

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Saad Dahlab BLIDA I**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie et Physiologie Cellulaire**



**Mémoire de fin d'étude**  
Pour l'obtention du diplôme de master en science de la nature et de la vie  
**Option : Microbiologie**

Réalisé au laboratoire d'hygiène de blida

**Par**  
**M. BEN ALLAOUA Farhat et Mlle. BENZIADI Naziha**

Master domicilié au laboratoire de biotechnologies, environnement et santé, Blida

**Thème :**

**L'effet de la chaleur sur deux molécules d'antibiotiques les plus utilisées  
en élevage aviaire« Oxytetracycline chlorhydrate et Amoxicilline  
trihydratée »**

**Soutenu le 16 septembre 2018**

**Devant le jury composé de :**

Nom	grade	lieu	qualité
SAIDI, F	Prof	USD BLIDA	Présidente
MEKLAT, A	MCA	USD BLIDA	Examinatrice
MOHAMED SAID, R	MCB	USD BLIDA	Promoteur

**Année universitaire: 2017/2018**

---

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, louange à « Allah » qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long du travail et nous a inspiré les bons pas et les justes reflexes. Sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas abouti.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :

- Pr. SAIDI F, pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury.
- Dr. MEKLAT A, d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.

Nous tenons à remercier notre promoteur monsieur MOHAMED SAID R., pour son encadrement fructueux, sa générosité et son suivi au cours de notre stage.

Nous tenons à remercier MONSIEUR TAFABI D, pour sa disponibilité, son assistance et sa patience pour répondre à nos nombreuses questions.

Par la même volonté et la même chaleur, nous remercions toute l'équipe du laboratoire d'hygiène à Blida toute notre reconnaissance à eux pour l'expérience enrichissante et pleins d'intérêts qu'ils nous ont fait vivre durant la période du stage.

Un remerciement très sincère pour Mr OUSSADOU et Mme OUSSADOU qui ont été d'une aide précieuse pour l'obtention des souches qui ont servi à notre étude.

Un profond respect à tous nos professeurs qui nous ont enseigné durant notre cursus, à nos collègues et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

---

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*A mes chers parents*

*Qui ont cru en moi, qui m'ont toujours encouragé, soutenu et ont tout fait pour mon bien être, aucune expression ne peut leur traduire mon amour, mon profond respect et ma sincère gratitude.*

*A ma très chère sœur Nadya et mes chers frères Noureddine Yousef Aymen.*

*A la personne qui illumine ma vie et toute sa famille*

*Je remercie infiniment : monsieur TAFATI Djamel, FADLI Dahbia, SAOUD Hanane, Aissam pour leur aide et soutien, je leur suis très reconnaissante.*

*A mes chères amies : Yasmine Amina Amira Amel Feriel Saliha*

*A tout les membres des familles BENZIADI et ADDA grands et petits.*

*A mes enseignants de l'école primaire jusqu'à l'université; qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance*

*A tous ceux dont je n'ai pas cité le nom mais pour qui j'ai une pensée en ce moment*

*Naziha*

---

*Je dédie ce travail en signe de respect et d'amour à mes très chers parents qui ont partagés mes joies et mes peines, qui ont été toujours à mes cotés, et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Que Dieu les garde toujours en bonne santé.*

*A mes chères sœurs.*

*A tous mes ami(e)s sans exception qu'ils soient proche ou loin.*

*Farhat*

---

## *Résumé*

L'usage abusif des antibiotiques dans la production de volaille entraîne la présence de leurs résidus dans les tissus comestibles destinés à la consommation humaine, provoquant une menace pour la santé publique. L'objectif de notre étude vise à évaluer l'effet de la chaleur sur les molécules d'antibiotiques les plus utilisées en élevage de poulet « oxytétracycline chlorhydrate et amoxicilline trihydratée » par la méthode de diffusion sur agar.

Les résultats de l'étude de cet effet montrent que l'inhibition de l'oxytétracycline chlorhydrate diminue quand elle est chauffée au-delà de 60 °C pendant 50 min. Un chauffage à 100 °C pendant 40 minutes entraîne la réduction de l'effet inhibiteur de plus de 77%, tandis que l'inhibition de l'amoxicilline trihydratée augmente sous effet thermique jusqu'à 85 °C pendant 45 min, puis une diminution de l'activité inhibitrice de antibiotique à 100 °C pendant 40 min avec une réduction de moins 25%.

**Mots clés:** antibiotiques, amoxicilline trihydratée, chaleur, oxytétracycline chlorhydrate, poulet, résidus.

---

## *Abstract*

Frequent misuse of antibiotics in poultry production results in the presence of their residues in edible tissues, intended for human consumption, causing a threat to public health. The aim of our study is to evaluate the effect of heat on the antibiotic molecules most useful in chicken farming "oxytetracycline hydrochloride and amoxicillin trihydrate" by the agar diffusion method.

The results obtained show that the inhibition of oxytetracycline hydrochloride decreases when it is heated above 60 °C for 50 min. Heating at 100 °C for 40 min reduced the inhibitory effect by more than 77%, while inhibition of amoxicillin trihydrate increased by thermal effect to 85 °C for 45 min, followed by a decrease in inhibitory activity of antibiotic at 100 °C for 40 min with a reduction of less than 25%.

**Keywords:** antibiotics, amoxicillin trihydrate, chicken, heat, oxytetracycline hydrochloride, residues.

## ملخص

يؤدي الاستخدام المفرط للمضادات الحيوية في مزارع الدواجن إلى وجود بقاياها في الأنسجة الصالحة للاكل، مما يتسبب في تهديد الصحة العامة. الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير الحرارة على المضادات الحيوية الأكثر استخداماً في إنتاج لحم الدجاج « oxytétracycline chlorhydrate et amoxicilline trihydratée » بواسطة طريقة الانتشار الهلامي.

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن تثبيط oxytétracycline chlorhydrate يتناقص عند تسخينه فوق 60 درجة مئوية لمدة 50 دقيقة. التسخين عند 100 درجة مئوية لمدة 40 دقيقة يؤدي إلى الحد من هذا التأثير المثبط لأكثر من 77٪، في حين أن تثبيط amoxicilline trihydratée يزيد تحت التأثير الحراري يصل إلى 85 درجة مئوية لمدة 45 دقيقة، متبوعاً بانخفاض النشاط المثبط للمضاد الحيوي عند 100 درجة مئوية لمدة 40 دقيقة مع تقليل بنسبة 25٪.

الكلمات الدالة: الحرارة، الدجاج، المضادات الحيوية، بقايا، oxytétracycline chlorhydrate, amoxicilline trihydratée .

## ***Liste des tableaux***

<b>Tableau 1:</b> Principales familles d'antibiotiques, et leur spectre d'activité.....	5
<b>Tableau 2:</b> propriétés chimiques et structurelles de l'Oxytetracycline chlorhydrate.....	17
<b>Tableau 3:</b> propriétés chimiques et structurelles de l'Amoxicilline trihydratée.....	18
<b>Tableau 4:</b> températures et durées de chauffage des solutions HCL OTC et AMO TH.....	20
<b>Tableau 5 :</b> variations des diamètres des zones d'inhibition en fonction de la température et de la durée de l'exposition à la chaleur.....	25
<b>Tableau 6 :</b> variations des diamètres des zones d'inhibition en fonction de la température et de la durée de l'exposition à la chaleur.....	29

### **Annexes**

<b>Tableau 1:</b> Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour les souches utilisées selon la standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale 2011.....	Anx 1
--	-------



## ***Liste des figures***

<b>Figure 1</b> : acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques.....	10
<b>Figure2</b> : incubation de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en anaérobie.....	21
<b>Figure 3</b> : changement de couleur de la solution d'HCL OTC après traitement thermique...22	
<b>Figure 4</b> : zone d'inhibition des antibiotiques non traites « Témoins ».....	23
<b>Figure 5</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 45 °C pendant 55 minutes.....	23
<b>Figure 6</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 60 °C pendant 50 minutes.....	24
<b>Figure 7</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 85 °C pendant 45 minutes .....	24
<b>Figure8</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 100 °C pendant 40 minutes .....	24
<b>Figure 9</b> : changement de couleur de la solution d'AMO TH après traitement thermique.....	26
<b>Figure 10</b> : zone d'inhibition des antibiotiques non traites « Témoins ».....	26
<b>Figure 11</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 45 °C pendant 55 minutes.....	27
<b>Figure 12</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 60 °C pendant 50 minutes.....	27
<b>Figure 13</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 85 °C pendant 45 minutes.....	28
<b>Figure14</b> : zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 100 °C pendant 40 minutes.....	28

## **Annexes**

<b>Figure 1</b> : bain marie.....	Anx 2
<b>Figure 2</b> : agitateur.....	Anx 3
<b>Figure 3</b> : disque vierge d'antibiotique.....	Anx 4
<b>Figure 4</b> : étuve .....	Anx 5
<b>Figure 5</b> : balance électronique.....	Anx 6
<b>Figure 6</b> : Oxykel 80%.....	Anx7
<b>Figure 7</b> : Amoxykel 70 %.....	Anx8



# *Introduction*

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Partie bibliographique.....</b>	<b>3</b>
<b>I.les antibiotiques et leur utilisation.....</b>	<b>3</b>
I.1.Découvert des antibiotiques .....	3
I.2. Définition d’un antibiotique.....	4
I.3. Mode d’action des antibiotiques.....	4
I.4. Spectre d’activité d’un antibiotique.....	4
I.5. Classification des antibiotiques.....	4
I.6. Pharmacocinétique des antibiotiques.....	6
I.7. Usages des antibiotiques en élevage avicole.....	7
I.8-Molécules d’antibiotiques utilisés en aviculture.....	8
<b>II. Resistances aux antibiotiques.....</b>	<b>8</b>
II.1. Définition de la résistance aux antibiotiques .....	8
II.2. Historique.....	8
II .3.Support génétique de la résistance.....	9
II .3.1.La résistance naturelle ou intrinsèque.....	9
II .3.2.La résistance acquise.....	9
II.3.2.1.Résistance par mutation chromosomique (évolution verticale).....	10
II.3.2.2.Acquisition de gène de résistance (évolution horizontale).....	10
II .4.Mécanismes biochimiques de résistance bactérienne aux antibiotiques.....	10
II.5.La Résistance aux antibiotiques en élevage avicole.....	11
<b>III: La sensibilité aux antibiotiques.....</b>	<b>12</b>
<b>III .1.Coques à gram positif.....</b>	<b>12</b>
• <i>Staphylococcus aureus</i> .....	12
• <i>Streptococcus pneumonie</i> .....	13
• <i>Enterococcus faecalis</i> .....	14
<b>III.2.Bacille a gram négatif.....</b>	<b>15</b>
• <i>Escherichia coli</i> .....	15
<b>Matériel et méthode.....</b>	<b>16</b>
<b>I. Le choix de la molécule d’antibiotique.....</b>	<b>16</b>

1. oxytétracycline chlorhydrate.....	16
2. amoxicilline trihydratée.....	17
<b>II.. Matériel et méthodes.....</b>	<b>19</b>
Etude de la stabilité de la molécule d'HCL OTC et AMO TH après traitement thermique par la méthode de diffusion sur Agar.....	19
<b>Résultats.....</b>	<b>22</b>
<b>Discussion des résultats.....</b>	<b>30</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

Un changement de couleurs graduel a été noté en augmentant la température de chauffage de la solution de l'Oxytétracycline chlorhydrate et Amoxicilline trihydratée (de 45 °C à 100 °C pendant des durées décroissantes allant de 55 à 40 minutes). Ce changement indique probablement la dégradation de la molécule d'antibiotique ce qui est effectivement avancé par (**Kuhne et al., 2001; Mohamed said, 2015; Slama, 2015**)

L'étude de la cinétique thermique et de l'activité inhibitrice des deux molécules d'antibiotiques (OTC, AMO) ont montré une diminution croissante de cette activité inhibitrice (7 mm à 100 °C pour SP) sous effet thermique avec une réduction de 77% et paradoxalement effet inhibiteur reprend au delà de 60 °C (SA et E.Coli). au vu des résultats (tableaux 3, 4 et les zones inhibitions) l'AMO TH est thermostable a des températures élevées par contre OTC HCL est thermo-dégradable. Cependant il faut noter que la destruction de la molécule d'antibiotique dépend de plusieurs facteurs, à savoir : le pH, la température, la durée de chauffage, la nature et le taux d'antibiotiques (**Lederer, 1986**)

**Kuhne et al (2001)**, trouvent que l'effet de la tétracycline (TTC) peut s'accroître après un traitement thermique à 100 °C, et c'est dû à l'apparition d'un produit de dégradation (l'anhydro-TTC) qui est plus toxique que la molécule mère, mais qui se dégradent aussi en des composés inactifs (l'épianhydro-TTC) quand la température est au-delà de 120 °C. Ceci a été remarqué au cours de cette étude, quand l'HCL OTC a été chauffé à 60 °C; son effet inhibiteur s'est augmenté, puis diminuer à 85 °C. (**Kuhne et al., 2001; Slama, 2015**)

Les résultats de **VanHue et al (2015)** suggèrent que les effets toxiques du traitement des produits de dégradation d'OTC pourraient endommager les tissus hépatiques et rénaux des rats et entraîner une dégénérescence et une nécrose des hépatocytes.

**Hassani et al (2008)** affirment qu'un chauffage à plus de 100 °C pendant des durées assez longues (30 à 40 minutes) diminue la concentration initiale mais avec des pourcentages négligeables ( $\geq 2$  %), et suggèrent que les traitements à hautes températures (UHT) sont plus efficaces que les procédures de la cuisson ménagère pour éliminer le risque présenté par les résidus d'antibiotiques dans la viande. En revanche, **Hsieh et al (2011)** ont trouvé qu'un chauffage à la même température pendant 35 minutes réduit 60,5% de l'effet inhibiteur de la molécule d'OTC. Le pourcentage trouvé dans notre travail est très comparable à celui de **Hsieh et al (2011), Slama (2015) et Ezenduka et al (2018)** avec plus de 70% de la concentration initiale détruite après un chauffage à 100 °C pendant 40 minutes.

Selon **Abou-raya et al (2013)**, les résidus d'OTC sont thermiquement instables et une cuisson convenable de la viande (à plus de 140 °C pendant 20 minutes) peut écarter le danger des résidus pour le consommateur.

Les résultats de cette étude concordent avec ceux de **Van Egmond et al (2000)**, **Abou-raya et al (2013)**, **Nguyen et al (2014)**, **Hsieh et al (2011)**, **Mohamed Said (2015)**, **Slama (2015)** confirment que l'HCL OTC subit une dégradation importante mais pas totale lorsqu'il est chauffé, alors que le résultat de **Ibrahim et Moats (1994)**, la cuisson pendant plus de 30 minutes à 100 °C dégrade les résidus d'OTC totalement.

Selon **Ezenduka et al (2018)** la réduction significative de la concentration d'OTC par cuisson indique que les consommateurs peuvent ne pas être exposés aux effets des résidus contenus dans la viande, mais que la concentration de résidus est très faible. Par conséquent, le suivi systématique des résidus de médicaments dans les fermes et les abattoirs est toujours préconisé.

D'après les travaux obtenus par **Svahn et Björklund (2015)** effectués sur 5 cinq antibiotiques : amoxicilline, pénicilline v, pénicilline G, cefadroxil, cefuroxime, montrent un degré élevé de stabilité avec une dégradation maximal de moins de 30% à 250 °C, notamment l'activité antimicrobienne diminue au-delà de 85 °C.

**Fubara et Nutari (1998)**, les bétalactamines sont thermostables à l'intervalle de 45 °C jusqu'à 75 °C confirmé à partir d'une étude effectuée sur la cefepime dans des solutions aqueuses à des températures modérées.

Nos résultats obtenus s'accordent avec les résultats obtenus par **svahn et Björklund (2015)**, **Fubara et Nutari (1998)** et **rose et al (1997)** mais pas totalement avec une destruction moins de 25% à 100 °C.

Au vu des résultats de l'étude de la stabilité des deux molécules d'antibiotique après traitement thermique par la méthode de diffusion sur Agar, il est à noter que la chaleur agit sur les deux molécules d'antibiotiques à des niveaux de température positivement au début pour *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Escherichia coli* ensuite négativement au fur et à mesure que la température augmente. En effet la température agit positivement sur l'effet inhibiteur correspondant à une température convenable au développement des germes. Ensuite l'effet inhibiteur diminue quand la température augmente, et à 100 °C amoxicilline montre un haut degré de stabilité mais l'effet est largement réduit à cause de la destruction de la molécule de l'OTC en éléments apparemment plus toxiques; mais le devenir de la molécule et les effets de sa transformation doivent faire l'objet d'une étude plus approfondie afin d'apporter des éléments de réponses à beaucoup de questions.

## Discussion des résultats



## *Matériel et méthodes*

L'objectif de ce travail est l'étude de l'effet de la chaleur sur la stabilité de deux molécules d'antibiotiques (Oxytétracycline Chlorhydrate et Amoxicilline Trihydratée) les plus utilisées en aviculture. Ces molécules actives sur des souches sensibles sont chauffées à des températures variant entre 40 °C à 100 °C à des durées déterminées.

Les analyses ont été effectuées au service de microbiologie au laboratoire d'hygiène de Blida sur une période de 2 mois.

### 1. Le choix de la molécule d'antibiotique :

Dans notre étude, on a utilisée deux antibiotiques les plus utilisés en élevage aviaire dans les terrains algériens sous forme de poudre :

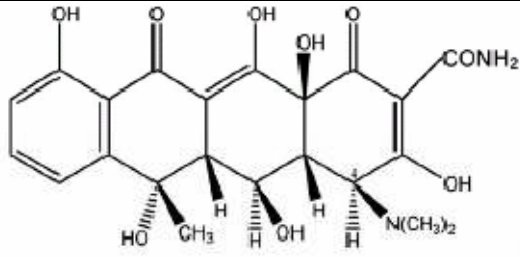
#### ❖ Oxytétracycline Chlorhydrate (Oxykel 80)

couramment utilise en élevage de volaille pour le traitement et la prévention en milieu infecté des septicémies, des infections respiratoires et des infections digestives dues à des germes sensibles a l'oxytétracycline, et aussi pour promouvoir la croissance. Cependant, l'utilisation de ce composé peut entraîner la présence de résidus dans les produits alimentaires d'origine animale, en particulier si les délais d'attente ne sont pas respectées. Ces résidus peuvent constituer une menace pour la santé des consommateurs, selon le type de nourriture et de la quantité de résidus. La LMR de l'oxytétracycline (OTC) est de 100 µg/kg pour le muscle de poulet (**Règlement UE 37/2010**). La concentration des résidus qui dépasse le niveau autorisé peut présenter une préoccupation toxicologique et causer des problèmes de santé humaine qui peuvent comprendre des troubles gastro-intestinaux, un risque tératogène pour le fœtus, des réactions allergiques et le développement de pathogènes résistants pour les humains et les animaux (**Shahid et al., 2007**)

L'oxytétracycline qui nous a été fourni est une poudre cristalline jaune (jaune d'or) crémeuse très hygroscopique, sans odeur. Sous sa forme de base (non ionisée), elle est peu soluble dans l'eau, en revanche elle est soluble dans les solvants organiques (huiles, propylène glycol). La présence de plusieurs systèmes de double liaisons conjuguées (cycle A aromatique, enchaînement de B- dicétophénolique) explique leur absorption dans l'UV (**Puyt, 2006**)

L'oxytétracycline est un antibiotique à large spectre bactériostatique appartient à la famille des tétracyclines. Cet antibiotique est produit par certaines souches de *Streptomyces rimosus*. Les caractéristiques de la molécule sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 2: propriétés chimiques et structurales de l'HCL OTC (PubChem NCBI)

<b>Structure</b>	
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>9</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	496.8949 g / mol
<b>Puissance</b>	1011,58 µg.mg-1
<b>Solubilité</b>	hydrosoluble, basique (pKa = 9.1)
<b>Délai d'attente</b>	Viande et abats : 7 jours (voie orale) 14 jours (injection), 14 jours (prémélanges) Œufs : nul (voie orale)
<b>Posologie</b>	Volailles : 20 mg d'OTC par kg de poids vif par jour pendant 3 à 5 jours dans l'eau de boisson, soit environ 2g de poudre pour solution buvable par litre d'eau de boisson
<b>Durée de conservation</b>	3 ans bien refermer le conditionnement après première utilisation
<b>Précautions particulière de conservation</b>	Ne pas conserver a une température supérieure à 25 °C
<b>Aspect</b>	Poudre cristalline de couleur jaune claire

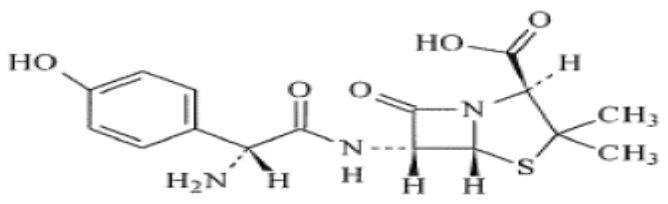
#### ❖ Amoxicilline Trihydratée (Amoxykel 70)

Une aminopénicilline semi-synthétique bactéricide a large spectre, est proposée comme l'antibiotique de premier choix en médecine aviaire, sous forme trihydratée de 700 mg/g, utilisée pour le traitement des infections causées par le microorganisme tel que les infections gastro-intestinales, respiratoires uro-génitales et cutanées chez le poulet de chair. Ce dernier n'est pas administré aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation.

La LMR de l'amoxicilline (AMO) est de 50 µg/kg pour le muscle de poulet (**Règlement UE 37/2010**). La présence de résidus de la pénicilline chez le poulet peut provoquer une réaction anaphylactique sévère chez le consommateur (**Kabir et al., 2004**)

Amoxicilline trihydratée poudre de couleur blanche à blanc cassé, Les caractéristiques de la molécule sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau 3: propriétés chimiques et structurales de l'AMO TH (PubChem NCBI)**

	
<b>Formule moléculaire</b>	C16H19N3O5
<b>Poids moléculaire</b>	365,404 g /mol
<b>Température de fusion</b>	194 °C
<b>Solubilité</b>	Hydrosoluble. Acide (pKa = 2,67) Forme hydrosoluble : sels de sodium
<b>Délai d'attente</b>	Viande et abats : 2 jours ( <i>per os</i> ) pour 10 mg/Kg/j. Interdit chez les pondeuses
<b>Posologie</b>	Porcs : 15 à 30mg d'Amoxykel 70 poudre par Kg poids vif Par jour pendant 4 à 5 jours. Poules : 20mg d'Amoxykel 70poudre Kg poids vif Par jour pendant 5 jours.
<b>Durée de conservation</b>	Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionne pour la vente: 2 ans. Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 28 jours.
<b>Précautions particulière de conservation</b>	A conserver a une température ne dépassant pas 25 °C. Protéger de la lumière. A conserver dans un endroit sec.
<b>Aspect</b>	Poudre blanche

## 2. Matériel et méthode :

### 2.1. Principe :

Des disques de papier filtre (6 mm) contenant une quantité d'antibiotique sont soumis à différents températures (45, 60, 85 et 100 °C) pendant des durées bien définies (55, 50, 45 et 40 min), puis sont placées sur un milieu solide ensemencé par des souches sensibles à cet antibiotique. Après incubation pendant 24h à 37 °C, on détermine la zone d'inhibition qui entoure le disque afin de mesurer la pouvoir d'inhibition vis-à-vis de la souche utilisée.

Dans cette expérience on vise à étudier l'effet de la chaleur sur l'activité inhibitrice de la molécule d'antibiotique, qui en principe va se traduire par la variation des diamètres de la zone d'inhibition.

### 2.2. Matériel utilisé :

#### 2.2.1 : Matériel biologique :

Des souches sensibles à oxytetracycline chlorhydrate et amoxicilline trihydratée :

-*Escherichia coli* (ATCC 25922)

-*Entérocooccus faecalis* (ATCC 2035)

-*Staphylococcus aureus* (ATCC 6538)

Ces 3 souches citées sont fournies par le laboratoire d'hygiène de blida.

-*Streptococcus pneumonie* (ATCC 49619) fourni par l'hôpital de Bir traria d'Alger.

#### 2.2.2 : Matériel non biologique :

Le matériel non biologique est représenté par les instruments, les appareillages, les milieux de cultures et les disques d'antibiotiques utilisés.

### 2.3. Méthode :

#### 2.3.1. Chauffage de HCL OTC et AMO TH :

D'abord il faut peser la quantité d'antibiotique en poudre a utilisé à l'aide d'une balance de précision: Pour l'amoxicilline on utilise 1g pour 500 ml et pour l'oxytetracycline on utilise 0,7g pour 500 ml. Puis on verse un volume de 50 ml de chaque antibiotique dans 5 tubes à essai.

Ensuite on met chaque tube dans un Bain Marie préchauffé à une température bien déterminé.

La température(les températures de cuisson) et la durée sont indiquées dans le tableau suivant :

**Tableau 4** : températures et durées de chauffage des solutions HCL OTC et AMO TH

Tube	Température de chauffage (°C)	La durée (min)
Témoin	Aucun	Aucun
2	45	55
3	60	50
4	85	45
5	100	40

### 2.3.2 Diffusion sur Agar (European Pharmacopoeia Commission, 2005) :

- On fond le MH dans l'eau bouillante, On l'écoule dans les boites de pétri, On laisse la gélose se solidifié.
- Pour gélose au sang frais : addition du deux tube de sang humain dans la gélose Muller Hinton en surfusion. On l'écoule dans les boites de pétri, On laisse la gélose se solidifié.
- On ensemence le milieu par la suspension à étudier par écouvillonnage.
- On laisse sécher pendant 5 min.
- On imprègne le disque d'antibiotique (6 mm) dans la solution d'antibiotique chauffée (10 UI) dans une température bien déterminée a une durée précise.
- On dépose le disque dans le milieu de la boite.
- On incube la boite pendant 24 heures à 37 °C.

#### Remarque :

- Pour la souche *Streptococcus pneumoniae* on utilise la gélose au sang frais (souche exigeante), et on l'incube en anaérobiose à l'aide d'une jarre.

- Pour chaque expérience on a fait deux répétitions pour confirmer nos résultats.



**Figure 2:** incubation de *Streptococcus pneumoniae* en anaérobie

En Algérie, comme dans la plupart des pays en voie de développement, le grand souci depuis l'indépendance est d'essayer comment couvrir les besoins alimentaires de la population, surtout en matière protéique d'origine animale, cependant l'élevage classique (ovins et bovins) n'a pas pu couvrir ces besoins à cause de différentes contraintes, à savoir ; l'insuffisance des fourrages, la technicité et la longueur de cycle biologique.

Au lendemain de l'indépendance, la production avicole dans sa quasi-totalité se reposait essentiellement sur l'élevage familial et quelques exploitations et unités de petite envergure. En Algérie, la filière avicole a connu, depuis les années 1980, un développement notable. La croissance démographique et le changement des habitudes alimentaires qui ont accompagné l'urbanisation de la société Algérienne sont les principaux déterminants de ce développement. Cet essor de la filière avicole a contribué à la création d'emplois et à la réduction du déficit en protéines animales (**Kirouani, 2015**)

Comme tout être vivant, les animaux sont sujets à des maladies qu'il est nécessaire de prévenir ou de traiter. La maîtrise de la santé animale garantit non seulement les performances économiques d'un troupeau, mais aussi le bien-être des animaux. Seuls des animaux en bonne santé peuvent être abattus afin que les viandes mises sur le marché ne présentent aucun risque pour la santé du consommateur. Pour ces raisons, des médicaments vétérinaires sont administrés si nécessaire aux animaux d'élevage, c'est en particulier le cas des antibiotiques, (**Chardon et Brugère, 2014**)

Outre le coût financier des antibiotiques, la réduction de leur utilisation a pour but de prévenir la perte d'efficacité de ces traitements par l'apparition d'antibio-résistances. L'utilisation trop fréquente d'antibiotiques va sélectionner les souches de bactéries résistantes. Toutes les autres souches ayant disparu, ces souches, que les antibiotiques ne peuvent tuer, auront toute la place pour proliférer. Il sera alors très compliqué de lutter contre elles. Les éleveurs sont les premières victimes quand une souche de bactéries résistantes aux antibiotiques se développe dans leur troupeau (**Julie, 2018**)

Et d'un autre côté, d'après **Mensah et al (2014)**, La présence des résidus d'antibiotiques dans la viande et denrées alimentaires à cause de non-respect des délai d'attente après l'administration de médicaments , non consultation vétérinaire avant l'utilisation d'antibiotiques , et l'absence de la formation préalable en production animale a pour conséquence ,un risque accru de sélections bactériennes résistantes aux antibiotiques pouvant occasionner des infections graves chez l'homme .



La présente étude s'articule sur deux parties:

- La première partie est un bref récapitulatif des principales données bibliographiques relatives au thème abordé «Effet de la chaleur sur deux molécules d'antibiotiques les plus utilisés en élevage avicole ».

-La deuxième partie est expérimentale qui a pour objet :

- L'évaluation de l'effet de la chaleur sur la molécule d'antibiotique : oxytétracycline chlorhydrate amoxicilline trihydratée à des températures croissantes 45 °C, 60 °C, 85 °C et 100 °C.
- Tester ces molécules chauffées a différents températures sur des souches sensibles (*E.Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Entérocooccus faecalis* et *Streptococcus pneumonie*).

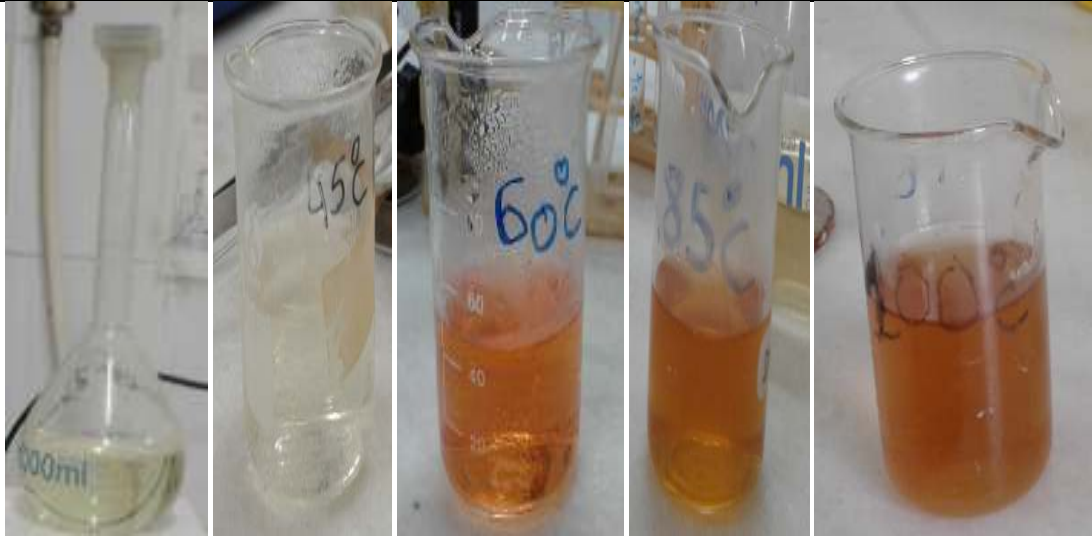
## *Résultats*

## I. Résultats de l'étude de l'effet thermique sur les deux molécules d'antibiotique par la méthode de diffusion sur Agar

### I.1-Oxytétracycline chlorhydrate (HCL OTC)

#### I.1.1 Changement du couleur de la solution d'HCL OTC

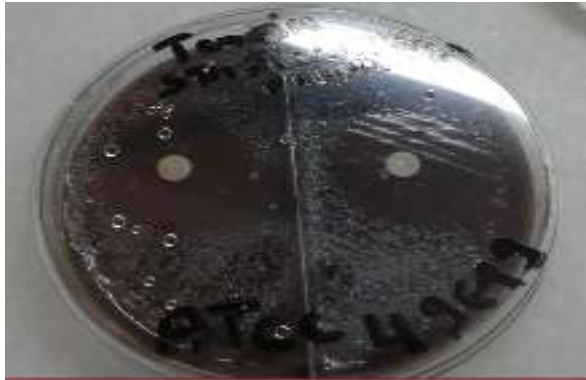
	Témoin	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4
T (°C)	—	45	60	85	100
Durée (min)	—	55	50	45	40



**Figure 3:** changement de couleur de la solution d'HCL OTC après traitement thermique

Dans la figure 3 le changement progressif de couleur du jaune pâle au saumon (rouge-orangé) en augmentant la température et en diminuant la durée de chauffage, décrit l'impact de la chaleur sur la molécule objet d'étude, cependant la dégradation de l'antibiotique dépend aussi du pH, durée de chauffage, nature et le taux d'antibiotique.

I.1.2. Mesures des diamètres des zones d'inhibition après incubation

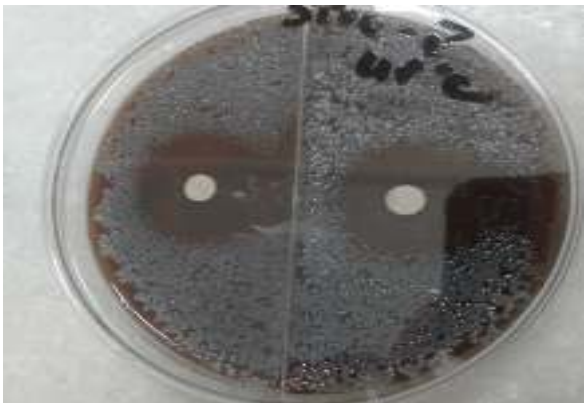


Ø = 30,5 mm



Ø = 34,5 mm

Figure 4: zone d'inhibition des antibiotiques non traites « Témoins »



Ø = 26 mm

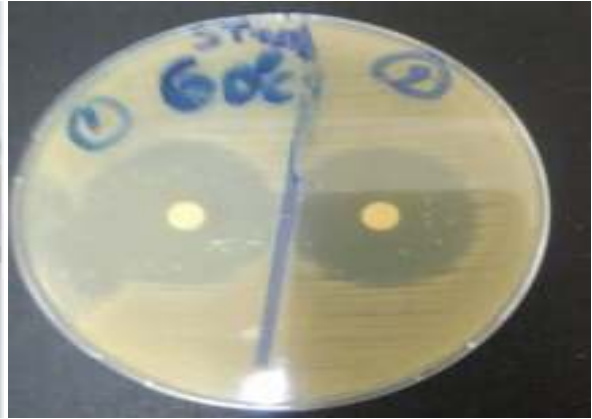


Ø = 29 mm

Figure 5: zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 45 °C pendant 55 minutes



Ø = 24 mm



Ø = 34 mm

**Figure 6:** zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 60 °C pendant 50 minutes



Ø = 11 mm



Ø = 27 mm

**Figure 7:** zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 85 °C pendant 45 minutes



Ø = 7 mm



Ø = 6 mm

**Figure 8:** zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 100 °C pendant 40 minutes

Les pourcentages de variation des diamètres sont indiqués dans le tableau.

**Tableau 5:** variations des diamètres des zones d’inhibition en fonction de la température et de la durée de l’exposition à la chaleur

	Témoin	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4
T (°C)	—	45	60	85	100
Durée (min)	—	55	50	45	40
Ø (mm) SP	30,5	26	24	11	7
Variation (%)	—	<b>-14,76</b>	<b>-21,32</b>	<b>-63,94</b>	<b>-77,05</b>
Ø (mm) SA	34,5	29	34	27	6
<b>Variation (%)</b>	—	<b>-15,95</b>	<b>-1,45</b>	<b>-21,74</b>	<b>-82,61</b>

Les zones d'inhibition dont le diamètre est au moins égale à 2 mm sont considérées comme positives (AFNOR, 2011)

Les diamètres des zones d’inhibition obtenues évoluent de manière inversement proportionnelle à la température, à savoir : plus la température d’exposition augmente (tableau 5), plus le diamètre de la zone d’inhibition diminue. Par conséquent, nous pouvons dire que l’activité inhibitrice de la molécule diminue sous l’effet thermique croissant. Contrairement chez *Staphylococcus aureus* la zone d’inhibition augmente puis diminue à 45 °C.

A la suite des résultats du tableau 5 et les zones d’inhibitions illustrées dans les figures 4, 5, 6, 7 et 8 il est facile de constater que l’HCL OTC est thermo-dégradable (subit une dégradation importante) et un traitement à 85 °C pour *Streptococcus pneumoniae* et un traitement au-delà de 85 °C pour *Staphylococcus aureus* pendant des durées qui dépassent 40 minutes est suffisant pour détruire plus que la moitié de sa quantité initiale.

## I.2. Amoxicilline trihydratée (AMO TH)

### I.2.1. Changement du couleur de la solution d'amoxicilline

	Témoin	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4
T (°C)	—	45	60	85	100
Durée (min)	—	55	50	45	40



**Figure 9:** changement de couleur de la solution d'AMO TH après traitement thermique

Dans la figure 9 le changement progressif de couleur du blanche (blanc-cassé) au jaune.

### I.2.2. Mesures des diamètres des zones d'inhibition après incubation



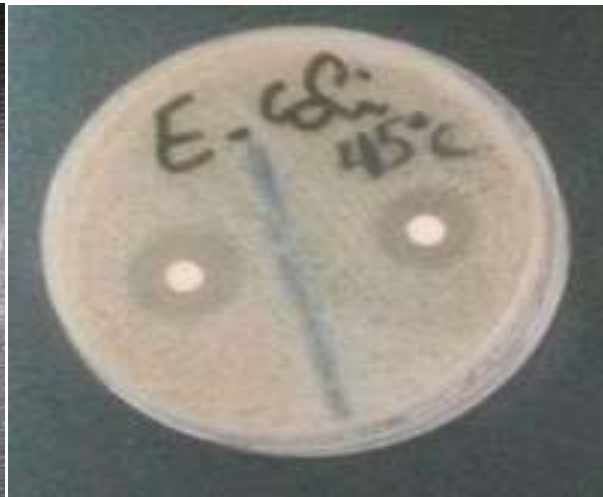
$\varnothing = 26 \text{ mm}$

$\varnothing = 22 \text{ mm}$

**Figure 10:** zone d'inhibition des antibiotiques non traites « Témoin »



Ø = 29 mm



Ø = 20 mm

Figure 11: zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 45 °C pendant 55 minutes.



Ø = 30 mm



Ø = 25 mm

Figure 12: zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 60 °C pendant 50 minutes.





Ø = 33 mm

Ø = 24 mm

Figure 13: zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 85 °C pendant 45 minutes.



Ø = 20 mm

Ø = 21 mm

Figure 14: zone d'inhibition des antibiotiques exposés à 100 °C pendant 40 minutes.

Les pourcentages de variation des diamètres sont indiqués dans le tableau.

**Tableau 6:** variations des diamètres des zones d'inhibition en fonction de la température et de la durée de l'exposition à la chaleur pour AMO TH.

	Témoin	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4
T (°C)	—	45	60	85	100
Durée (min)	—	55	50	45	40
Ø (mm) <i>Enterococcus faecalis</i>	26	29	30	33	20
Variation (%)	—	<b>+11,53</b>	<b>+15,38</b>	<b>+26,92</b>	<b>-23,08</b>
Ø (mm) <i>E coli</i>	22	20	25	24	21
Variation(%)	—	<b>-9,1</b>	<b>+13,63</b>	<b>+9,09</b>	<b>-4,55</b>

*Entérocooccus faecalis* la zone d'inhibition de la solution du témoin donne un diamètre de 26 mm. Le chauffage de l'amoxicilline à 45 °C 60 °C et 85 °C pendant 45 min 50 min et 55 min donne des diamètres plus grands que le diamètre de la solution témoin, ce qui indique qu'une augmentation de la température peut maximiser l'effet inhibiteur de cet antibiotique. Par contre le chauffage à 100 °C pendant 40 min a permis de réduire le diamètre, en conséquence l'effet inhibiteur, de plus 20%.

Pour *E. Coli* la quantité d'antibiotique soumise à l'effet thermique diminue à 45 °C puis augment à 60 °C, au-delà de 85 °C la zone d'inhibition diminue progressivement.

L'utilisation des antibiotiques dans la médecine vétérinaire a deux objectifs : soit l'utilisation thérapeutique visant l'éradication des infections qui peuvent toucher le cheptel, ou préventif dans le but de lutter contre des maladies de manière préventive, ou encore comme facteur de croissance pour améliorer la production et la productivité. D'un autre côté l'utilisation des antibiotiques peut provoquer un risque de sélection des bactéries résistantes et peuvent être la cause de la transmission de certaines maladies à l'homme à travers les aliments.

Notre étude qui a porté sur l'effet de la chaleur sur les molécules d'antibiotiques les plus utilisées en élevage aviaire a montré que la molécule HCL OTC est thermo-dégradable, c'est-à-dire plus la température augmente plus le diamètre d'inhibition diminue, donc l'activité inhibitrice de l'antibiotique baisse sous l'effet thermique. En effet un chauffage à 85 °C pendant 45 min suffit pour détruire la moitié de sa quantité initiale. Par ailleurs le chauffage de cet antibiotique à des températures croissantes et des durées décroissantes montre un changement de couleurs de la solution d'antibiotique ce qui suggère un changement de configuration de la molécule ou dégradation de cette dernière en produits inconnus peut être plus toxiques.

L'amoxicilline est considérée comme une substance thermostable à des températures moins élevées, et son activité antimicrobienne diminue à des températures plus élevées.

Au vu des résultats de l'étude de l'effet de la chaleur sur les deux molécules d'antibiotiques il est à noter que la chaleur agit sur les deux molécules d'antibiotiques à des niveaux de température positivement au début pour *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Escherichia coli* ensuite négativement au fur et à mesure que la température augmente.

Enfin, on peut constater que la température et la durée de cuisson peut agir sur l'effet antimicrobien d'un antibiotique : destruction de l'antibiotique à des températures plus développées mais le devenir de la molécule et les effets de sa transformation doivent faire l'objet d'une étude plus approfondie afin d'apporter des éléments de réponses à beaucoup de questions.

Nous aurions souhaité de compléter notre travail par une étude de la cinétique de la température et une étude quantitative, plus sensible pour déterminer les concentrations des résidus d'antibiotiques présent dans les viandes analysés, car les risques sont tributaires de ces teneurs.

Vu les résultats obtenus dans notre étude et les conséquences néfastes sur la santé humaine, il semblerait que cela suscite un certain nombre de recommandations qui s'adressent aux pouvoirs publics, aux vétérinaires, aux éleveurs et aux consommateurs.

### **Les pouvoirs publics doivent**

- ✓ Exercer leur rôle régalien en réglementant la qualité et la sécurité sanitaire des denrées alimentaires d'origine animale en veillant à l'application des recommandations dans le cadre de l'harmonisation de la législation de la pharmacie vétérinaire.
- ✓ La mise en pratique des normes en matière de résidus par des structures qualifiées.
- ✓ Réglementer les conditions d'utilisation des antibiotiques comme en Europe où celle-ci n'est autorisée que sous certaines conditions pour les animaux destinés à la consommation.
- ✓ Mettre en place un programme national de contrôle permanent de la qualité des viandes locales et importées.

### **Les éleveurs doivent**

- ✓ être sensibilisés sur les dangers que présentent les résidus d'antibiotiques.
- ✓ Respecter les délais d'attente prescrits et tenir des fiches d'abattage facilitant le contrôle.
- ✓ Il faut respecter la limite maximale des résidus(LMR) pour chaque substance administrées afin d'éviter des complications qui peuvent être mortelle dans certains cas.

### **Les vétérinaires, prescripteurs des médicaments**

- ✓ Il convient d'imposer à leur direction une plus grande rigueur à la prescription des médicaments et en sensibilisant à la base les éleveurs sur les règles à respecter pour une utilisation raisonnée des antibiotiques.

### **Les consommateurs**

- ✓ doivent être informés et refuser les pratiques susceptibles de nuire à leur santé.

## *Conclusion*

## A

- Abou-rya, S., Shalaby, A., Salama, N., Emam, W., Mehaya, F. (2013).** Effect of Ordinary Cooking Procedures on Tetracycline Residues in Chicken Meat, *Journal of Food and Drug Analysis*, 21(1): 80-86.
- AFNOR. (2011).** Rapport de synthèse de l'étude de validation du Premi® Test (r-biopharm): test de détection des résidus d'antibiotiques dans le muscle.
- Aggoune, N., Chabani, A., Tiouit, D., Naim, M., Rahal, K. (2008).** Premier cas d'Enterococcus faecalis résistant à la vancomycine en Algérie. *Med Mal Infect* 38(10) :557-558.
- Alioua, M. A. (2015).** Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline. THESE de Doctorat: microbiologie. ANNABA: UNIVERSITE BADJI MOKHTAR, 223p
- Anderson, E. S. (1968).** Drug resistance in Salmonella Typhimurium and its implications. *Br Med J.* 3(5614): 333–339.
- Atale, A. (2007).** La baisse des résistances aux antibiotiques dans les crèches dijonnaises : l'effet conjugué de ces médicaments et le respect du calendrier vaccinal. Thèse de doctorat ; 100p

## B

- Baraduc, R., Darfeuille-Michaud, A., Forestier, C., Jallat, C., Joly, B., Livrelly, D. (2000).** Escherichia coli et autres Escherichia, Shigella. In : Précis de bactériologie clinique. Editions ESKA: 1115-1126.
- Biance, V. É., Soulliéa, B., et Koecka, J. L. (2015)** Les tests de diagnostic rapide et pathologies à pneumocoque et Legionella. *Revue Francophone des Laboratoires.* Elsevier Masson, 2015(474): 77-82.
- Boukhatem, N., Ferhat, M., Hadj-Mouhamed, R., Lalaoui, N. (2015).** Prevalence and antibiotic resistance of Staphylococci isolated from Kolea hospital (Algeria). *Journal of Fundamental and applied Sciences*, 7(2): 260-270.
- Bourguignon, A. (2006).** Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique et techniques de simulations appliquées à l'évaluation de stratégies thérapeutiques en infectiologie, diplôme de doctorat : .Lyon : université de Claude Bernard Lyon ,126p.

**-Buckingham, S. C., McDougal, L. K., Cathey, L. D., Comeaux, K., Craig, A. S., Fridkin, S. K., et al. (2004).** Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*, 23(7):619–24.

## C

**-Carattoli, A. (2001).** Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Veterinary Research*, 32(3-4):243-259.

**-Cattoir, V. (2006).** Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines. Chapitre In *Antibiogramme*. 2 ed. Paris. ESKA, P. 359-363.

**-Cavalo, G. (2008).** spectre d'activité d'un antibiotique et catégorisation clinique. *pathologie biologie*,56(5) :301-304 .

**-Chaabna, S., NINI, F. (2016).** Résistance aux antibiotiques et identification des sérotypes circulants des souches de *Streptococcus pneumoniae*. Mémoire Master : Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri, 109p.

**-Chabbert, Y. A., et Le Minor, L. (1966).** Transmission de la résistance à plusieurs antibiotiques chez les *Enterobacteriaceae*. II Bactériologie générale de la résistance (suite)-Rôle clinique. *Presse Méd.* 74(47) :2407-2410.

**-Chardon, H. et Brugère, H. (2014).** Usage des antibiotiques en élevage et filières viandes. Centre d'information de viandes (CIV). Paris. Sans pagination.

**-Chardon, H. (2008).** L'antibiogramme du pneumocoque. *Revue francophone des laboratoires Elsevier Masson* ,38(407): 45.

**-CHATELLET, M. C. (2007).** Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin. *Th. Méd. Vét. Maisons-Alfort*.224p.

**-Chauvin, C., IcquelBruneau,M.,Perrin-Guyomard,A.,Humbert,F.,Salvat,G.,Guillemot, D., Sanders, P. (2005).** Use of avilamycin for growth promotion and avilamycin-resistance among *Enterococcus faecium* from broilers in a matched case-control study in France. *Preventive Veterinary Medicine*, 70(3-4):155-163

**-Courvalin, P., Leclercq, R., Bingen, E. (2006).** *Antibiogramme. Aspects théorique et pratique*. Paris: Éd. ESKA.500p.

-**Courvalin, P., Leclerq, R. (2012).** AntibioGramme : Bétalactamines et entérobactéries. Paris: Éd. Eska.42(445) :165-188.

-**Coustès, T. (2016).** Loi d'avenir agricole, réglementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance. Thèse de doctorat. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. la faculté de médecine créteil.106p.

-**Cuq, J. L. (2008).** Microbiologie alimentaire. Chapitre les agents antimicrobiens, page 125-130.<http://diffusiondessavoirs.uomlr.fr/balado/wp-content/uploads/2007/10/poly-coursbio-stia2-007.pdf> (Consulter le 15-04-2018).

## *D*

-**Daurela, C., Leclercq, R. (2008).** L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. Infection à pneumocoque et à *Staphylococcus aureus*, 81(407) :1-2.

-**Distel, J. W., Hatton, J. F., et Gillespie, M. J. (2002).** Biofilm formation in medicated root canals. *J. Endod*, 28(10): 689–693.

-**Duval, Soussy, C. J. (1990).** Antibiothérapie (4<sup>ème</sup> édition), page 3-58

## *E*

-**European Pharmacopoeia Commission (2005).** European Pharmacopoeia 5.0. 2677 pages.

-**Ezenduka, E. V., Okorie-kanu, O. J., et Nwanta, J. A. (2018).** Effect of temperature (cooking and freezing) on the concentration of oxytetracycline residue in experimentally induced birds. 11(2): 167-171. [Pub Med]

## *F*

-**Farmer, J. J., Boatwright, K. D., and Janda, J. M. (2007).** *Enterobacteriaceae*: Introduction and identification. *Manual of Clinical microbiology*. Washington, DC, USA: ASM press. 9th ed:649-669.

-**Fontaine, M. (1992).** Vade-mecum du vétérinaire, formulaire vétérinaire de pharmacologie, de thérapeutique et d'hygiène, 15<sup>ème</sup> édition, Volume 1. page 106-119.

-**Foster, W., Raoult, A. (1974).** Early descriptions of antibiosis. *J R Coll Gen Pract*, 24(149):889-894.

-**Freny, J. (2007).** Précis de bactériologie clinique. Paris: Éd. Eska.267p.

-**Fubara, G. O., Notari, R. E. (1998).** "Influence of pH, temperature and buffers on cefepime degradation kinetics and stability predictions in aqueous solutions, «*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(12):1572–1576.



## G

- Geslin, P., Fremaux, A., Sissia, G., Spicq, C. (1998). Streptococcus pneumoniae : sérotypes, souches invasives et résistance aux antibiotiques. Presse Méd, 27(11): 21-7.
- Guido, A. (2008). Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotique dans le centre de santé de référence de la commune 3 du district de Bamako .thèse de doctorat : pharmacie .Bamako : université de Bamako ,59p.

## H

- Hassani, M., Lazaro, R., Condon,S.,Pagan, R. (2008). Thermostability of Oxytetracycline, Tetracycline, and Doxycycline at Ultrahigh Temperatures. J. Agric. Food Chem (23) :2676-2680.
- HEBERT, L. (2008). Etude de la résistance au lysozyme chez Enterococcus faecalis. Thèse de doctorat : Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie. NORMANDIE: UNIVERSITE DE CAEN/BASSE, 158p
- Henriques-Normak, B., Tuomanen, E. L. (2013). The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. Cold spring harbor perspectives in medicine, 3(7):2-9
- Hsieh, M. K., Shyu, C. L., Liao, J. W., Franje, C. A., Huang, W. J. (2011). Correlation analysis of heat stability of veterinary antibiotics by structural degradation, changes in antimicrobial activity and genotoxicity. Veterinarni Medicina, (56):274-285.

## I

- Ibrahim, A., Moats, W. A. (1994). Effect of cooking procedures on oxytetracycline residues in lamb muscle. J. Agric. Food Chem, (42):2561-2563.

## J

- Jaureguy, F. (2009). Host and bacterial determinants of Escherichia coli extra intestinal infections. Med Sci, Paris. 25(3): 221-223.

## K

- Kabir, J., Umoh, V. J., Audu-okoh, E., Umoh ,J. U.,Kwaga, J. K. P. (2004). Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State, Nigeria. F. C, 15: 99–105
- Kayaoglu, G., Orstavik, D. (2004). Virulence factors of Enterococcus faecalis: relationship to endodontic disease. Crit Rev Oral Biol Med, 15(5): 308–320.

- Kazwala, R. R., Collins, J. D., Hannan, J., Crinion R. A. P., O'Mahony, H. (1990).** Factors responsible for the introduction and spread of *Campylobacter jejuni* infection in commercial poultry production. *Veterinary Record*, 126(13) :305-306
- Kestman, A. S. (2009).** Influence des facteurs associés à une antibiothérapie de type métaglycémique sur les relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques. Conséquences sur les schémas posologiques et sur l'émergence de résistance. Thèse de doctorat : pharmacologie, Toulouse : université Paul Sabatier, 181p.
- Kirouani, L. (2015).** Structure et organisation de la filière avicole en Algérie - Cas de la wilaya de Bejaia, El-Bahith. 15(15) :187-199
- Konig, C., Simmen, H. P., Blaser, J. (1998).** Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid implications for bactericidal activity of antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 42(2) :227-232.
- KOUJANE, L. (2011).** Epidémiologie et résistance des bactéries multirésistantes à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. Thèse de doctorat : pharmacie, Rabat : université Mohammed V, 128P.
- Kuhne, M., Hamscher, G., Ute, K., Dagmar, S. (2001).** Formation of anhydrotetracycline during a high-temperature treatment of animal-derived feed contaminated with tetracycline. *Food Chem.* 75(2001):423-429.

## *L*

- Lahlaoui, H., Ben Haj Khalifa, A., Ben Moussa, M. (2014).** Epidemiology of Enterobacteriaceae producing CTX-M type extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL). *Méd mal infect*, 44 (9):400-404.
- Lederer, J. (1986).** Encyclopédie moderne de l'hygiène alimentaire. Paris – Nauwelaerts-1986
- Livermore, D. M. (2008).** Defining an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Clin Microbiol Infect* 14(5): 21-24.
- Lozniewski, A., RABAUD, C. (2010).** Résistance Bactérienne Aux Antibiotiques. Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux – Infections associées aux soins CCLIN Sud-est. Nancy, 4p
- Luthman, J., Moreno, M. A., Pantosti, A., Pohl, P., Willadsen, C. M. (1999).** Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines.

Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, 79p

## *M*

- Mandell, G. L. (2009).** Principales and parctice of infectious diseases. 6eme ed. Elsevier, Churchill Livingstone éditeurs, USA.edition en ligne.http: // www.ppidon-line.com.
- Manzano, C. (2010).** Caractérisation structurale et fonctionnelle des composants du pilus de Streptococcus pneumoniae : vers une meilleure compréhension de la biogenèse des pili. these de Doctorat : Biologie Structurale. GRENOBLE 1 : Université Joseph-Fourier ,34: 4-13.
- Mensah ,S. E. P., Koudandé ,O. D., Sanders, P., Laurentie, M., Mensa ,G. A., Abiola, F. A. (2014).** Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique ,risques de santé publique,33(3) :page 4.
- Marie, B. P. (2008).** Étude de l'influence du nettoyage et de la désinfection et des procédés d'abattage en abattoir de volaille sue le niveau de résistance aux antibiotiques des campylobacters.Thèse de doctorat. Université de Rennes (France).237P.
- Mesbah, A ., Mansouri , A. (2015).** Etude de l'activité antimicrobienne de quartes souches actinomycètes d'origine saharienne, mémoire : microbiologie générale et biologie moléculaire des micro-organismes, Constantine : Université des Frères Mentouri , 68p.
- Mohamed said, R. (2015).** Etudes qualitative et quantitatives des résidus d'antibiotiques dans la viande de volaille et les œufs dans la région de la Mitidja. Utilisation des probiotiques comme alternative. Thèse de doctorat : sciences biologiques .TIZI OUZOU : UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI ,156p.
- Morin, R., Uhland, C., Lévesque. (2005).** L'utilisation des antibiotiques en pisciculture au Québec, 9(3) : 5- 6.
- Moritz, V. (2001).** Résistance aux antibiotique notamment aviculture ,thèse de doctorat :maladies vétérinaires tropicales, Afrique de sud : université de Pretoria, 134p.

## *N*

- Nguyen, V. H., Nguyen, V. T., Li, C., Zhou, G. H. (2014).** The degradation of oxytetracycline during therma-treatments of chicken and pig meat and the toxic effects of degradation products of oxytetracycline on rats. J food Sci Technol, 52(5): 2842-2850.

**O**

**-Ogston, A. (1881).** Report upon Micro-Organisms in Surgical Diseases. Br Med J ,1(1054):369.b2–375.

**-Oxoby, M. (2002).** Etudes sur la synthèse totale des antibiotiques naturels de la famille des angucyclinones. Thèse de docteur en chimie organique de l'université Bordeaux I 'école doctorale des sciences chimiques, 212p

**P**

**-Pallasch, T. J. (2003).** Antibiotic resistance. Dental Clinics of North America, 47(4):623-639.

**-Paulsen ,I. T., Banerjei, L., Myers ,G. S., Nelson, K. E., Seshadri, R., Read, T. D., Fouts, D. E., Eisen, J. A., Gill, S. R., Heidelberg, J. F., Tettelin, H., Dodson, R. J., Umayam, L., Brinkac, L., Beanan, M., Daugherty, S., DeBoy, R. T., Durkin, S., Kolonay, J., Madupu ,R., Nelson, W., Vamathevan, J., Tran, B., Upton ,J., Hansen, T., Shetty, J., Khouri, H., Utterback, T., Radune, D., Ketchum, K. A., Dougherty, B. A., Fraser, C. M. ( 2003).** Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. Science, 299(5615):2071-2074.

**-Paul, S. (2005).** Bactériologie.6ed.Dunod.Paris. 515 p.

**-Philippon, A. (2008).** Entérobactéries des bêtalactamines. Elsevier Masson SAS, Paris, Biologie clinique, 10(8) :48105-48106.

**-Philippon, A. (2010).** Résistance des bactéries aux antibiotiques. Cours de la Faculté Médecine de Paris Descartes. [En ligne]. Disponible sur : <http://cstvn.free.fr/Downloads/Philippon1.pdf>

**-pradel, A. (2016).** Description des infections urinaires à *enterococcus faecalis* chez les enfants de moins de 16 ans. Thèse de doctorat : MÉDECINE. UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES, 60p

**-Puyt, J. D., Guérin-Faubleé, V. (2006).** Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006,Nantes, page 1-2

**R**

**-Ramdani-Bouguessa, N., Ziane, H., Bekhoucha, S. (2015).** Evolution of antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with invasive and non-invasive pneumococcal diseases in Algeria from 2005 to 2012. New

Microbes and New Infections, 6: 42-48.

- **Règlement (UE) No 37/2010 (2010)**. substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

-**Rose, M. D., Bygrave, J., Farrington, W. H., Shearer, G. (1997)**. The effect of cooking on veterinary drug residues in food. Part 8. Benzylpenicillin. *Analyst*. 122(10): 1095-1099.

## S

-**Sanders, P., Chauvin, A., Toutain, P. (2011)**. Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. *INRA Productions animales*, 24 (2), 199-204.

-**Schmith, A. (2010)**. détermination des caractéristiques des patients impliqués impliquées dans les toxicités hématologiques consécutives à l'administration de médicaments anticancéreux : apport de la méthodologie de pharmacocinétique /pharmacodynamique de population. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé-pharmacologie, Toulouse : université de Paul Sabatier ,155P.

-**Selman-Waksman, A. (2010)**. La chimiothérapie antimicrobienne dans la microbiologie. Ed. 3. P838-839

-**Shahid M, A., Siddique, M., Abubakar, M., Asif, M., Arfan, A. (2007)**. Status of Oxytetracycline Residues in Chicken Meat in Rawalpindi/Islamabad Area of Pakistan. *Asian Journal of Poultry Science*. p 8-15.

-**Slama, H. (2015)**. Recherche des résidus de l'antibiotique «Oxytétracycline chlorhydrate » dans poulet frais et cuit et l'étude de la cinétique de la molécule.mémoire : microbiologie et toxicologie alimentaire. Blida: université Saad Dahlab, 79p.

-**Soulsby, L. (2007)**. Antimicrobials and animal health: a fascinating nexus. *J Antimicrob Chemother*, 60(5):1184.

-**Summers, A. O. (2006)**. Genetic linkage and horizontal gene transfer, the roots of the antibiotics multi resistance problem. *Animal Biotechnology*, 17(2): 125 - 135.

-**Svahn, O., Björklund, E. (2015)**. Thermal stability assessment of antibiotics in moderate temperature and subcriticalwater using a pressurized dynamic flow-through system. 11(4):872-880.

## T

-Talbert, M., Willoquet, G., Roselyne, G. (2009). Guide pharmacoclinique , France :le moniteur des pharmacies , 641-655.

## V

-Van Egmond, H., Nouws, J. F., Schilt, R. (2000). Stability of antibiotics in meat during a simulated high temperature destruction process. EuroResidue 4 :430-437.

-VanHue, N., VanToan, N., ChunBao,L., GuangHong, Z. (2015). The degradation of oxytetracycline during thermal treatments of chicken and pig meat and the toxic effects of degradation products of oxytetracycline on rats, J Food Sci Technol. May, 52(5): 2842–2850.

-VIDAL. (2009). Eureka santé:l'histoire des antibiotiques.

<https://eureka.sante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html?pb=histoire>.page consultée mai 2018

-Vora, S., Auckenthaler, R. (2009). Que signifie «bêtalactamases à spectre élargi» en pratique?. Rev Med Suisse. 5: 1991-1994.

## W

-Walsh, C. (2003). Antibiotics: Actions, origins, résistance. Journal List Protein Sci ,13(11) :3059-3060.

-Wright, G. D. (2007). The antibiotic resistance: the nexus of chemical and genetic diversity. Nature Rev.Microbial, 5(3): 175 - 186.

## Y

-Yala, D., Merad, A. S., Mohamed, D., Ouar Korich, M. N. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine de Maghreb. 91 :5-12.

## Z

-Zeghilet, N. (2009). Optimisation des paramètres de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques dans la viande blanche par chromatographie liquide haute performance (HPLC). Mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de Magister en médecine vétérinaire. Université Mentouri de Constantine. 181 pages

-Zmahoun, C. (2005). Evaluation de la sensibilité aux antibiotique des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du centre national hospitalier universitaire-Hubert koutoukou Maga (C.N.H.U.H.K.M ) .Thèse de doctorat d'état ,Université du Mali. 91p.



## *Références bibliographiques*



## ***Abréviations***

**AFNOR** : Association Française de Normalisation

**AMO TH**: Amoxicilline trihydratée

**ATCC**: American Type Cell Culture

**BLSE**: Bactéries productrices de betalactamines à spectre élargi

**CMB** : concentration minimale bactéricide

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**DA** : délai d'attente

**EBV** : *Entérocoque résistant à la vancomycine*

**EF** : *Enterococcus faecalis*

**GN** : gélose nutritive

**HCL OTC** : oxytétracycline chlorhydrate

**HCL** : acide chlorhydrique

**LMR** : limite maximal de résidus

**OTC** : oxytétracycline

**MH** : Muller Hinton

**PLP** : protéine liant les pénicillines

**SA** : *Staphylococcus aureus*

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant a meticilline

**SP** : *Streptococcus pneumoniae*

**TTC** : tétracycline

## *Partie Bibliographique*

## I- les antibiotiques et leur utilisation

### I.1-Découverte des antibiotiques

Alors même que la notion d'agent infectieux était inconnue, certains peuples tels que les Chinois ou les Egyptiens utilisaient déjà des préparations à base de moisissures du genre *Penicillium* pour traiter certaines infections de la peau. Ce n'est qu'au cours du 18ème siècle que l'invention du microscope permet de mettre en évidence le développement des bactéries et, de ce fait, de mettre en doute la théorie de la maladie comme phénomène spontané (**Chatellet, 2007; Coustès, 2016**)

Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres ou de combattre certaines maladies (**Foster et Raoult, 1974**). Mais c'est à partir des années 1900, en même temps que le développement de la vaccination, que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses; à cette époque, la syphilis, la tuberculose et la typhoïde font des ravages, sans que l'on dispose de traitements efficaces. La microbiologie, la médecine et la chimie organique font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes scientifiques (**Vidal, 2009**). Cette découverte fait naître la notion d'**antibiose** (**Philippon, 2010; Coustès, 2016**)

La découverte des antibiotiques revient à sir FLEMING Alexander en 1929. Au cours d'examen de routine de cultures de staphylocoques en boîtes de Pétri au saint mary's hôpital de Londres, il découvre le développement accidentel de certaines moisissures de *Penicillium notatum* autour desquelles les colonies bactériennes ne cultivaient pas. Il émet l'hypothèse que ce champignon devait sécréter une substance nuisible à la croissance des staphylocoques et il a démontré que le bouillon filtré de ce champignon permet de reproduire ce phénomène. Il a donné à ce produit qui a pu empêcher la croissance de ces bactéries le nom Pénicilline qui est introduit en thérapeutique pendant la deuxième guerre mondiale (1941) (**Zeghilet, 2009**)

Parallèlement sont préparés en 1935, les sulfamides, le premier groupe d'antibactériens artificiels. Par la suite de nombreux autres antibiotiques ont été isolés à partir de champignons inférieurs, mais aussi et surtout des bactéries telluriques (genre *Actinomycés, Bacillus*) les plus productrices d'antibiotiques. Les tétracyclines sont découvertes dans les années 1950, (**Duval et Soussy, 1990; Puyt et Guérin-Faublée, 2006; Zeghilet, 2009**)

## **I.2-Définition d'un antibiotique**

Depuis celle donnée par Waksman en 1942, la définition d'un antibiotique a connu plusieurs évolutions. À l'heure actuelle, le terme antibiotique désigne toute substance naturelle ou synthétique, d'origine microbienne ou dérivée chimiquement, capable d'inhiber spécifiquement la vitalité des microorganismes **(Walsh, 2003; Zomahoun, 2005)**. En fonction de leur type d'activité vis-à-vis des bactéries, on distingue classiquement les antibiotiques bactériostatiques et bactéricides, lorsqu'un antibiotique a la capacité d'induire la mort cellulaire, celui-ci est décrit comme étant bactéricide. D'autre part, un antibiotique qui peut seulement inhiber la croissance cellulaire est considéré comme bactériostatique **(Morin et al, 2005)**

## **I.3-Mode d'action des antibiotiques**

Les antibiotiques se différencient des antiseptiques par leur mécanismes d'action, ils agissent à un niveau précis des structures bactériennes, dénommé site d'action. L'action d'un antibiotique est le résultat des interactions organisme-antibiotique d'une part et antibiotique-bactéries d'autre part **(Selman, 2010; Oxoby, 2002)**

- Inhibition de la synthèse du peptidoglycane au niveau de la paroi (fosfomycines, tunicamycines, glycopeptides, vancomycines, bacitracines, bêta-lactamines).
- Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique (polymyxines).
- Inhibition de la synthèse protéique (Aminosides, tétracyclines, macrolides, Phénicoles et l'acide fusidique)
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques (quinolones, rifamycines).
- Modification du métabolisme par interférence avec les métabolites (sulfamides) **(Zeghilet, 2009; Slama, 2015)**

## **I.4-Spectre d'activité des antibiotiques**

Le spectre d'activité d'un antibiotique correspond à ensemble des espèces sur lesquels les antibiotiques sont actifs (étroit ou large) **(Guindo, 2008; Cavallo, 2008)**

## **I.5-Classification des antibiotiques**

Pour pouvoir mieux connaître les antibiotiques afin qu'ils soient utilisés à bon escient, on a procédé à leur classification selon certains critères:

- Les antibiotiques ayant une même structure chimiques, à l'origine de leur mécanisme d'action, se classent dans une même famille.

- Au sein d'une même famille, les antibiotiques peuvent se différencier par leur spectre d'activité et sont réunis alors dans des groupes.
- Au sein d'un même groupe, l'activité antimicrobienne est identique mais les antibiotiques peuvent se différencier par leur propriété pharmacologique ou leur tolérance (Talbert, 2009)

**Tableau 1:** Principales familles d'antibiotiques et leur spectre d'activité (Mesbah et Mansouri, 2015)

Famille	Antibiotiques	Spectre
<b>Produit d'origine biologique</b>		
Betalactamines	Penciline G Pénicilline V Oxaciline Ampicilline Carbéniciline Ticarciline  Piperacilline	Étroit (cocci a gram positif et a gram négatif)  Étroit (bacille a gram positif)       Large (bacille à gram négatif)
Aminosides	Stréptomycine Néomycine Tombramycine Gentamicine Amikacine Kanamycine	Large (bacille à gram négatif, certains bacilles à gram positif)
Tétracyclines	Tétracycline Chlortétracycline Oxytétracycline Doxycycline Minocycline	Large(gram positif, gram négatif, rickettsies, chlamydiae)
Phénicoles	Chloramphénicol Thiamphénicol	Large (gram positif, gram négatif)

Famille	Antibiotiques	Spectre
<b>Produits de synthèse</b>		
Sulfamides	Sulfadiazine Sulfamaxole Sulfisoxazole Sulfaméthaxazole	Large (gram positif, gram négatif)
Diminopyrimidines	Triméthoprim	Large (gram positif, gram négatif)
Quinolones	Acide nalidixique Acide oxalinique Enoxacine Norflaxacine Ciprofloxacine Ofloxacine	Etroit (bacilles à gram négatif)  Large (gram positif, gram négatif)

### I.6-Pharmacocinétique des antibiotiques

La pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps (**Bourguignon, 2006**)

D'après **Schmitt (2010)** la pharmacocinétique se compose de 4 grands processus : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

- **Absorption** : L'absorption d'une molécule, c'est-à-dire son passage du site d'administration à la circulation sanguine est en fonction à la fois des propriétés de la molécule et des modalités d'administration notamment de la voie (orale, parentérale) et de la formulation du médicament. Elle doit permettre le passage du médicament du site d'administration vers la circulation générale, pour que l'antibiotique puisse ensuite parvenir au site de l'infection.
- **Distribution** : Lorsque le médicament parvient dans la circulation sanguine, il diffuse hors de système vasculaire et se distribue dans différents organes et compartiments liquides de l'organisme.

- **Métabolisme et élimination :** Le foie est le lieu privilégié de la biotransformation des médicaments. La biotransformation se déroule via des complexes pluri enzymatique contenue dans le cytosol ou au niveau de la membrane de réticulum endoplasmique des hépatocytes, Ils permettent de transformer les médicaments en composés plus polaires et facilement éliminables par voie rénale (urine) ou hépatique (bile).

### **I.7-Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire**

En médecine vétérinaire, il existe quatre usages possibles des antibiotiques, chacun ayant un objectif précis :

- **L'usage curatif**

L'usage curatif ou thérapeutique, consiste à traiter individuellement les animaux qui présentent des signes cliniques d'infection, c'est-à-dire à traiter une infection bactérienne existante. L'objectif majeur est d'obtenir la guérison de ces animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. En général le traitement est individuel et il est mis en œuvre chez les animaux domestiques, et les grands animaux de rentes (vaches laitières). Le plus souvent, le traitement antibiotique est donné par voie orale ou par voie parentérale (**konigh et al., 1998**)

- **L'usage métaphylactique**

Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec des grands effectifs et évolue selon un mode aigu avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une bactérie, l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie ; elle permet de traiter les animaux soumis à l'infection alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au sein du lot de 10 à 15 % de l'effectif (**Kestman, 2009**)

- **L'usage prophylactique**

Les animaux ne sont pas cliniquement malades mais exposés à un facteur de risque ils ont alors une forte probabilité de développer une maladie à très court terme. Un traitement préventif permet d'éviter l'expression de la maladie (**Kestman, 2009**)

- **Facteurs de croissance :**

Les antibiotiques peuvent être utilisés dans l'aliment au titre d'additifs en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux, sans que les mécanismes à l'origine de l'amélioration de ces performances aient été clairement élucidés, Cet usage fait l'objet de

nombreuses critiques et il est totalement interdit au sein de l'union Européenne depuis 2006 (Soulsby, 2007)

### I.8-Molécules d'antibiotiques utilisés en aviculture

Différentes familles d'antibiotiques sont utilisées à des fins thérapeutiques chez la Volaille.

- **Les  $\beta$ -lactamines** sont utilisées pour des usages généraux : infections pulmonaires, infections digestives.
- **Les macrolides** ont un spectre d'activité étroit, ils sont notamment indiqués dans les infections pulmonaires à Gram positif ainsi que les mycoplasmoses respiratoires fréquentes en élevage de volailles.
- **Les sulfamides** sont indiqués dans des usages généraux comme les infections pulmonaires, les colibacilloses.
- **Les tétracyclines** sont les plus employées pour le traitement d'infections respiratoires ou digestives.
- **Les quinolones et fluoroquinolones** sont indiquées dans les infections digestives et pulmonaires.

En théorie, les éleveurs et les vétérinaires sont tenus de remplir une fiche sanitaire d'élevage pendant toute la durée de vie du troupeau. Sur cette fiche doivent être signalés les différents traitements administrés aux volailles (Marie, 2008)

## II – Résistances aux antibiotiques

### II.1-Définition

Une souche est dite résistante lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (Zomahoun, 2005)

### II.2-Historique

L'évolution de la société et des systèmes agricoles et industriels ont conduit, dès les années cinquante, à un usage de plus en plus important, voire parfois excessif, des antibiotiques dans les élevages. Les problèmes liés à cet usage sont apparus très tôt : dès les années 1960, des résistances bactériennes ont été décrites dans le cadre d'épidémies hospitalières (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), ainsi que des passages possibles de bactéries multi résistantes entre l'animal et l'Homme (*Salmonella enterica*) (Anderson, 1968; Chabbert et Le Minor,



1966). Dès lors, des discussions sur l'usage raisonné des antibiotiques chez l'Homme comme chez l'animal ont été engagées. Mais compte tenu de leur intérêt thérapeutique, l'utilisation des antibiotiques a poursuivi sa courbe exponentielle au plan mondial jusqu'à la fin des années 1990 (Chardon et Brugère, 2014).

En Algérie, selon le dernier rapport d'évaluation délivré par Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques avec le soutien de l'organisation mondiale de la santé, le pourcentage de la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* (SARM) est de 32.67% , 30.25% des entérobactéries BLSE+ et concernant les Entérocoques résistants ERV (Entérocoques résistants à la vancomycine), le réseau a noté 08 souches d' *Entérocoques faecium* porteurs de gène Van A exprimant une résistance de très haut niveau à la vancomycine et à la teicoplanine. Une étude réalisée au niveau de l'hôpital d'El koléa a montré aussi que la fréquence de la résistance des *S.aureus* à la pénicilline G est de (80,6 %) et à la gentamicine (61.53 %) (Boukhatem *et al.*, 2015)

### II.3-Support génétique de la résistance

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de la résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans des éléments mobiles, comme plasmides, élément transposables ou intégrons (résistance extrachromosomique). La résistance peut être soit naturelle, soit acquise (Mandell, 2009)

#### II.3. 1-La résistance naturelle ou intrinsèque

C'est un caractère d'espèce qui touche toutes les bactéries de l'espèce considérée. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes) (Lozniewski et Rabaud, 2010)

C'est par exemple le cas des *Escherichia coli* vis-à-vis de la vancomycine, ou encore de *Pseudomonas aeruginosae* face à l'ampicilline. Ainsi *Klebsiella spp* produit naturellement des bêta-lactamases et les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides (Lozniewski et Rabaud, 2010)

#### II.3. 2-La résistance acquise

À côté de la résistance naturelle, il existe aussi des résistances acquises, c'est l'acquisition de nouveaux gènes capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques, Ces nouveaux gènes peuvent être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome, soit par transfert d'ADN des plasmides conjugatifs ou de transposons (Yala *et al.*, 2001; Summers, 2006; Wright, 2007)

### II.3.2.1-Résistance par mutation chromosomique (évolution verticale)

La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20% des bactéries. Elle produit environ une fois pour chaque milliard de divisions cellulaires (Pallasch, 2003)

### II.3.2.2-Acquisition de gène de résistance (évolution horizontale)

L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'élément mobile. Les gènes ou les groupes de gènes de résistance peuvent s'acquérir par transformation, transduction ou conjugaison (figure 1) (Carattoli, 2001)

- **La transformation** : intégration, par une bactérie réceptrice, d'un fragment d'ADN nu étranger suite à la lyse d'une autre bactérie.
- **La transduction** : transfert d'un fragment d'ADN étranger à une bactérie réceptrice par l'intermédiaire d'un vecteur viral
- **La conjugaison** : transfert d'un fragment d'ADN issu d'une bactérie donneuse à une bactérie réceptrice, sous la forme d'un plasmide dans la grande majorité des cas. Il s'agit du mécanisme le plus efficace (Chardon et Brugère, 2014)

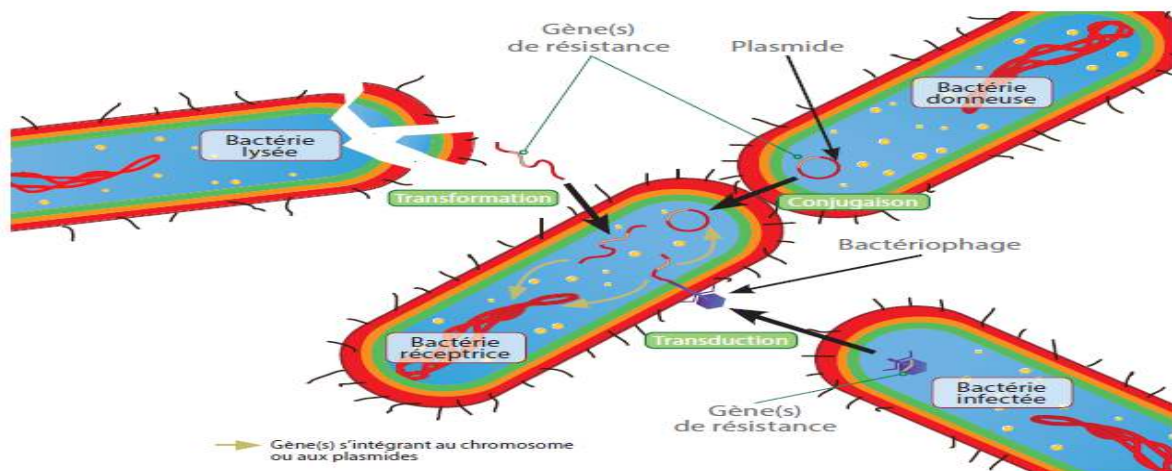


Figure 1 : acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques (Chardon et Brugère, 2014)

### II.4-Mécanismes biochimiques de résistance bactérienne aux antibiotiques

Les mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques peuvent être classés en 4 groupes :

- la production d'enzymes inactivatrices des antibiotiques (ex :  $\beta$ -lactamases).

- la modification des cibles des antibiotiques par exemple la résistance aux fluoroquinolones par modification des topoisomérases de classe II.
- Enfin, la réduction des concentrations intracellulaires d'antibiotique. Ce phénomène peut être dû à un transport actif vers l'extérieur de la cellule via des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux et/ou à une imperméabilité (Cattoir, 2006) (ex. résistance à l'imipénème causée par la surproduction de AmpC pouvant être associée à des pertes de porines de la membrane externe et/ou la surexpression des pompes à efflux) (Paul, 2005)

## II.5-La Résistance aux antibiotiques en élevage avicole

De nombreux travaux ont démontré que certains traitements antibiotiques dans le domaine aviaire créent une pression de sélection favorable au développement des bactéries résistantes. Cette pression de sélection s'exerce essentiellement sur les bactéries présentes dans le tube digestif qui sont en très grand nombre dans la partie terminale de l'intestin. L'acquisition de la résistance par une bactérie se fait soit par mutation du génome bactérien soit par acquisition de gènes de résistance à partir de souches déjà résistantes. Pendant un traitement antibiotique, les bactéries résistantes seront favorisées par rapport aux bactéries sensibles. La durée d'exposition (le nombre de jours de traitement) est un facteur favorable à cette sélection. Les bactéries résistantes pourront être disséminées à partir des animaux porteurs vers d'autres animaux, vers l'environnement ou vers l'Homme via les aliments (Sander, 2011)

D'après Courvalin et Leclerq (2012), La résistance d'*E. Coli* est plus marquée surtout chez la famille des betalactamines. Cette résistance fait appel à plusieurs mécanismes. En général les *colibacilles* sont classés parmi les entérobactéries naturellement sensibles à plusieurs antibiotiques. Cependant l'acquisition de cette résistance se fait soit par une sélection des mutants résistants ou par une incorporation de plasmide ou de matériel génétique exogène codant à des résistances particulières.

D'après Kazwala en 1990 les poulets peuvent être un réservoir de plusieurs agents pathogènes véhiculé par les aliments dont *Compylobacter* et *Salmonella*. Ces derniers peuvent infecter l'Homme par la chaîne alimentaire.

Ces microorganismes ont une tendance à développer une résistance aux quinolones, et la contamination bactériennes des carcasses de poulets se produit généralement pendant l'abatage et la transformation, et peuvent survivre dans les produits vendus aux consommateurs (Moritz, 2001)

Ainsi une première analyse cas témoin réalisée à partir des données de surveillance des souches d'*Enterococcus faecium* isolées de poulets de chair à l'abattoir a permis de quantifier

l'association entre résistance à l'avilamycine et exposition des animaux à cet antibiotique facteur de croissance (**Chauvin et al., 2005**)

### III- La sensibilité aux antibiotiques

#### III .1-Coques à gram positif

- *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* est une cocci à Gram positif se regroupe généralement en amas, souvent qualifiés de grappes de raisin, aéro-anaérobie facultative qui produit une catalase et une coagulase, capable de croître sur une large gamme de milieux de culture (**Freney, 2007; Ogston, 1881**). C'est un commensal de la peau et des muqueuses de l'homme (fosses nasales, aisselles) et des animaux, Cette bactérie peut survivre longtemps dans le milieu extérieur (**Daurel et Leclercq, 2008**). *S. aureus* exprime de nombreux facteurs de virulence : protéines de surface qui initialisent la colonisation des tissus de l'hôte, facteurs inhibant la phagocytose, toxines qui lèsent les cellules et provoquent les syndromes pathologiques (**Buckingham et al., 2004; Alioua, 2015**)

*Staphylococcus aureus* a développé différents types de résistance aux antistaphylococciques. Plus de 80 % des souches produisent une pénicillinase. L'oxacilline reste active contre ces souches, mais des staphylocoques hospitaliers et plus récemment communautaires ont développé une résistance croisée entre l'oxacilline et les autres bêta-lactamines par production d'une protéine liant les pénicillines (PLP) de faible affinité, la PLP2a. Cette dernière résistance est plus facilement décelée par le test de la cefoxitine.

Trois enzymes sont responsables de l'inactivation des aminosides, chacune conférant un spectre spécifique de Résistance.

Les glycopeptides, vancomycine et teicoplanine, sont des alternatives à l'oxacilline en cas de résistance.

La résistance aux macrolides est surtout liée à la production de méthylase qui modifie le ribosome, cible de ces antibiotiques.

La résistance aux quinolones est liée à des mutations de la cible de ces antibiotiques, les topo-isomérases.

De nouveaux antistaphylococciques ont été récemment commercialisés, le linezolid, la daptomycine et la tigécycline. Des résistances, encore rares, sont déjà rapportées. Les phénotypes associés de résistance se voient surtout chez les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM).

Actuellement, la résistance à la méticilline est associée dans environ 90 % des cas de SARM hospitaliers à la résistance aux fluoroquinolones et au phénotype de résistance aux aminosides Kanamycine-Tobramycine. En revanche, les *SARM* communautaires ne sont résistants, outre à la méticilline, qu'à la kanamycine, à l'acide fusidique et souvent aux tétracyclines (**Daurel et al., 2008**)

Tétracyclines agissent au niveau de la sous-unité 30S du ribosome en inhibant l'élongation peptidique. Ils ont une action bactériostatique envers le *S. aureus* (**Courvalin et al., 2006**)

- ***Streptococcus pneumoniae***

*S.pneumoniae* ou pneumocoque sont des cocci Gram positif, anaérobie aérotolérants facultatif, exigeants, possédant de nombreux facteurs de virulence notamment la capsule. *S.pneumoniae* est le plus souvent groupé en diplocoques d'aspect lancéolé en « flamme de bougie » ou en courtes chaînettes (**Brisou et al., 2004; Biance et al., 2015**). *S.pneumoniae* est une bactérie strictement humaine commensale des voies aériennes supérieures de l'homme, jusqu'à 60% des jeunes enfants et environ 10% des personnes âgées Sains en sont porteurs au niveau du nasopharynx et ne développeront pas de symptômes liés à cette colonisation (**Henriques-Normark et al., 2013**)

*S.pneumoniae* est une espèce naturellement sensible à la plupart des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif : bêta-lactamines, macrolides, tétracyclines, chloramphénicol, rifampicine, cotrimoxazole, glycopeptides. Les antibiotiques de référence restent le bêta-lactamines (**Geslin, 1998; Chaabna et Mini, 2016**)

Le pneumocoque présente une résistance naturelle aux aminosides (résistance de bas niveau) et aux quinolones de première génération et une faible sensibilité à la péfloxacin, l'ofloxacin et la ciprofloxacine. Les fluoroquinolones les plus actives sur le *pneumocoque* sont la levofloxacine, la moxifloxacine et la gatifloxacine (**Chardon, 2008**)

Des souches résistantes aux antibiotiques sont apparues progressivement dans le monde: Sulfamides (1943), tétracyclines (1963), érythromycine (1967), pénicilline (1967) en Australie et enfin une souche multirésistantes fut découverte en 1977 en Afrique du Sud. La résistance à la pénicilline se propage alors rapidement à travers le monde entier dans les années 1980, particulièrement en Afrique du Sud, en Espagne, en Hongrie et en France, pour laquelle la diminution de la sensibilité à la pénicilline G est apparue en 1979, également au chloramphénicol (1970) (**Chardon, 2008; Manzano, 2010**)

Les tétracyclines qui ont une activité bactériostatique se lient de façon irréversible à la sous-unité 30S du ribosome, empêchant l'incorporation de nouveaux acides-aminés et

inhibant la synthèse bactérienne. Cette résistance est généralement plasmidique, codée par le gène tetM (Atale, 2007)

En Algérie, plusieurs rapports ont montré une augmentation de la résistance à l'antibiotique depuis 1996 à 2010, en particulier chez les enfants (Ramdani-Bouguessa *et al.*, 2015)

- *Enterococcus faecalis*

Les entérocoques sont des bactéries à Gram positif, non sporulantes qui se présentent sous forme de coques isolés ou arrangés en paires ou en chaînettes et dont le génome contient un faible pourcentage en G+C (37,5 à 44 %), commensaux du tube digestif. Ils sont responsables d'infections urinaires et d'endocardites. Les plus fréquemment isolés sont *Enterococcus faecalis* et à un moindre degré *Enterococcus faecium* (Koujane, 2011). Ce sont des organismes anaérobies aérotolestants, oxydase et catalase négatives bien que le gène codant cette dernière enzyme de détoxification existe dans leur génome (Paulsen *et al.*, 2003)

Les entérocoques poussent sur milieu ordinaire, sur milieu hostile (NaCl 6,5 %, bile) et appartiennent au groupe D de Lancefield. En 1986 les premières souches d'entérocoques résistant aux glycopeptides (vancomycine, téicoplanine) ont été isolées (Koujane, 2011; Hébert, 2008)

Différents facteurs de virulence sont produits par *E. faecalis* qui ont pour rôle l'adhérence aux cellules hôtes, l'invasion des tissus, la modulation de la réponse immunitaire et l'induction des dommages par l'intermédiaire de toxines (Kayaoglu *et al.*, 2004). en plus de ces facteurs de virulence *E. faecalis* possède une grande compétence de formation des biofilms (Distel *et al.*, 2002; Hébert, 2008 )

L'Entérocoque est naturellement résistant aux céphalosporines et à l'oxacilline; l'amoxicilline et la piperacilline sont les pénicillines les plus actives sur ce germe, mais ne sont pas bactéricides mais bactériostatiques. L'Entérocoque est tolérant, c'est-à-dire non tué par les pénicillines, même à forte concentration. Ceci du fait de la faible affinité des pénicillines pour les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) des Entérocoques. Ces PLP sont des enzymes qui interviennent dans la synthèse de la paroi des Entérocoques ; elles sont inactivées lorsqu'une pénicilline s'y fixe. Dans le cas de l'Entérocoque, cette faible affinité rend les pénicillines peu efficaces. L résistance à l'amoxicilline est exceptionnel pour l'*enterococcus faecalis* (pradel, 2016). Concernant les aminosides, l'Entérocoque a une résistance naturelle de bas niveau. Les glycopeptides ont une bonne efficacité mais des

résistances existent. Il est naturellement résistant aux sulfamides comme le sulfaméthoxazole. Il est peu sensible aux quinolones, tétracyclines et aux macrolides (**Pradel, 2016**)

En 2006, le premier cas d'*Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine isolé des urines d'un patient suivi par le service de l'hôpital central de l'armée en Algérie pour uropathie malformative (**Aggoune et al., 2008**)

### III.2-Bacille a gram négatif

- *Escherichia coli*

*Escherichia coli* est un Bacille à Gram négatif, aéro-anaérobie facultatif, oxydase négatif, nitrate positif et qui fermente le glucose (**Farmer et al., 2007**)

Les principaux caractères distincts de *E. coli* vis à vis les autres entérobactéries sont : la fermentation du lactose, la production d'une  $\beta$ -galactosidase, la production d'indole à partir du tryptophane, l'absence d'uréase et l'absence d'utilisation du citrate (Simmons) comme source d'énergie et de carbone (**Jaureguy, 2009**). Concernant l'habitat, on trouve *Escherichia coli* en abondance dans la flore commensale, en particulier dans le tube digestif. Par ailleurs, elle est très répandue dans l'environnement : eau, sols, et dans les aliments (**Baraduc et al., 2000**)

Les entérobactéries sont soit naturellement sensibles aux  $\beta$ -lactamines (exemple: *Escherichia coli*), soit elles sont naturellement résistantes (exemple : les *Klebsiella sp* sont toujours résistantes à l'ampicilline), soit elles ont une résistance acquise (**Vora et Auckenthaler, 2009**)

*E.Coli* produit à très bas niveau une céphalosporinase chromosomique naturelle non inductible de type AmpC, qui peut entraîner chez certaines souches une réduction de la sensibilité aux aminopénicillines (**Jaureguy, 2009**)

Dans les dernières décennies, de nombreuses études ont montré l'augmentation, de part le monde, des infections à *E. coli* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) (**Lahlaoui et al ., 2014**). Ces enzymes sont définies comme des  $\beta$ -lactamases appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler (**Philippon, 2013**), capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines de 1ère, 2ème, 3ème et 4ème génération et les monobactames (**Livermore, 2008**)

**Tableau 1:** Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour les souches utilisées selon la standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale 2011.

Antibiotiques	Familles	Souches	Diamètres critiques (mm)		
			R	I	S
Oxytétracycline chlorhydrate	Bétilactamines	<i>Staphylococcus aureus</i>	≤14	15-18	≥19
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤18	19-22	≥23
Amoxicilline trihydratée	Tétracycline	<i>Escherichia coli</i>	≤13	14-16	≥17
		<i>Enterococcus faecalis</i>	≤16	--	≥17



**Figure 1:** Bain Marie





**Figure 2:** agitateur.



**Figure 3:** disque vierge d'antibiotique



**Figure 4 :** étuve



**Figure 5 :** balance électronique



**Figure 6 :** Oxykel 80%



**Figure 7:** Amoxykel 70 %

## *Annexes*