **2.1.2.2. Pathologies récurrentes**

Les troubles respiratoires sont en tête de liste avec une réponse majoritaire de 98.3%, suivis de près par les troubles digestifs (79.3%), puis par les troubles nerveux (25.9%) et locomoteurs (19%) (**Figure 21**).



**Figure 21** : Pathologies les plus récurrentes en élevage avicole

Nos résultats sont analogues à ceux retrouvés dans d'autres régions d'Algérie [106], notamment à Blida [113].

### 2.1.2.3. Antibiotiques les plus utilisés

Comme pour la filière bovine, ovine et caprine ; les antibiotiques à large spectre sont les plus utilisés en élevage avicole (53.4%) (**Tableau VIII**) :

**Tableau VIII** : Antibiotiques utilisés en élevage avicole.

Antibiotiques	Pourcentage
<b>Tétracyclines (oxytétracycline et doxycycline)</b>	67.7%
<b>Bêtalactamines (amoxicilline)</b>	51.6%
<b>Macrolides (tylan et tylosine)</b>	29%
<b>Quinolones (enrofloxacin)</b>	22.6%
<b>Sulfamides</b>	12.9%
<b>Colistine</b>	9.7%
<b>Aminosides (neomycine et gentamicine)</b>	6.5%
<b>Céphalosporines</b>	3.2%
<b>Triméthoprime</b>	3.2%

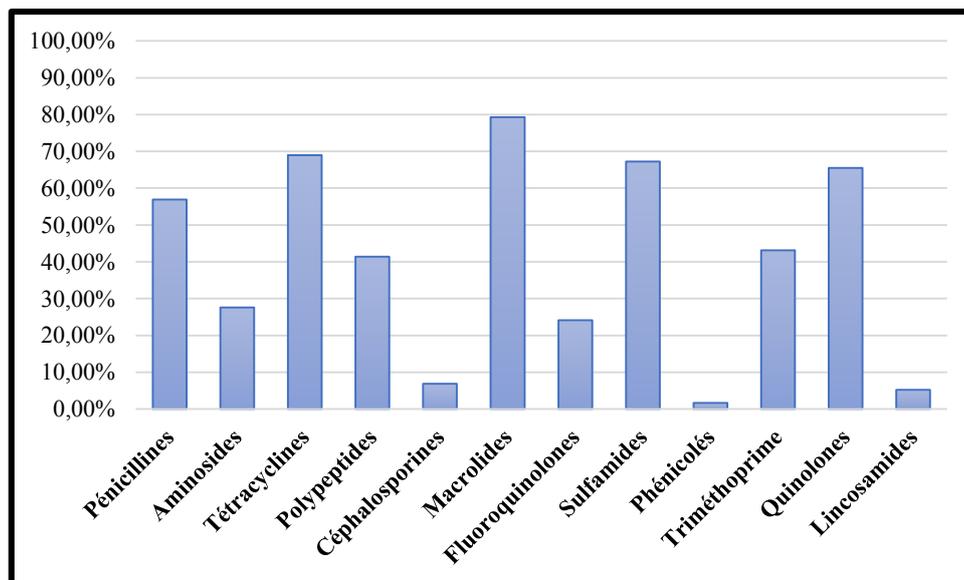
Certains antibiotiques cités sont classés dans la catégorie B et sont donc d'importance critique en médecine humaine ; leur usage chez l'animal doit être restreint afin de limiter les risques pour la santé publique [20] comme la colistine et l'enrofloxacin.

La moitié des vétérinaires a déclaré utiliser des associations d'antibiotiques, les plus citées sont : tétracycline + colistine (27.6%), Bêta-lactamines (Amoxicilline) + enrofloxacin (27.6%), tétracycline + macrolides (24%), Bêta-lactamines (Amoxicilline\_penicilline) + colistine (24%).

Selon les lois de Jawetz et leurs exceptions, les associations énumérées ci-dessus sont bénéfiques d'un point de vue pratique (synergie ou indifférence) [109].

Les antibiotiques à spectre étroit sont les moins utilisés par les vétérinaires (24,1%).

En somme, les antibiotiques les plus utilisés dans la filière aviaire sont : les macrolides (79.3%), les tétracyclines (69%), les sulfamides (67.2%) et les quinolones (65.5%) (Figure 22).



**Figure 22 :** Antibiotiques les plus utilisés en élevage avicole

Une enquête effectuée dans trois autres wilayas (Alger, Blida et Bejaia) révèle une similitude dans ses résultats concernant les antibiotiques les plus utilisés en élevage avicole [114].

#### **2.1.2.4. Mesures prises pour assurer un traitement efficace**

Plusieurs solutions ont été proposées afin d'assurer aux sujets l'accès au médicament :

- Présence suffisante d'abreuvoirs (36.2%).
- Assoiffer les sujets pendant 8 à 12h avant d'administrer l'antibiotiques (24.1%)

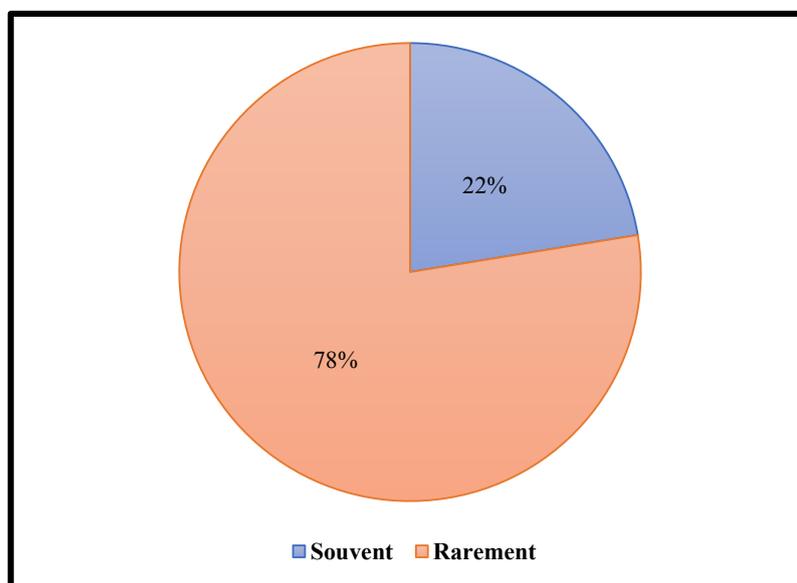
- Contrôler la quantité (22.4%) et la qualité (10.3%) de l'eau.
- Respecter la posologie (15.5%).
- Optimiser les conditions d'élevage (eau à T°C ambiante, aération, hygiène...) (10.3%).
- Prolonger la durée du traitement/augmenter la quantité de l'antibiotique (1.7%)

Dans la même optique, les démarches à faire afin d'assurer un traitement efficace selon eux seraient :

- Intervenir le plus tôt possible (77.6%).
- Assurer un nombre d'abreuvoirs suffisant (62%).
- Une durée de traitement qui ne soit pas inférieure à 5 jours (56.9%).
- Distribuer l'ATB selon le poids de l'effectif et non le nombre (32.8%).
- Evaluer la quantité d'eau consommée par 24h afin de calculer la quantité d'antibiotique à distribuer (5.2%).

#### **2.1.2.5. Echecs thérapeutiques**

D'après les réponses récoltées, il y'a très peu d'échec thérapeutique dans la filière avicole (**Figure 23**).



**Figure 23** : Pourcentage d'échec thérapeutique en élevage avicole

A contrario, les enquêtes menées à Alger et Medea [106], et plus récemment dans les régions centres d'Algérie, révèlent un haut pourcentage d'échec thérapeutique [115].

Selon les vétérinaires, les animaux les plus touchés par les échecs thérapeutiques sont :

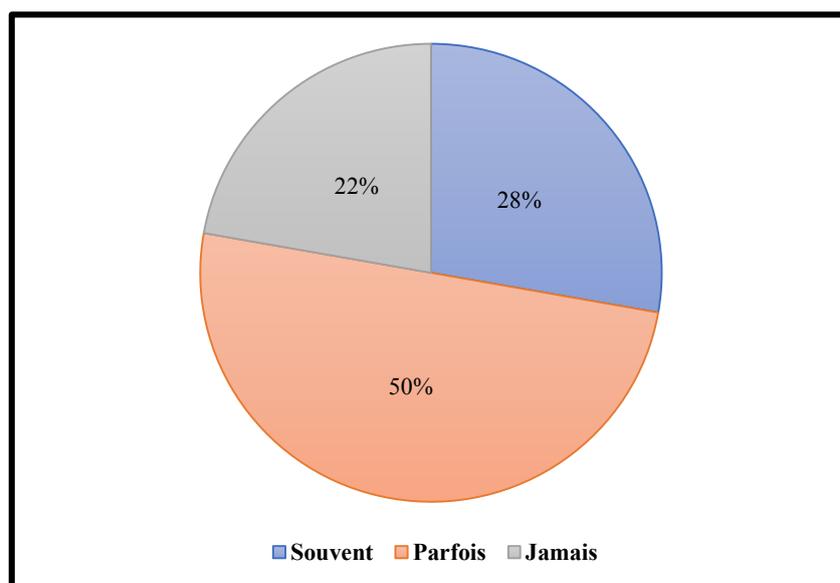
- Les cheptels avec des pathologies chroniques comme la MRC (maladie respiratoire chronique) (69%).
- Les cheptels sur lesquels on a tardé d'intervenir (62.1%).
- Les volailles élevées au sol comme les poulets de chair (39.7%).
- Les volailles touchées par des maladies virales, par des surinfections ou dont les conditions d'élevage sont déplorables (10.3%).
- Les volailles dont la durée d'élevage est longue comme les poules pondeuses (8.6%).

Comme pour la filière bovine, ovine et caprine, la majorité des vétérinaire confrontés à un échec thérapeutique se tournent vers un autre traitement antibiotique (70.7%) parmi eux ceux qui administrent une association d'antibiotique (43.1%), lorsqu'il est possible les vétérinaires prennent des précautions en effectuant un antibiogramme (44.8%), mais une minorité préfère augmenter la durée du traitement (10.3%) ou sa dose (3.4%).

L'enquête tenue à Alger, Blida et Bejaia confirme nos résultats avec des réponses équivalentes de la part des vétérinaires questionnés sur ce sujet au niveau de ces trois régions [114].

#### **2.1.2.6. Antibiothérapie préventive**

La figure 24 détermine le pourcentage de vétérinaires prescrivant ou non des antibiotiques à titre préventif.



**Figure 24 :** Pourcentage d'utilisation des antibiotiques à titre préventif

Cette pratique est assez courante en Algérie comme peuvent le démontrer d'autres études portant sur ce sujet [106] [115] [116].

Les circonstances justifiant un traitement antibiotique à titre préventif seraient :

- Au démarrage (35.7%).
- Mesures sanitaires insuffisantes (16.7%).
- Prévenir la MRC et les infections digestives (14.3%).
- Lors d'une épidémie contagieuse, d'un transport ou d'un état de stress (4.8%).

Toujours selon ces mêmes vétérinaires les antibiotiques prescrits dans ce cas de figure seraient majoritairement : l'enrofloxacin (45.2%), les bêtalactamines (amoxicilline, ampicilline, pénicilline) (40.5%), les tétracyclines (26.2%) et la colistine (14.3%).

#### **2.1.2.7. Usage des antibiotiques comme facteur de croissance**

81% ont affirmés ne jamais utiliser les antibiotiques comme stimulateurs de croissance, les autres (19%) déclarent le faire de temps à autre et pour ce fait ils utilisent majoritairement les tétracyclines (36%), les macrolides (27%), la colistine et l'enrofloxacin (18% chacune).

L'OMS recommande la restriction complète de l'utilisation de toutes les classes d'antimicrobiens médicalement importants comme facteur de croissance chez les animaux de rente, en raison des avantages potentiellement importants pour la santé humaine d'une baisse de la prévalence de la résistance aux antimicrobiens dans les bactéries isolées chez l'homme.

En outre, les potentielles conséquences indésirables associées à la restriction complète de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux de rente (par exemple : les effets négatifs sur la santé animale, le bien-être des animaux, la sécurité alimentaire, l'augmentation des coûts de la production animale et les impacts économiques) semblent être relativement faibles ou inexistantes.

De nombreux pays ont réussi à restreindre complètement l'utilisation d'antimicrobiens pour stimuler la croissance des animaux destinés à l'alimentation, ce qui démontre la faisabilité de cette recommandation [117].

### **2.1.2.8. Précautions prises pour éviter l'antibiorésistance chez le consommateur**

Aux yeux des vétérinaires questionnés les mesures les plus importantes à prendre seraient :

- Respecter le délai d'attente ou prescrire un antibiotique avec un court délai d'attente voir nul (69%).
- Respecter la posologie (17.2%).
- Effectuer des antibiogrammes (8.6%) et des autopsies (3.4%).
- Ne jamais utiliser d'antibiotiques réservés à la santé humaine (5.2%).
- Dissuader les éleveurs d'utiliser des ATB sans prescriptions de leur part (5.2%).
- Sensibiliser l'éleveur sur les dangers liés aux résidus d'ATB (3.4%).

## **2.2. Isolement et étude la sensibilité aux antibiotiques des germes entériques de poulet de chair**

### **2.2.1. Aspects cultureux, biochimiques et microscopiques**

#### **a. Aspect sur gélose Mac Conkey**

Sur le milieu Mac Conkey, plusieurs colonies de tailles variables entre 1- 6 mm de diamètre se sont formées, dans les tons rosés (de rose foncé à rose pâle) présentant des aspects différents (sèches, mucoïde) (**Figure 25**).



**Figure 25** : Colonies roses sur Mac Conkey

**b. Aspect sur gélose Hektoen**

Sur milieu Hektoen, les colonies observées avaient les aspects suivants (**Figure 26**) :

- Colonies jaune orangé de petites tailles.
- Colonies noires de tailles variables.

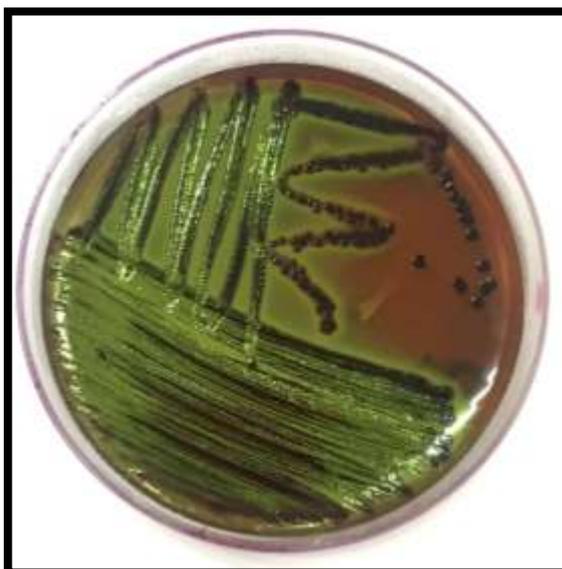


**Figure 26** : Colonies noires sur Hektoen

Toutes les colonies obtenues sur Mac Conkey et Hektoen ont été respectivement repiquées sur EMB et gélose S-S.

**c. Aspect sur gélose EMB**

Les colonies rose vif sur le milieu Mac Conkey ont été repiquées sur le milieu EMB et ont révélé un aspect dit « en dos de scarabée » : coloration bleu-noir avec des reflets vert métallisé (**Figure 27**).

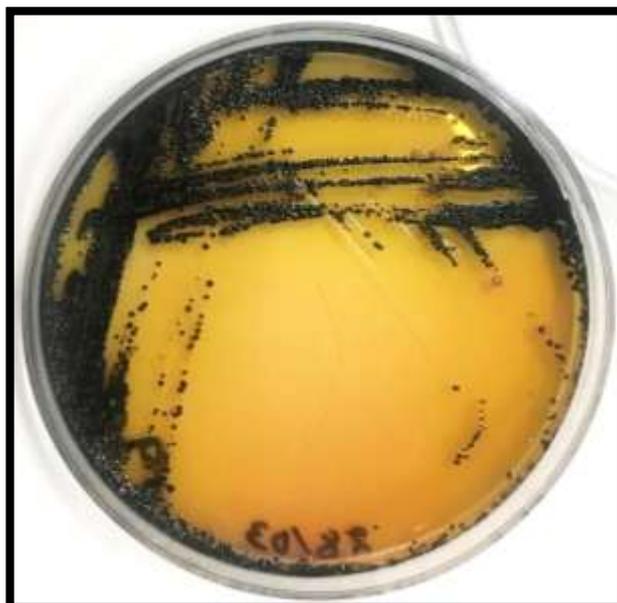


**Figure 27 :** Colonies noires avec des reflets vert métallisé sur EMB

Les colonies roses mucoïdes sur Mac Conkey sont restées roses et ont gardé cette texture mucoïde sur la gélose EMB.

**d. Aspect sur gélose SS**

Les colonies noires isolées à partir du milieu Hektoen ont crû en ayant la même couleur sur la gélose SS (**Figure 28**).



**Figure 28 :** Colonies noires sur gélose SS

#### **e. Examen à l'état frais**

Chaque type de colonie a subi un examen direct surtout pour savoir si ces bactéries sont mobiles ou immobiles.

Toutes les souches observées étaient mobiles, sauf celles qui présentaient un aspect mucoïde.

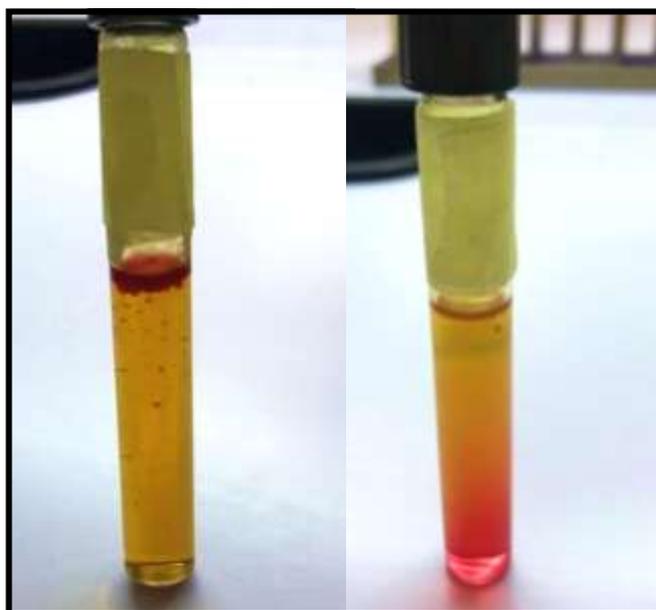
#### **f. Coloration de Gram**

L'examen microscopique après coloration de Gram, nous a permis d'observer différents aspects de bacilles colorés en rose.

#### **g. Recherche de l'indole et mise en évidence de l'uréase**

La présence de l'uréase s'est traduite par un virage coloré du milieu urée-indole.

Après 24h d'incubation, les souches possédant une uréase positive colorent le milieu en rose, celles qui n'en possèdent pas le colorent en jaune. La formation d'un anneau rouge après l'ajout du réactif de Kovacs indique la présence de l'indole, quant à son absence, elle se manifeste par la formation d'un anneau verdâtre (**Figure 29**).



**Figure 29** : Résultats du test urée-indole

Les résultats détaillés sont regroupés dans l'annexe 07.

#### **2.2.2. Distribution globale des souches isolées**

Sur 30 échantillons de fientes de poulet de chair, 61 isolats de bactéries ont été isolés, toutes appartenant à la famille des Enterobacteriaceae (**Figure 30**).

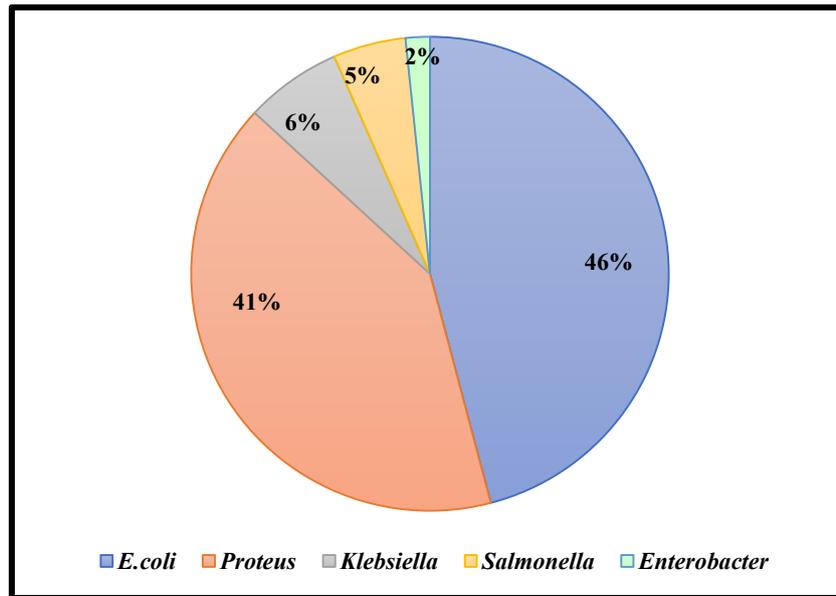


Figure 30 : Pourcentage des isolats d'entérobactéries

La majorité (28 isolats) soit 46% étaient des *E.coli*, ce pourcentage est cohérent sachant que *E. coli* est l'une des espèces majoritaires constitutives de la flore digestive des volailles [118].

28 isolats ayant formés des colonies noires sur Hektoen et gélose S-S ont été identifiées grâce au test urée-indole : 25 d'entre elles seraient des *Proteus*, et les 03 autres appartiennent au genre *Salmonella*. Bien que *Salmonella* soit ubiquitaire, son réservoir primaire est le tractus intestinal des animaux et sa colonisation est favorisée par les élevages intensifs. Les produits de la volaille sont des vecteurs fréquents de transmission de *Salmonella*, dominant les autres aliments d'origine animale en tant que source potentielle d'agents pathogènes zoonotique, qui peuvent être transmis à l'homme via la chaîne alimentaire [119].

Les résultats montrent également la présence de 04 souches de *Klebsiella*, et seulement d'une seule souche d'*Enterobacter*.

L'identification a été effectuée sur la base de l'aspect culturel, microscopique et du test biochimique de chaque isolat.

### 2.2.3. Test de sensibilité aux antibiotiques

Chaque souche a été testée à différents antibiotiques (antibiotiques disponibles). Après 24h d'incubation à 37°C les zones d'inhibition ont été mesurées et interprétées (Figure 31).

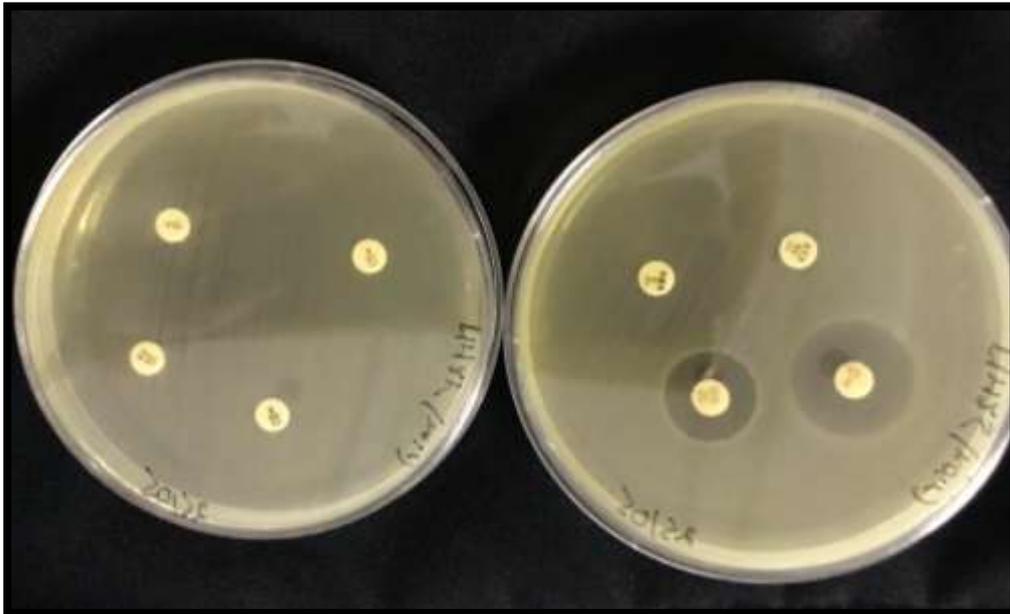


Figure 31 : Résultat d'un antibiogramme

Les résultats détaillés sur le test de sensibilité aux antibiotiques de chaque souche sont regroupés dans l'annexe 07.

### 2.2.3.1. Taux de sensibilité aux antibiotiques d'*E.coli*

L'intégralité des souches d'*E.coli* a révélé une résistance totale à l'érythromycine et à la céfalotine (Figure 32).

Les souches d'*Escherichia coli* isolées ont une moyenne majoritaire de plus de 59% de résistance aux antibiotiques contre seulement 31% de sensibilité.

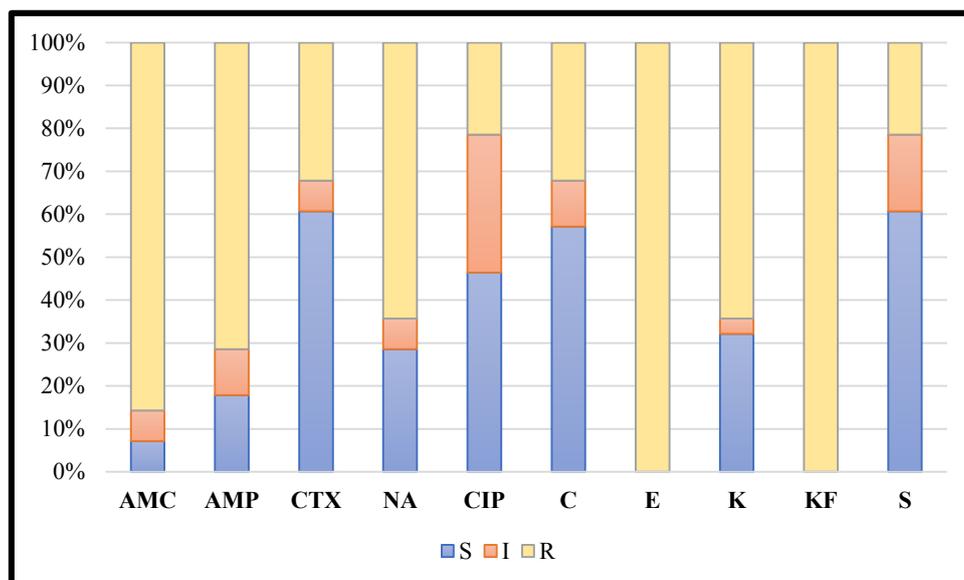


Figure 32 : Pourcentage de la sensibilité des *E.coli* aux antibiotiques testés

### 2.2.3.2. Taux de sensibilité aux antibiotiques de *Proteus*

L'érythromycine est le seul antibiotique à n'avoir aucun effet sur l'ensemble des *Proteus* (Figure 33).

Les isolats appartenant à ce genre ont révélé une moyenne de résistance aux antibiotiques de 62%, quant à la moyenne de sensibilité aux antibiotiques, elle équivaut à 26%.

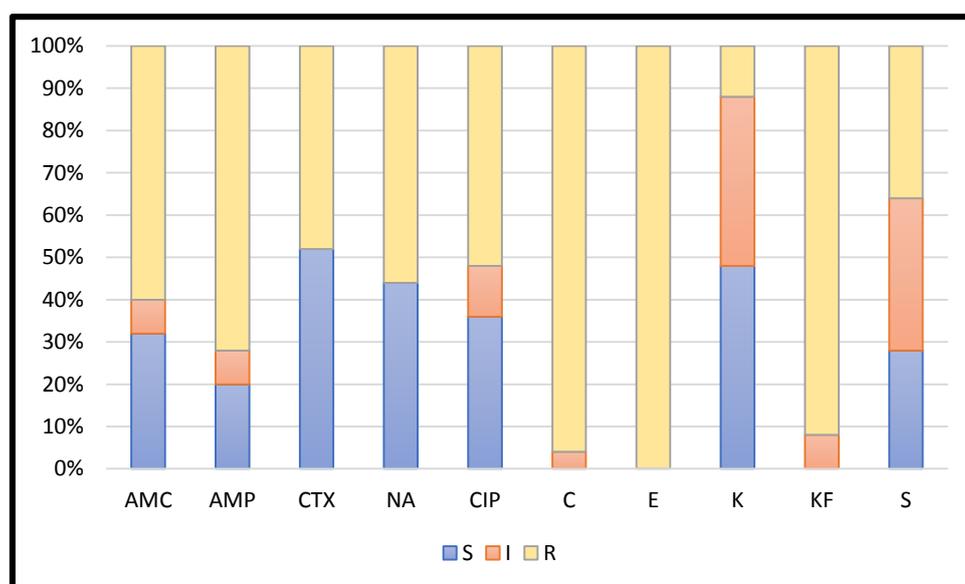


Figure 33 : Pourcentage de la sensibilité des *Proteus* aux antibiotiques testés

### 2.2.3.3. Taux de sensibilité aux antibiotiques de *Klebsiella*

Les présumées *Klebsiella* isolées ont été testées résistantes à : l'érythromycine, l'ampicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique et à la céfalocone. Cependant, elles se sont toutes avérées sensibles à la céfotaxime (Figure 34).

En moyenne, le taux de résistance aux antibiotiques pour ces souches est de 53%.

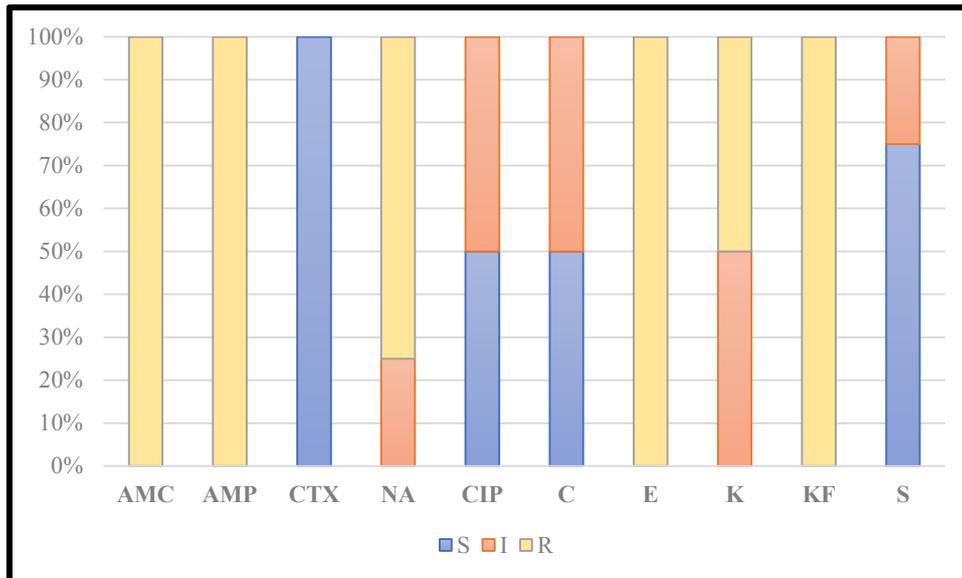


Figure 34 : Pourcentage de la sensibilité des *Klebsiella* aux antibiotiques testés

#### 2.2.3.4. Taux de sensibilité aux antibiotiques de *Salmonella*

Les antibiotiques auxquels tous les isolats du genre *Salmonella* ont été résistantes sont : l'érythromycine, l'acide nalidixique et la céfalotine ; et à contrario, les antibiotiques auxquels les isolats du genre *Salmonella* ont toutes été sensibles sont la ciprofloxacine, la céfotaxime et l'association amoxicilline + acide clavulanique (Figure 35).

Les bactéries isolées appartenant à ce genre ont une moyenne de 53% de taux de résistance contre seulement 30% de taux de sensibilité aux antibiotiques.

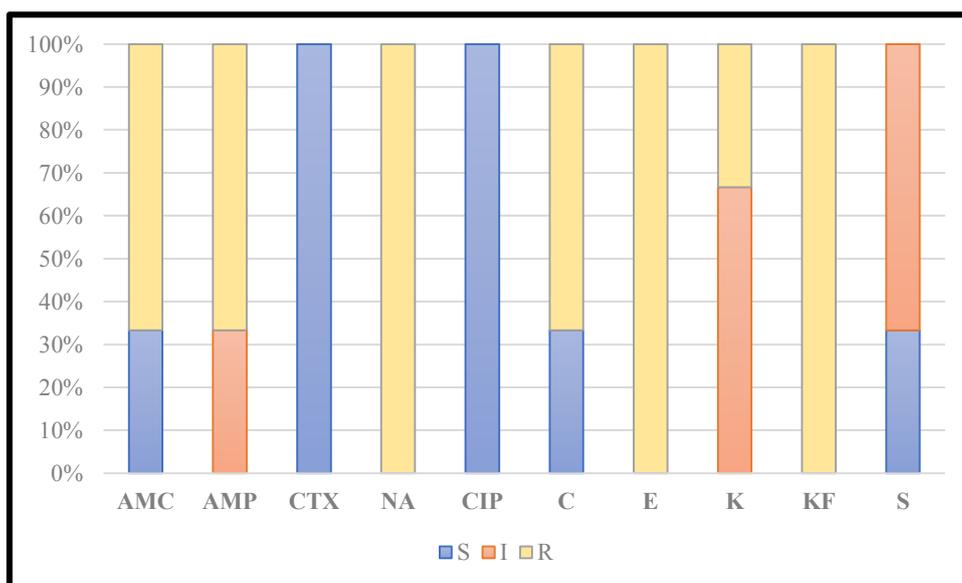


Figure 35 : Pourcentage de la sensibilité des *Salmonella* aux antibiotiques testés

### **2.2.3.5. Taux de sensibilité aux antibiotiques d'*Enterobacter***

L'unique isolat d'*Enterobacter* était résistant à six antibiotiques : la céfotaxime, l'amoxicilline + acide clavulanique, l'ampicilline, l'érythromycine, la kanamycine, et la céfalotine ; et est sensible aux quatre autres antibiotiques testés c'est-à-dire : l'acide nalidixique, la ciprofloxacine, le chloramphénicol et la streptomycine.

La résistance de tous les isolats à l'érythromycine pourrait être causée par l'utilisation de cet antibiotique à de faibles doses.

Toutes les bactéries isolées ont présenté des multirésistances (résistances à plusieurs antibiotiques dont E, AMP, AMC, NA, KF), en juxtaposant ces résultats avec ceux du questionnaire portant sur les antibiotiques les plus utilisés en élevage avicole, des similitudes apparaissent notamment pour les bêta-lactamines et les quinolones qui sont fortement utilisés et dont la résistance est très présente chez de nombreuses souches isolées.

Des vétérinaires questionnés à propos des antibiotiques qui présentent le plus de résistance dans une étude menée en 2018, ont cités parmi d'autres antibiotiques ; des bêta-lactamines et des quinolones [114].

Plusieurs études se sont portées sur l'isolement et l'étude de la résistance aux antibiotiques de souches d'*E.coli* aviaires en Algérie, et la plupart ont confirmé nos résultats par la présence de résistances aux bêta-lactamines et aux quinolones [120] [121] [122].

D'autres études effectuées en Algérie sur l'isolement et l'antibiorésistance de souches de *Salmonella*, ont trouvé des résultats proches des nôtres [123] [124] surtout la résistance à l'acide nalidixique qui est quasi-totale ce qui n'est pas très surprenant, au regard de l'augmentation importante des résistances à cette molécule observée dans beaucoup de pays au cours de ces dernières années [125].

## **2.3. Alternatives aux antibiotiques**

L'usage des antibiotiques chez les animaux d'élevage est peu à peu banni dans le monde entier, c'est pour cela que d'autres stratégies sont étudiées afin de remplacer les antibiotiques non thérapeutiques.

### **2.3.1. Extraits de plantes et les huiles essentielles**

Toutes les plantes produisent des métabolites primaires, qui exercent des fonctions essentielles à leur survie ainsi que des métabolites secondaires qui ont généralement un rôle

dans les défenses de la plante en la protégeant contre la plupart des herbivores, des micro-organismes et des autres plantes en concurrence directe pour les ressources. Ces métabolites peuvent être obtenus par le biais d'extraction, visant à récupérer et à purifier les principes actifs à partir de matières végétales [126].

Les huiles essentielles sont des liquides huileux aromatiques et lipophiles, constitués d'un mélange de composés volatils de faible poids moléculaire. La distillation à la vapeur est la méthode la plus couramment utilisée pour produire des huiles essentielles [127].

Le mécanisme d'action de la plupart des extraits et des huiles essentielles n'a pas été complètement élucidé. Ils agissent sur la cellule bactérienne probablement en favorisant : la dégradation de la paroi cellulaire, les dommages sur protéines membranaires, la lyse cellulaire, et la coagulation du cytoplasme. La lipophilie des composants joue un rôle dans la membrane, entraînant une perte d'intégrité et d'organisation structurale. Ces activités sont également dépendantes des caractéristiques des microorganismes testés ; les bactéries Gram + sont plus sensibles aux huiles essentielles que les Gram -, puisque ces dernières possèdent une épaisse couche de LPS cela limiterait la diffusion des composés hydrophobes [128].

De nombreuses études ont confirmé l'efficacité de ces dérivés végétaux sur des échantillons de lait provenant de vaches souffrant de mastite subclinique ou sur l'inhibition la formation de biofilms de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) responsables de mammites [129].

En élevage avicole aussi, Les huiles essentielles ont également fait leurs preuves, ces dernières ont permis de prévenir et de guérir l'entérite nécrotique chez les volailles, d'améliorer la santé des animaux dont l'hygiène est médiocre, et ont même servi comme facteur de croissance. Les huiles essentielles augmentent l'excrétion d'enzymes digestives et les taux d'absorption dans l'intestin. Ces effets peuvent être médiés par des altérations microbiennes gastro-intestinales, une meilleure immunité locale contre les infections à *Eimeria*, un meilleur statut antioxydant du foie et une meilleure utilisation de l'énergie nutritionnelle et des nutriments [130].

### **2.3.2. Prébiotiques et probiotiques**

Les prébiotiques, les probiotiques et les symbiotiques (combinaison de prébiotiques et de probiotiques) sont des additifs alimentaires alternatifs utilisés pour contrôler les pathogènes dans l'intestin et augmenter les performances des animaux.

Les prébiotiques sont des oligosaccharides non digestibles par l'animal hôte mais utilisés par

des populations spécifiques de micro-organismes intestinaux. Ils leur permettent d'augmenter leur nombre, de réduire les bactéries pathogènes, d'accroître la digestibilité, d'augmenter l'absorbabilité des minéraux et des vitamines, de maintenir un pH intestinal optimal et de maximiser l'utilisation des nutriments. Contrairement aux prébiotiques, les probiotiques sont des micro-organismes qui peuvent modifier la santé de l'hôte en colonisant son tube digestif et en fournissant un microbiote plus équilibré. Ils peuvent être à base de levures, de bactéries ou de champignons et, à l'inverse des antibiotiques, ils ne sont pas susceptibles de laisser des résidus [131].

Chez les ruminants, les microbes probiotiques tels que *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Enterococcus faecalis* peuvent enrichir la sécrétion de lait chez les vaches. Les probiotiques peuvent également améliorer la prise de poids de certains animaux (volaille, chèvres) [132].

### **2.3.3. Phages**

Les bactériophages sont un groupe de virus largement répandus dans la nature dont le cycle de vie est strictement associé à la cellule bactérienne. La phagothérapie a été utilisée pour la première fois en 1919, puis a été éclipsée progressivement par l'antibiothérapie à partir des années 1940 [133].

Les bactériophages sont de nos jours utilisés dans l'industrie alimentaire : la FDA a autorisé depuis plusieurs années la mise sur le marché d'une préparation commerciale destinée à éradiquer l'espèce *Listeria* dans les fabrications issues de l'industrie laitière 1940 [134].

La phagothérapie s'est révélée être un outil thérapeutique efficace pour combattre les infections bactériennes chez diverses espèces d'animaux. En élevage avicole par exemple, les phages utilisés en traitement ont été efficaces dans la prévention des infections et dans le traitement de la colibacillose, ainsi que de la septicémie et de la méningite chez de jeunes poussins, infectés par des souches d'*E. coli*. Des résultats positifs, avec un taux élevé d'élimination des agents pathogènes, ont également été obtenus dans la lutte contre les infections induites par divers sérotypes de *Salmonella* et de *Campylobacter*. L'efficacité de la phagothérapie a également été confirmée dans des infections de poulets de chair par des *Clostridium* au cours d'une entérite nécrotique. Un autre effet positif du traitement a été l'absence de symptômes cliniques visibles [135].

## **Conclusion et recommandations**

La découverte des antibiotiques a entraîné une révolution dans la médecine humaine et vétérinaire et a contribué à sauver des millions de vies. Malheureusement leur utilisation continue à des fins parfois non thérapeutiques a compromis l'efficacité de ces médicaments en raison de l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

A notre petite échelle et malgré le manque de moyens, nous avons réussi à obtenir des réponses fiables et comparables à d'autres enquêtes réalisées en Algérie. La similitude dans nos résultats respectifs nous permet une extrapolation plus ou moins vaste à l'échelle nationale sur l'usage des antibiotiques dans les élevages bovins, ovins, caprins et avicoles.

Notre étude ayant pour but d'isoler et de tester la sensibilité de souches entériques zoonotiques à partir de fientes de poulet de chair, s'est avérée fructueuse ; des résistances à plusieurs antibiotiques ont été observées et sont venues étayer nos propos concernant les réponses au questionnaire. Le profil dominant de multirésistance constitue une réelle menace de danger éminent de santé publique, surtout qu'il englobe des antibiotiques de choix de traitements de plusieurs infections humaines.

A l'issue de ce travail, nous pouvons affirmer que l'utilisation des antibiotiques en élevage mène à une antibiorésistance. La responsabilité revient non seulement aux vétérinaires mais aussi aux éleveurs, aux consommateurs et aux autorités.

Dans un avenir proche, aucune nouvelle classe d'agents antimicrobiens ne devrait être disponible en médecine vétérinaire. Par conséquent, les vétérinaires doivent se suffire des antibiotiques actuellement disponibles. Quant aux alternatives proposées plus haut elles ne peuvent pour le moment pas remplacer totalement la chimiothérapie antimicrobienne.

Aujourd'hui nous faisons face à un problème majeur qui est l'antibiorésistance ; malheureusement rien ne peut remédier de façon définitive à ce fléau. Néanmoins nous pourrions lutter voire freiner son expansion par des gestes simples mais qui à long terme sauverons des vies, nous recommandons :

### Aux vétérinaires

- Poser un diagnostic avant d'avoir recours à un traitement antibiotique (examen clinique, antibiogramme, autopsie dans l'élevage avicole...).
- Respecter la posologie de chaque traitement (ne pas surdoser ou sous-doser).
- Agir le plus tôt possible afin de limiter la propagation de l'agent infectieux.
- Promouvoir les bonnes pratiques d'élevage et sensibiliser l'éleveur sur les conséquences du non-respect du délai d'attente.

- Ne pas délivrer de certificat d'orientation à l'abattage avant la fin du délai d'attente.
- Utiliser les antibiotiques qu'à titre curatif.
- Eviter les antibiotiques proscrits à l'échelle internationale.

✚ Aux éleveurs :

- Ne jamais utiliser d'antibiotiques sans avoir consulté un vétérinaire.
- Améliorer les conditions d'élevage (hygiène, température, stress).
- Respecter le délai d'attente.

Nous encourageons les vétérinaires praticiens à collaborer avec les éleveurs, afin de garantir une utilisation efficace des antibiotiques et de minimiser le développement de la résistance.

Enfin, un contrôle accru par l'Etat afin de lutter contre l'utilisation d'antibiotiques réservés à la santé humaine et de définir une limite maximale de résidus d'antibiotiques dans les aliments seraient d'une grande aide dans notre bataille face à l'antibiorésistance.

**Références**  
**Bibliographiques**

[1] :Rosen W. Miracle cure: the creation of antibiotics and the birth of modern medicine. New York, New York: Viking; 2017. 358 p

[2] :Bennett, J.W., Chung, K.-T., 2001. Alexander Fleming and the discovery of penicillin, in: *Advances in Applied Microbiology*. Elsevier, pp. 163–184.

[3] : Sun, Y., Scruggs, D.W., Peng, Y., Johnson, J.R., Shukla, A.J., 2004. Issues and challenges in developing long-acting veterinary antibiotic formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, 1481–1496.

[4] : Aryal, S., 1970. Antibiotic Resistance: A Concern to Veterinary and Human Medicine. *Nepal Agric. Res. J.* 66–70.

[5] : Ahmed, I., 2002. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Advanced Drug Delivery Reviews* 54, 871–882.

[6] :Teuber, M., 2001. Veterinary use and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology* 4, 493–499.

[7] :Durso, L.M., Cook, K.L., 2014. Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks? *Current Opinion in Microbiology* 19, 37–44.

[8] :Mathew, A.G., Cissell, R., Liamthong, S., 2007. Antibiotic Resistance in Bacteria Associated with Food Animals: A United States Perspective of Livestock Production. *Foodborne Pathogens and Disease* 4, 115–133.

[9] : Manaia, C.M., Donner, E., Vaz-Moreira, I., Hong, P. (Eds.), 2020. Antibiotic Resistance in the Environment: A Worldwide Overview, *The Handbook of Environmental Chemistry*. Springer International Publishing, Cham.

[10] : Walsh, C., 2003. Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM Press, Washington, D.C.

[11] : Waksman, S.A., 1947. What is an Antibiotic or an Antibiotic Substance? *Mycologia* 39, 565–569.

[12] : Vining, L.C., Stuttard, C., 1995. Genetics and biochemistry of antibiotic production, *Biotechnology series*. Butterworth-Heinemann, Boston.

[13] : Gaden, E.L., 1959. Fermentation process kinetics. *Biotechnol. Bioeng.* 1, 413–429.

[14] : Bruggink, A., Roy, P.D., 2001. Industrial Synthesis of Semisynthetic Antibiotics, in: Bruggink, A. (Ed.), *Synthesis of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 12–54.

[15] : Emmerson, A.M., 2003. The quinolones: decades of development and use. *Journal of*

Antimicrobial Chemotherapy 51, 13–20.

[16] : Béahdy, J., 1974. Recent Developments of Antibiotic Research and Classification of Antibiotics According to Chemical Structure, in: *Advances in Applied Microbiology*. Elsevier, pp. 309–406.

[17] : Snell, J., 2014. *Biosynthesis of Antibiotics*. Elsevier Science, Saint Louis.

[18] : Gualerzi, C.O., Brandi, L., Fabbretti, A., Pon, C.L. (Eds.), 2014. *Antibiotics: targets, mechanisms and resistance*. Wiley-VCH, Weinheim.

[19] : Uddin, T.M., Chakraborty, A.J., Khusro, A., Zidan, B.R.M., Mitra, S., Emran, T.B., Dhama, K., Ripon, Md.K.H., Gajdács, M., Sahibzada, M.U.K., Hossain, Md.J., Koirala, N., 2021. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health* 14, 1750–1766.

[20] : Categorisation of antibiotics in the European Union - Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019. EMA/CVMP/CHMP/682198/2017 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf)

[21] : Gallagher, J.C., MacDougall, C., 2018. *Antibiotics simplified*, Fourth edition. ed. Jones & Bartlett Learning, Burlington, MA.

[22] : Page, M.G.P., 2012. Beta-Lactam Antibiotics, in: Dougherty, T.J., Pucci, M.J. (Eds.), *Antibiotic Discovery and Development*. Springer US, Boston, MA, pp. 79–117.

[23] : Kapoor, G., Saigal, S., Elongavan, A., 2017. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 33, 300.

[24] : Landman, D., Georgescu, C., Martin, D.A., Quale, J., 2008. Polymyxins Revisited. *Clin Microbiol Rev* 21, 449–465.

[25] : Yu, Z., Qin, W., Lin, J., Fang, S., Qiu, J., 2015. Antibacterial Mechanisms of Polymyxin and Bacterial Resistance. *BioMed Research International* 2015, 1–11.

[26] : Aldred, K.J., Kerns, R.J., Osheroff, N., 2014. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry* 53, 1565–1574.

[27] : Bush, N.G., Diez-Santos, I., Abbott, L.R., Maxwell, A., 2020. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules* 25, 5662.

[28] : Lambert, T., 2012. Antibiotics that affect the ribosome: -EN- -FR- Antibiotiques agissant sur le ribosome -ES- Antibióticos que actuan sobre el ribosoma. *Rev. Sci. Tech. OIE* 31, 57–64.

[29] : Chukwudi, C.U., 2016. rRNA Binding Sites and the Molecular Mechanism of Action of the Tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother* 60, 4433–4441.

[30] : Chopra, I., Roberts, M., 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 65, 232–260.

[31] : Schlünzen, F., Zarivach, R., Harms, J., Bashan, A., Tocilj, A., Albrecht, R., Yonath, A., Franceschi, F., 2001. Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature* 413, 814–821.

[32] : Cattoir, V., Leclercq, R., 2017. Resistance to Macrolides, Lincosamides, and Streptogramins, in: Mayers, D.L., Sobel, J.D., Ouellette, M., Kaye, K.S., Marchaim, D. (Eds.), *Antimicrobial Drug Resistance*. Springer International Publishing, Cham, pp. 269–280.

[33] : Walsh, C.T., Wencewicz, T.A., 2016. *Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities*. ASM press, Washington (D.C.).

[34] : Mingeot-Leclercq, M.-P., Glupczynski, Y., Tulkens, P.M., 1999. Aminoglycosides: Activity and Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 727–737.

[35] : Henry, R.J., 1943. THE MODE OF ACTION OF SULFONAMIDES. *Bacteriol Rev* 7, 175–262.

[36] : Tacic, A., Nikolic, V., Nikolic, L., Savic, I., 2017. Antimicrobial sulfonamide drugs. *Adv techn* 6, 58–71.

[37] : Schwarz, S., Kehrenberg, C., Walsh, T.R., 2001. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents* 17, 431–437.

[38] : van den Bogaard, A.E., Stobberingh, E.E., 1999. Antibiotic Usage in Animals: Impact on Bacterial Resistance and Public Health. *Drugs* 58, 589–607.

[39] : Judicious therapeutic use of antimicrobials, n.d. . American Veterinary Medical Association. URL <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/judicious-therapeutic-use-antimicrobials> (accessed 2.11.22).

[40] : Patel, S.J., Wellington, M., Shah, R.M., Ferreira, M.J., 2020. Antibiotic Stewardship in Food-producing Animals: Challenges, Progress, and Opportunities. *Clinical Therapeutics* 42,

1649–1658.

[41] : Bbosa, G.S., Mwebaza, N., Odda, J., Kyegombe, D.B., Ntale, M., 2014. Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health* 06, 410–425.

[42] : Hardy, B., 2002. THE ISSUE OF ANTIBIOTIC USE IN THE LIVESTOCK INDUSTRY: WHAT HAVE WE LEARNED? *Animal Biotechnology* 13, 129–147.

[43] : Dibner, J.J., Richards, J.D., 2005. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poultry Science* 84, 634–643.

[44] : Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., Okoh, A., 2018. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules* 23, 795.

[45] : Tiseo, K., Huber, L., Gilbert, M., Robinson, T.P., Van Boeckel, T.P., 2020. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics* 9, 918.

[46] : Lhermie, G., La Ragione, R.M., Weese, J.S., Olsen, J.E., Christensen, J.P., Guardabassi, L., 2020. Indications for the use of highest priority critically important antimicrobials in the veterinary sector. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75, 1671–1680.

[47] : Allen, H.K., Stanton, T.B., 2014. Altered Egos: Antibiotic Effects on Food Animal Microbiomes. *Annu. Rev. Microbiol.* 68, 297–315.

[48] : De Briyne, N., Atkinson, J., Borriello, S.P., Pokludová, L., 2014. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Veterinary Record* 175, 325–325.

[49] : Doidge, C., Dickie, J., Lovatt, F., Hudson, C., Kaler, J., 2021. Evaluation of the use of antibiotic waste bins and medicine records to quantify antibiotic use on sheep, beef, and mixed species farms: A mixed methods study. *Preventive Veterinary Medicine* 197, 105505.

[50] : Medicine Hub for dairy, beef and sheep farmers | AHDB, n.d. URL <https://ahdb.org.uk/medicine-hub> (accessed 2.19.22).

[51] : Davies, P., Remnant, J.G., Green, M.J., Gascoigne, E., Gibbon, N., Hyde, R., Porteous, J.R., Schubert, K., Lovatt, F., Corbishley, A., 2017. Quantitative analysis of antibiotic usage in British sheep flocks. *Veterinary Record* 181, 511–511.

[52] : Fajt, V.R., 2011. Drug Laws and Regulations for Sheep and Goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 27, 1–21.

[53] : Gay, E., Cazeau, G., Jarrige, N., & Calavas, D., 2012. Utilisation des antibiotiques chez les ruminants domestiques en France: résultats d'enquêtes de pratiques auprès d'éleveurs et de vétérinaires. *Bull Epid Santé Anim Alim*, 53, 8-10.

[54] : K. Landfried, L., K. Barnidge, E., Pithua, P., D. Lewis, R., A. Jacoby, J., C. King, C., R. Baskin, C., 2018. Antibiotic Use on Goat Farms: An Investigation of Knowledge, Attitudes, and Behaviors of Missouri Goat Farmers. *Animals* 8, 198.

[55] : Dawson, L. 2005. A Guide to Drug Usage in Goats. Pages 94-101 in Proc. 20th Ann. Goat Field Day, Langston University, Langston, OK.

[56] : Wongsuvan, G., Wuthiekanun, V., Hinjoy, S., Day, N.P., Limmathurotsakul, D., 2018. Antibiotic use in poultry: a survey of eight farms in Thailand. *Bull. World Health Organ.* 96, 94–100.

[57] : Singer, R.S., Hofacre, C.L., 2006. Potential Impacts of Antibiotic Use in Poultry Production. *Avian Diseases* 50, 161–172.

[58] : Hughes, L.A., Pinchbeck, G., Callaby, R., Dawson, S., Clegg, P., Williams, N., 2013. Antimicrobial prescribing practice in UK equine veterinary practice: Antimicrobial prescribing practice in UK equine veterinary practice. *Equine Vet J* 45, 141–147.

[59] : Haggett, E.F., Wilson, W.D., 2008. Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses. *Equine Veterinary Education* 20, 433–448.

[60] : Jambhekar, S.S., Breen, P.J., 2014. Basic pharmacokinetics, 2. ed., [Repr.]. ed. Pharmaceutical Press, London.

[61] : Kaur, G., Arora, M., Ravi Kumar, M.N.V., 2019. Oral Drug Delivery Technologies—A Decade of Developments. *J Pharmacol Exp Ther* 370, 529–543.

[62] : Barton, M.D., 2000. Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. *Nutr. Res. Rev.* 13, 279–299.

[63] : Allen, H.K., Looft, T., Bayles, D.O., Humphrey, S., Levine, U.Y., Alt, D., Stanton, T.B., 2011. Antibiotics in Feed Induce Prophages in Swine Fecal Microbiomes. *mBio* 2.

[64] : Kagan, L., Gershkovich, P., Mendelman, A., Amsili, S., Ezov, N., Hoffman, A., 2007. The role of the lymphatic system in subcutaneous absorption of macromolecules in the rat model. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67, 759–765.

[65] : Turner, P.V., Brabb, T., Pekow, C., Vasbinder, M.A., 2011. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 50, 600–613.

[66] : Rasmussen, F., 1978. Tissue damage at the injection site after intramuscular injection of drugs. *Vet Res Commun* 2, 173–182.

- [67] : Morton, D.B., Jennings, M., Buckwell, A., Ewbank, R., Godfrey, C., Holgate, B., Inglis, I., James, R., Page, C., Sharman, I., Verschoyle, R., Westall, L., Wilson, A.B., 2001. Refining procedures for the administration of substances. *Lab Anim* 35, 1–41.
- [68] : Ruiz-Garcia, A., Bermejo, M., Moss, A., Casabo, V.G., 2008. Pharmacokinetics in Drug Discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97, 654–690.
- [69] : Craigmill, A.L., Sundlof, S.F., Riviere, J.E., 2018. Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary therapeutic drugs.
- [70] : Cox, G., Wright, G.D., 2013. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology* 303, 287–292.
- [71] : Nikaido, H., 1994. Prevention of Drug Access to Bacterial Targets: Permeability Barriers and Active Efflux. *Science* 264, 382–388.
- [72] : von Wintersdorff, C.J.H., Penders, J., van Niekerk, J.M., Mills, N.D., Majumder, S., van Alphen, L.B., Savelkoul, P.H.M., Wolffs, P.F.G., 2016. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Front. Microbiol.* 7.
- [73] : Schmieder, R., Edwards, R., 2012. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiology* 7, 73–89.
- [74] : Chokshi, A., Sifri, Z., Cennimo, D., Horng, H., 2019. Global contributors to antibiotic resistance. *J Global Infect Dis* 11, 36.
- [75] : FDA, 2021. FDA Releases Annual Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed in 2020 for Use in Food-Producing Animals.49.
- [76] : Toutain, P.L., 2003. Antibiotic Treatment of Animals – A Different Approach to Rational Dosing. *The Veterinary Journal* 165, 98–100.
- [77] : Jensen, V.F., Jacobsen, E., Bager, F., 2004. Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Preventive Veterinary Medicine* 64, 201–215.
- [78] : National Research Council, Commission on Life Sciences, Committee to Study the Human Health Effects of Subtherapeutic Antibiotic Use in Animal Feeds, Division on Earth and Life Studies, Division of Medical Sciences, 1980.
- [79] : Eltayb, A., Barakat, S., Marrone, G., Shaddad, S., Stålsby Lundborg, C., 2012. Antibiotic Use and Resistance in Animal Farming: A Quantitative and Qualitative Study on Knowledge and Practices among Farmers in Khartoum, Sudan: Antibiotic Use and Resistance in Animal Farming. *Zoonoses and Public Health* 59, 330–338.
- [80] : Giuliano, C., Patel, C.R., Kale-Pradhan, P.B., 2019. A Guide to Bacterial Culture Identification And Results Interpretation. *P T* 44, 192–200.
- [81] : L. Vega-Jiménez, A., R. Vázquez-Olmos, A., Acosta-Gío, E., Antonio Álvarez-Pérez,

M., 2019. *In vitro* Antimicrobial Activity Evaluation of Metal Oxide Nanoparticles, in: Seng Koh, K., Loong Wong, V. (Eds.), *Nanoemulsions - Properties, Fabrications and Applications*. IntechOpen.

[82] : Kola, A., Gastmeier, P., 2021. The Consequences of Antibiotic Use in Human Beings and in Domestic and Farm Animals. *Deutsches Ärzteblatt international*.

[83] : Menkem, Z.E., Ngangom, B.L., Tamunjoh, S.S.A., Boyom, F.F., 2019. Antibiotic residues in food animals: Public health concern. *Acta Ecologica Sinica* 39, 411–415.

[84] : Ben, Y., Fu, C., Hu, M., Liu, L., Wong, M.H., Zheng, C., 2019. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environmental Research* 169, 483–493.

[85] : Quintanilla, P., Beltrán, M.C., Molina, M.P., Escriche, I., 2021. Enrofloxacin treatment on dairy goats: Presence of antibiotic in milk and impact of residue on technological process and characteristics of mature cheese. *Food Control* 123, 107762.

[86] : Cao, Y., Wu, K., Mehta, R., Drew, D.A., Song, M., Lochhead, P., Nguyen, L.H., Izard, J., Fuchs, C.S., Garrett, W.S., Huttenhower, C., Ogino, S., Giovannucci, E.L., Chan, A.T., 2017. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut* gutjnl-2016-313413.

[87] : Bacanlı, M., Başaran, N., 2019. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology* 125, 462–466.

[88] : Jeon, M., Kim, J., Paeng, K.-J., Park, S.-W., Paeng, I.R., 2008. Biotin–avidin mediated competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect residues of tetracyclines in milk. *Microchemical Journal* 88, 26–31.

[89] : Looft, T., Johnson, T.A., Allen, H.K., Bayles, D.O., Alt, D.P., Stedtfeld, R.D., Sul, W.J., Stedtfeld, T.M., Chai, B., Cole, J.R., Hashsham, S.A., Tiedje, J.M., Stanton, T.B., 2012. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 1691–1696.

[90] : Mitchell, J.M., Griffiths, M.W., McEWEN, S.A., McNAB, W.B., Yee, A.J., 1998. Antimicrobial Drug Residues in Milk and Meat: Causes, Concerns, Prevalence, Regulations, Tests, and Test Performance. *Journal of Food Protection* 61, 742–756.

[91] : Jeevanandan, V., Kožárová, I., 2016. Total Antibiotics — A New Possible Alternative for the Screening of Coccidiostat Residues in Poultry Meat. *Folia Veterinaria* 60, 12–18.

[92] : Ramatla, T., Ngoma, L., Adetunji, M., Mwanza, M., 2017. Evaluation of Antibiotic Residues in Raw Meat Using Different Analytical Methods. *Antibiotics* 6, 34.

[93] : Competitive ELISA, n.d. URL <http://www.elisa-antibody.com/ELISA->

Introduction/ELISA-types/competitive-elisa.html (accessed 3.8.22).

[94]: da Costa, P., Loureiro, L., Matos, A., 2013. Transfer of Multidrug-Resistant Bacteria Between Intermingled Ecological Niches: The Interface Between Humans, Animals and the Environment. *IJERPH* 10, 278–294.

[95] : Roe, M.T., Vega, E., Pillai, S.D., 2003. Antimicrobial Resistance Markers of Class 1 and Class 2 Integron-bearing *Escherichia coli* from Irrigation Water and Sediments. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 822–826.

[96] : Founou, L.L., Founou, R.C., Essack, S.Y., 2016. Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country-Perspective. *Front. Microbiol.* 7.

[97]: Ryan, K.J., Ray, C.G., Sherris, J.C. (Eds.), 2004. Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases, 4th ed. ed. McGraw-Hill, New York.

[98]: Garrity, G.M., Brenner, D.J., Krieg, N.R., Staley, J.T., 2005. Bergey's manual of systematic bacteriology, Second ed. ed. Springer, New York.

[99] : Hassan, M.M., 2014. Antimicrobial Resistance Pattern against *E. coli* and Salmonella in Layer Poultry. *Res. j. vet. pract.* 2, 30–35.

[100] : The medical impact of antimicrobial use in food animals: report of a WHO meeting, Berlin, Germany, 13–17 October 1997. Geneva: World Health Organization; 1997 (WHO/EMC/ZOO/97.4;

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/64439/1/WHO EMC ZOO 97.4.pdf?ua=](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/64439/1/WHO_EMC_ZOO_97.4.pdf?ua=), (accessed 25.4.22).

[101] : Willey, J.M., Sherwood, L.M., Woolverton, C.J., Coyette, J., Joseleau, J.-P., Perraud, R., 2018. *Microbiologie de Prescott*, 5e éd. ed. De Boeck supérieur, Louvain-la-Neuve.

[102] : Weinstein, M.P., Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.

[103] : François, J., Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, 2021. *Recommandations 2021 V.1.0* Avril.

[104] : Millemann, Y., Belbis, G., Assié, S., Maillard, R., 2014. Usage raisonné des antibiotiques chez les bovins : indications, quand ne pas traiter ? Prudent use of antibiotics in cattle: indications, when not to treat?. *Point Veterinaire.* 45. 44-49.

[105] : Yahia Boulai, Hattabi Abdelatif, 2010. Enquête sur l'utilisation des antibiotiques chez les bovins dans la région de Tizi-ouzou (Mémoire de fin d'études). Saad Dahleb- Blida.

[106] : Midoun Sabrine, Tahar Cilia Hanane, 2021. Usage des antibiotiques dans l'élevage des espèces animales destinées à la consommation humaine dans la région centre d'Algérie

(Diplôme de Docteur en Pharmacie). Université d'Alger centre, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie.

[107] : Abdeldjelil Imad Rami, Zerradi Ismail, 2020. Enquête sur l'utilisation des antibiotiques chez les bovins dans la wilaya d'Ain Temouchent (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire.

[108] : Jawetz, E., 1967. Combined antibiotic action: some definitions and correlations between laboratory and clinical results. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 7, 203–209.

[109] : Jacquinet Claire, 2002. LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES: (in)compatibilités thérapeutiques, physiques et chimiques (RENCONTRES INTERPROFESSIONNELLES DE PATHOLOGIE AVIAIRE). Rennes.

[110] : Kheniou Ahmed, Boudarene Mohammed Amine, 2014. Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovins : enquête dans les régions de MILA et OUM EL BOUAGHI (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, Alger.

[111] : JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N°69, 1993. ARRETES, DECISIONS ET AVIS, Article 6.

[112] : Lezzar, N., 2018. MANUEL D'AUTOPSIE ET DE PATHOLOGIES AVIAIRES. p. 149.

[113] : Chikhaoui Oussama, Hamici Sid Ahmed Brahim, 2020. Enquête sur l'utilisation des antibiotiques en élevage du poulet de chair (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Université Saad Dahleb-Blida 1.

[114] : Assameur Houssam Eddine, 2018. Etude sur l'utilisation des antibiotiques en élevage avicole dans trois wilayas du centre d'Algérie (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Université Saad Dahleb-Blida 1.

[115] : Boufassa Hamza, Saadoudi Mohamed Achraf, 2012. Enquête sur l'utilisation des antibiotiques en élevage de poulet de chair (Alger, Medea) (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Université Saad Dahleb-Blida 1.

[116] : Zouaoui Mohammed, Rachid Mohamed, 2015. Enquête sur l'utilisation des antibiotiques en aviculture (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Université Saad Dahleb-Blida 1.

[117] : World Health Organization, 2017. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. World Health Organization, Geneva.

[118] : Gabriel, I., Mallet, S., Sibille, P., 2005. La microflore digestive des volailles : facteurs de variation et conséquences pour l'animal. *INRA Prod. Anim.* 18, 309–322.

[119] : Antunes, P., Réu, C., Sousa, J.C., Peixe, L., Pestana, N., 2003. Incidence of Salmonella from poultry products and their susceptibility to antimicrobial agents. *International Journal of Food Microbiology* 82, 97–103.

[120] : Amairi Toufik, 2021. Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie (Thèse de doctorat en science). université de Biksra.

[121] : Belmahdi Mohamed, 2010. Etude de la résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactéries isolées de la volaille (Diplôme de Magister en microbiologie appliquée). Université Abderrahmane Mira - Béjaia.

[122] : Akli Sarah, Amrouche Nadjat, 2021. Antibiorésistance et résistance au sérum de souches d'*Escherichia coli* d'origine aviaire (Mémoire de fin d'études). Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.

[123] : Sayah Asmaa, Taarkoubt Khaoula, Zouambi Halima, 2017. Isolement, identification et antibiorésistance des salmonelles chez la volaille dans la région Est de l'Algérie (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire.

[124] : Derbal Radhia, Chenaifi Safaa, 2018. Isolement, identification et antibiorésistance des salmonelles chez la volaille (Diplôme de Docteur Vétérinaire). Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire.

[125] : Aarestrup, F.M., Hendriksen, R.S., Lockett, J., Gay, K., Teates, K., McDermott, P.F., White, D.G., Hasman, H., Sørensen, G., Bangtrakulnonth, A., Pornreongwong, S., Pulsrikarn, C., Angulo, F.J., Gerner-Smidt, P., 2007. International Spread of Multidrug-resistant *Salmonella* Schwarzengrund in Food Products. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 726–731.

[126]: Lopes, T.S., Fontoura, P.S., Oliveira, A., Rizzo, F.A., Silveira, S., Streck, A.F., 2020. Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis. *Research in Veterinary Science* 131, 186–193.

[127] : Abd El-Hack, M.E., El-Saadony, M.T., Saad, A.M., Salem, H.M., Ashry, N.M., Abo Ghanima, M.M., Shukry, M., Swelum, A.A., Taha, A.E., El-Tahan, A.M., AbuQamar, S.F., El-Tarabily, K.A., 2022. Essential oils and their nanoemulsions as green alternatives to antibiotics in poultry nutrition: a comprehensive review. *Poultry Science* 101, 101584.

[128] :Chouhan, S., Sharma, K., Guleria, S., 2017. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils-Present Status and Future Perspectives. *Medicines (Basel)* 4, E58.

[129]: Lopes, T.S., Fontoura, P.S., Oliveira, A., Rizzo, F.A., Silveira, S., Streck, A.F., 2020. Use of plant extracts and essential oils in the control of bovine mastitis. *Research in Veterinary Science* 131, 186–193.

- [130] : Abd El-Hack, M.E., El-Saadony, M.T., Saad, A.M., Salem, H.M., Ashry, N.M., Abo Ghanima, M.M., Shukry, M., Swelum, A.A., Taha, A.E., El-Tahan, A.M., AbuQamar, S.F., El-Tarabily, K.A., 2022. Essential oils and their nanoemulsions as green alternatives to antibiotics in poultry nutrition: a comprehensive review. *Poultry Science* 101, 101584.
- [131] : Abd El-Hack, M.E., El-Saadony, M.T., Salem, H.M., El-Tahan, A.M., Soliman, M.M., Youssef, G.B.A., Taha, A.E., Soliman, S.M., Ahmed, A.E., El-kott, A.F., Al Syaad, K.M., Swelum, A.A., 2022. Alternatives to antibiotics for organic poultry production: types, modes of action and impacts on bird's health and production. *Poultry Science* 101, 101696.
- [132] : Bhogaju, S., Nahashon, S., 2022. Recent Advances in Probiotic Application in Animal Health and Nutrition: A Review. *Agriculture* 12, 304.
- [133] : Dublanchet, A., Patey, O., 2011. La phagothérapie : passé et avenir (faits nouveaux et procédure[s] pour une réhabilitation). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 26, 165–175.
- [134] : Ravat, F., Jault, P., Gabard, J., 2015. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters* 28, 13–20.
- [135] : Wernicki, A., Nowaczek, A., Urban-Chmiel, R., 2017. Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry. *Virol J* 14, 179.

# **Annexes**

## Annexe 01

**QUESTIONNAIRE A REMPLIR AUPRES DES VETERINAIRES**

Bonjour ;

Dans le cadre d'un projet de fin d'étude (Master en microbiologie) mené par une étudiante du département de biologie **de l'université de Bouira**, nous vous adressons, cher (ère) Docteur, ce questionnaire dont le but est de **décrire l'usage des antibiotiques dans les élevages de la région de Bouira.**

Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir répondre aux questions ci-dessous.

**Vos réponses seront traitées de manière totalement anonyme.**

**Merci de votre précieuse contribution.**

**Éléments d'identification :**

- **Wilaya :** .....
- **Daïra :** .....
- **Commune :** .....

**I-USAGE DES ANTIBIOTIQUES (ATB) EN ELEVAGE BOVIN ET DES PETITS RUMINANTS (OVINS ET CAPRINS) :****1. Quelle est l'importance de l'activité rurale dans votre exercice vétérinaire ?**

- Activité exclusive [ ]
- Activité principale [ ]
- Activité secondaire [ ]

**2. Le plus souvent, la décision du traitement antibiotique à titre curatif est prise :**

- Après apparition des symptômes justifiant une antibiothérapie [ ]
- De façon systématique [ ]
- Autre: .....

**3. Les pathologies que vous ciblez lors d'une antibiothérapie à titre curatif se manifestent essentiellement dans votre région par :**

	En élevage bovin	En élevage des ovins et caprins
- Des troubles respiratoires	[ ]	[ ]
- Des troubles locomoteurs	[ ]	[ ]
- Des troubles digestifs	[ ]	[ ]
- Des affections de la mamelle	[ ]	[ ]
- Des troubles gynéco-obstétriques	[ ]	[ ]
- Autre :	.....	.....

**4. Pour une antibiothérapie curative de première intention, vous administrez :**

- Un antibiotique à spectre étroit [ ]
- Un antibiotique à large spectre [ ]
- Une association d'antibiotiques [ ]

**5. Si la réponse à la question 4 est : « un ATB à large spectre », citez celui (ceux) que vous utilisez le plus souvent :**

.....  
 .....

**6. Si la réponse à la question 4 est : « une association d'ATB », citez celle (s) que vous utilisez le plus souvent :**

.....  
 .....

**7. Quelle (s) est (sont) la (les) famille (s) d'antibiotique (s) que vous utilisez le plus souvent :**

	<b>En élevage bovin</b>	<b>En élevage des ovins et caprins</b>
- Pénicillines	[ ]	[ ]
- Aminosides	[ ]	[ ]
- Tétracyclines	[ ]	[ ]
- Polypeptides	[ ]	[ ]
- Céphalosporines	[ ]	[ ]
- Macrolides	[ ]	[ ]
- Fluoroquinolones	[ ]	[ ]
- Sulfamides	[ ]	[ ]
- Phénicolés	[ ]	[ ]
- Triméthoprime	[ ]	[ ]
- Quinolones	[ ]	[ ]
- Autre :	.....	.....

**8. Quelles sont les principales voies d'administration que vous avez réalisées au cours de vos récentes antibiothérapies :**

	<b>En élevage bovin</b>	<b>En élevage des ovins et caprins</b>
- Voie injectable	[ ]	[ ]
- Voie intramammaire	[ ]	[ ]
- Voie intra-utérine	[ ]	[ ]
- Voie orale	[ ]	[ ]
- Autre :	.....	.....



**15. Prescrivez-vous des antibiotiques pour un but zootechnique (pour l'engraissement par exemple) ?**

- Souvent [ ]
- Parfois [ ]
- Jamais [ ]

**16. Si la réponse est oui, quels sont les antibiotiques que vous utilisez le plus souvent ?**

.....

.....

**17. Brièvement, quelles sont les précautions que vous prenez avant d'entamer un traitement antibiotique pour éviter le problème d'antibiorésistance chez le consommateur des produits issus des bovins, ovins et caprins (lait et viande rouge)**

.....

.....

.....

**II-USAGE DES ANTIBIOTIQUES (ATB) EN ELEVAGE AVICOLE:**

**1. Quelle est l'importance de l'activité aviaire dans votre exercice vétérinaire ?**

- Activité exclusive [ ]
- Activité principale [ ]
- Activité secondaire [ ]

**2. Le plus souvent, la décision du traitement antibiotique à titre curatif est prise :**

- Après apparition des symptômes justifiant une antibiothérapie [ ]
- Après autopsie [ ]
- De façon systématique [ ]
- Autre: .....

**3. Les pathologies aviaires que vous ciblez lors d'une antibiothérapie à titre curatif se manifestent essentiellement dans votre région par :**

- Des troubles respiratoires [ ]
- Des troubles digestifs [ ]
- Des troubles locomoteurs [ ]
- Des troubles nerveux [ ]
- Autre : .....

**4. Pour une antibiothérapie curative de première intention, vous administrez :**

- Un antibiotique à spectre étroit [ ]
- Un antibiotique à large spectre [ ]
- Une association d'antibiotiques [ ]

**5. Si la réponse à la question 4 est : « un ATB à large spectre », citez celui (ceux) que vous utilisez le plus souvent en élevage avicole :**

- .....  
 .....

**6. Si la réponse à la question 4 est : « une association d'ATB », citez celle (s) que vous utilisez le plus souvent en élevage avicole :**

- .....  
 .....

**7. Quelle est la (les) famille (s) d'antibiotique (s) que vous utilisez le plus souvent en aviaire :**

- Pénicillines [ ]
- Aminocyclitolides [ ]
- Tétracyclines [ ]
- Polypeptides [ ]
- Céphalosporines [ ]
- Macrolides [ ]
- Fluoroquinolones [ ]
- Sulfamides [ ]
- Phénicolés [ ]
- Triméthoprim [ ]
- Quinolones [ ]
- Autre : .....

**8. La voie orale (par l'eau de boisson) étant la principale (si ce n'est l'exclusive) voie d'administration des ATB en élevages avicoles intensifs, quelles sont les mesures que vous prenez pour assurer l'accès des milliers de sujets à la solution médicamenteuse ?**

.....  
 .....  
 .....

**9. Pour assurer un traitement antibiotique efficace, quelle est la démarche que vous adoptez en filière avicole ?**

- Une durée de traitement qui ne soit pas inférieure à 5 jours [ ]
- Assurer un nombre d'abreuvoirs suffisant [ ]
- Intervenir le plus tôt possible [ ]
- Distribuer l'ATB selon le poids de l'effectif et non le nombre [ ]
- Autre : .....

**10. Durant vos antibiothérapies réalisées durant les bandes récentes, avez-vous eu des échecs thérapeutiques ?**

- Souvent [ ]
- Rarement [ ]

**11. Les échecs thérapeutiques que vous avez observés concernent surtout:**

- Les volailles dont la durée d'élevage est longue comme les poules pondeuses [ ]
- Les volailles élevées au sol comme les poulets de chair [ ]
- Les cheptels avec des pathologies à évolution chronique comme la MRC [ ]
- Les cheptels sur lesquels on a tardé d'intervenir [ ]
- Autre : .....

**12. Si le traitement antibiotique de première intention a échoué, vous réalisez ?**

- Un autre traitement ATB différent du premier [ ]
- Le même TRT ATB mais en augmentant la dose [ ]
- Le même TRT ATB mais en augmentant la durée [ ]
- Une association d'antibiotiques [ ]
- Un antibiogramme [ ]
- Autre : .....

**13. Prescrivez-vous des antibiotiques à titre préventif en élevage avicole ?**

- Souvent [ ]
- Parfois [ ]
- Jamais [ ]

**14. Si la réponse est oui, dans quelles circonstances et avec quels ATB ?**

- Circonstances justifiant un TRT ATB à titre préventif : .....
- .....
- ATB utilisés à titre préventif : .....
- .....

**15. Prescrivez-vous des antibiotiques pour un but zootechnique en élevage avicole (pour l'engraissement par exemple) ?**

- Souvent [ ]
- Parfois [ ]
- Jamais [ ]

**16. Si la réponse est oui, quels sont les antibiotiques que vous utilisez le plus souvent ?**

.....

.....

**17. Brièvement, quelles sont les précautions que vous prenez avant d'entamer un traitement antibiotique pour éviter le problème d'antibiorésistance chez le consommateur des produits issus de volailles (œufs et viande blanche)**

.....

.....

.....

**MERCI POUR VOTRE COLLABORATION**

## **Annexe 02**

### **Matériel usuel de laboratoire**

- Anse de platine.
- Barreaux magnétiques.
- Bec bunsen.
- Béchers.
- Boîtes de Pétri.
- Ecouvillons.
- Erlenmeyers.
- Flacons stériles.
- Glacière.
- Lames.
- Lamelles.
- Pince.
- Pipettes pasteur.
- Tubes à essai.

### Annexe 03

#### **✚ Préparation du milieu Mac Conkey, EMB, Mueller Hinton, du bouillon sélénite et de l'eau peptonée tamponnée**

- La poudre déshydratée de chaque milieu est pesée grâce à une balance analytique.
- La poudre est suspendue dans de l'eau distillée.
- Le barreau magnétique est déposé dans le mélange.
- Le mélange est déposé sur une plaque chauffante agitatrice et est bouilli jusqu'à dissolution complète des ingrédients.
- Le milieu est ensuite stérilisé par autoclavage.

#### **✚ Préparation de la gélose SS, Hektoen, et du milieu urée-indole**

- La poudre déshydratée de chaque milieu est pesée grâce à une balance analytique.
- La poudre est suspendue dans de l'eau distillée stérile.
- Le barreau magnétique est déposé dans le mélange.
- Le mélange est déposé sur une plaque chauffante agitatrice et est bouilli jusqu'à dissolution complète des ingrédients.
  - Ces milieux ne doivent pas être autoclavés ou surchauffés (température n'excédant pas 50°C).

## **Annexe 04**

### **Examen à l'état frais**

- 1- Déposer une goutte d'eau physiologique sur la lame.
- 2- Flamber l'anse de platine.
- 3- Prélever une colonie avec l'anse de platine.
- 4- Déposer la colonie bactérienne dans la goutte d'eau stérile et l'étaler légèrement.
- 5- Déposer la lamelle sur la lame au niveau de la goutte.
- 6- Observer au microscope optique au grossissement (Gx40).

## **Annexe 05**

### **Coloration de Gram**

- 1- Effectuer un frottis fixé : sur une lame, déposer une goutte d'eau stérile. Ajouter une colonie isolée. Étaler et fixer à la chaleur.
- 2- Coloration par le violet de gentiane. Laisser agir de 30 secondes à 1 minute, puis rincer à l'eau.
- 3- Mordançage au lugol : Laisser agir de 30 secondes à 1 minute, puis rincer à l'eau déminéralisée.
- 4- Décoloration à l'alcool : Verser goutte à goutte l'alcool sur la lame inclinée obliquement, et surveiller la décoloration qui doit être rapide. Le filet doit être clair à la fin de la décoloration. Rincer abondamment avec de l'eau déminéralisée pour stopper la décoloration.
- 5- Recoloration à la fuchsine : Mettre de l'eau distillée sur la lame et quelques gouttes de fuchsine. Laisser agir de 30 secondes à 1 minute. Laver doucement à l'eau déminéralisée.
- 6- Séchez la lame à la chaleur.
- 7- Observer au microscope optique avec une goutte d'huile à immersion au grossissement ( $G \times 1000$ ).

## Annexe 06

**Antibiogramme**

- 1- Le milieu de culture utilisé pour l'antibiogramme est celui de Mueller-Hinton, il doit être coulé au préalable en boîtes de Petri sur une épaisseur de 4 mm.
- 2- L'inoculum doit être préparée dans de l'eau physiologique stérile à partir d'une culture jeune et pure.
- 3- La suspension doit être calibrée à 0,5 McFarland soit environ  $10^8$  bactéries par ml.
- 4- L'ensemencement doit se faire dans les 15 minutes qui suivent la préparation de l'inoculum. Il est réalisé par écouvillonnage sur toute la surface du milieu ( 3 passages à orientation décalée).
- 5- Déposer les disques d'antibiotique sur la surface de la gélose avec une pince stérile (maximum 6 disques par boîte de pétri).
- 6- Appliquer une légère pression avec la pince stérile pour assurer un contact complet du disque avec la gélose.
- 7- Incubation rapide dans les 15 minutes qui suivent le dépôt des disques pendant 24 heures à  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- 8- Mesurer les diamètres des zones d'inhibition complète, y compris le diamètre du disque. Mesurez les zones au millimètre entier le plus proche, à l'aide d'une règle.
- 9- Comparer le diamètre d'inhibition mesuré ( $\emptyset$  mesuré) et les diamètres critiques  $d(\text{CCsup})$  et  $D(\text{CCinf})$  selon les recommandations du CLSI et du CA-SFM.

$\emptyset$ mesuré $\geq D(\text{CCinf})$	Sensible (S)
$d(\text{CCsup}) \leq \emptyset$ mesuré $< D(\text{CCinf})$	Intermédiaire (I)
$\emptyset$ mesuré $< d(\text{CCsup})$	Résistant (R)

## Annexe 07

## Résultats

Echan- tillon	Colonies	Urée- indole	Observation microscopiq ue	Bactérie suspectée	Antibio- gramme
01	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = I ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : - .	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>Proteus</i>	AMC = I ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = I.
01	Mac Conkey : colonies rose mucoïdes ; EMB : colonies rose clair mucoïdes.	Urée : + ; Indole : - .	Bacille ; Gram - ; Immobile.	<i>Klebsiella</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = S ; E = R ;

					K = I ; KF = R ; S = S.
<b>02</b>	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = S ; AMP = S ; CTX = S ; NA = S ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = I.
	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
<b>03</b>	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : - .	Bacille Gram - Mobile	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = S ; AMP = R ; CTX = S ; NA = S ; CIP = I ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = I.

<b>04</b>	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = I ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = I.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : - ; Indole : -.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>Salmonella</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = S.
<b>05</b>	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = I ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = I.
<b>06</b>	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = I ; AMP = S ; CTX = S ;

	bleu-noir avec des reflets vert métallisé.				NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = R. KF = R ; S = S.
07	Mac Conkey : colonies rose vif EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = I ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = I.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : - ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>Salmonella</i>	AMC = R ; AMP = I ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = I.
08	Mac Conkey : colonies rose mucoïdes ; EMB : colonies rose clair mucoïdes.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Immobile.	<i>Klebsiella</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = I ; CIP = I ; C = S ;

					E = R ; K = I ; KF = R ; S = I.
<b>08</b>	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = I ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = S.
<b>09</b>	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = I ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = I ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = R.
<b>09</b>	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : - ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Salmonella</i></b>	AMC = S ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ;

					S = I.
<b>10</b>	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = S.
<b>10</b>	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : - .	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = S ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = I.
<b>11</b>	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = I ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
<b>11</b>	Hektoen : colonies noires ;	Urée : + ; Indole : - .	Bacille ; Gram - ;	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = S ; AMP = S ;

	Gélose SS : colonies noires.		Mobile.		CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = R.
12	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile ;	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = S ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = S.
12	Hektoen : colonies noires. Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>Proteus</i>	AMC = S ; AMP = I ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = I.
13	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = I ; AMP = R ; CTX = S ; NA = S ; CIP = S ;

	métallisé.				C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
13	Mac Conkey : colonies rose mucoïdes ; EMB : colonies rose clair mucoïdes.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Immobilé.	<b><i>Klebsiella</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = I ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = S ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = S.
	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = R ; CIP = R ; C = S ; E = R ; K = R ;

					KF = R ; S = I.
14	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = S ; AMP = S ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = I.
14	Mac Conkey : colonies rose mucoides ; EMB : colonies rose clair mucoides.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram – ; Immobile.	<b><i>Klebsiella</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = I ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = I.
15	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
15	Hektoen : colonies	Urée : + ;	Bacille ;	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = S ;

	noires ; Gélose SS : colonies noires.	Indole : -.	Gram - ; Mobile.		AMP = S ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = S.
16	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = R.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = S ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = I.
	Mac Conkey : colonies rose vif EMB : colonies bleu-noir avec des	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = S ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ;

	reflets vert métallisé				CIP = I ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = S.
17	Hektoen : colonies noires Gélose SS : colonies noires	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = S ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = S.
	Mac Conkey : colonies rose vif EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = I ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = I.
18	Hektoen : colonies noires Gélose SS : colonies noires	Urée : Indole :	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = S ; CTX = R ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ;

					K = S ; KF = R ; S = S.
19	Mac Conkey : colonies rose vif EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = R ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
	Hektoen : colonies noires Gélose SS : colonies noires	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>Proteus</i>	AMC = R ; AMP = S ; CTX = R ; NA = R ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = I ; S = I.
	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = S.

20	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = I ; AMP = R ; CTX = S ; NA = R ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = I ; S = I.
	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = R ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
21	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = R.
	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ;

	bleu-noir avec des reflets vert métallisé.				NA = R ; CIP = I ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
22	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = I.
23	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = R ; CIP = I ; C = I ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = R.
	Mac Conkey : colonies rose ; EMB : colonies rose.	Urée : - ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Enterobacter</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = S ;

					E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
23	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = R.
24	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = I ; CIP = I ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = R.
24	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : +.	Bacille ; Gram – ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ;

					S = R.
25	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>Proteus</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = R.
26	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = R.
	Hektoen : colonies noires ;	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ;	<i>Proteus</i>	AMC = R ; AMP = R ;

	Gélose SS : colonies noires.		Mobile.		CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = R ; E = R ; K = I ; KF = R ; S = R.
27	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R. AMP = R. CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = R ; KF = R ; S = S.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>Proteus</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = S.
	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<i>E.coli</i>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = I ; NA = S ; CIP = S ;

	métallisé.				C = S ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = R.
28	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = R.
	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = I ; NA = S ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = S.
29	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = S ;

					KF = R ; S = R.
30	Mac Conkey : colonies rose vif ; EMB : colonies bleu-noir avec des reflets vert métallisé.	Urée : - ; Indole : +.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>E.coli</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = S ; C = S ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = S.
	Hektoen : colonies noires ; Gélose SS : colonies noires.	Urée : + ; Indole : -.	Bacille ; Gram - ; Mobile.	<b><i>Proteus</i></b>	AMC = R ; AMP = R ; CTX = R ; NA = S ; CIP = R ; C = R ; E = R ; K = S ; KF = R ; S = R.

+ : réaction positive ; - : réaction négative ; S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistante

## Résumé

Les antibiotiques présentent des avantages évidents pour la santé et le bien-être de l'homme et des animaux, tout en présentant des risques évidents dus à l'augmentation des micro-organismes résistants aux antibiotiques. L'utilisation souvent inappropriée des antibiotiques intensifie le problème qui est déjà assez complexe de la résistance aux antibiotiques dans le monde entier. Le but de ce travail était d'enquêter auprès de vétérinaires praticiens dans la wilaya de Bouira afin d'obtenir un maximum d'informations sur l'usage des antibiotiques en élevage bovin, ovin, caprin et avicole ; ainsi que de suppléer cette dernière avec une étude portant sur l'isolement et l'antibiorésistance d'entérobactéries provenant de fientes de poulet de chair. Nos résultats ont démontré des failles dans la médecine vétérinaire ; nous avons constaté l'usage d'antibiotiques interdits à l'échelle internationale et des pratiques qui ne sont plus tolérées dans certains pays comme l'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance. Notre étude au laboratoire a révélé des similitudes entre les antibiotiques les plus utilisés selon les vétérinaires (quinolones (65%) et bêtalactamines (57%)) et les résistances obtenues au laboratoire à ces mêmes antibiotiques. Ce travail a permis de mettre en lumière l'une des potentielles causes de l'antibiorésistance : le manque d'habileté des vétérinaires dans l'utilisation des antibiotiques depuis le choix des molécules jusqu'au respect du délai d'attente.

**Mots clés :** antibiotique, antibiorésistance, animaux d'élevage, bovin, ovin, caprin, volaille, enquête, Enterobacteriaceae.

## Abstract

Antibiotics have clear benefits for human and animal health and welfare, but also clear risks due to the increase in antibiotic-resistant micro-organisms. The inappropriate use of antibiotics intensifies the already complex problem of antibiotic resistance worldwide. The aim of this work was to survey practising veterinarians in Bouira in order to obtain as much information as possible on the use of antibiotics in cattle, sheep, goat and poultry farming; and to complete the survey with a study on the isolation and resistance of enterobacteria from broiler faeces. Our results showed flaws in veterinary medicine; we noticed the use of internationally banned antibiotics and practices that are no longer tolerated in some countries, such as the use of antibiotics as growth promoters. Our laboratory study has shown similarities between the most commonly used antibiotics according to veterinarians (quinolones (65%) and beta-lactams (57%)) and the resistance obtained in the laboratory to these same antibiotics. This work highlighted one of the potential causes of antibiotic resistance: the lack of skill in the use of antibiotics by veterinarians, from the choice of molecules to the respect of the withdrawal period.

**Key words :** antibiotic, antibiotic resistance, livestock, cattle, sheep, goats, poultry, survey, Enterobacteriaceae.

## ملخص

للمضادات الحيوية فوائد واضحة على صحة الإنسان والحيوان ، ولكنها لديها أيضًا مخاطر واضحة بسبب زيادة الكائنات الدقيقة المقاومة للمضادات الحيوية. يؤدي الاستخدام غير الملائم للمضادات الحيوية إلى تفاقم المشكلة المعقدة بالفعل المتمثلة في مقاومة المضادات الحيوية في جميع أنحاء العالم. كان الهدف من هذا العمل هو مسح الأطباء البيطريين الممارسين في البويرة للحصول على أكبر قدر ممكن من المعلومات حول استخدام المضادات الحيوية في تربية الأبقار والأغنام والماعز والدواجن. واستكمال المسح بدراسة عزل ومقاومة البكتيريا المعوية من براز الدجاج. أظهرت نتائجنا وجود عيوب في الطب البيطري. لاحظنا استخدام المضادات الحيوية المحظورة دوليًا والممارسات التي لم تعد مقبولة في بعض البلدان ، مثل استخدام المضادات الحيوية كمحفزات للنمو. أظهرت دراستنا المختبرية أوجه التشابه بين المضادات الحيوية الأكثر استخدامًا وفقًا للأطباء البيطريين (الكينولونات (65%) وبيتا لاکتام(57%)) والمقاومة التي تم الحصول عليها في المختبر لنفس المضادات الحيوية. سلط هذا العمل الضوء على أحد الأسباب المحتملة لمقاومة المضادات الحيوية: قلة المهارة في استخدام المضادات الحيوية من قبل الأطباء البيطريين ، من اختيار الجزيئات إلى احترام فترة الانسحاب

**الكلمات المفتاحية :** المضادات الحيوية ، مقاومة المضادات الحيوية ، المواشي ، الأبقار ، الأغنام ، الماعز ، الدواجن ، المسح ، البكتيريا المعوية.