

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI OUZOU.
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES.
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE.



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme Master en Sciences biologiques
Option : Microbiologie Appliquée
Thème

**Antibioresistance et résistance au sérum de souches d'*Escherichia coli*
d'origine aviaire**

Réalisé par :

Mlle AKLI Sarah & Mlle AMROUCHE Nadjat

Le jury composé de :

**Président
Promotrice
Co-promotrice**

Mr TITOUCHE Y
Mme MEGUENNI N
Mme KECHIH S

Maître de conférences de classe A
Maître de conférences de classe A
Docteur Vétérinaire
Directrice du laboratoire Régional
vétérinaire de D.B.K
Maître assistant de classe A

Examineur

Mr SEBBANE H

Année universitaire : 2020-2021

Remerciements:

Avant tout on remercie Dieu à qui on doit obéissance et reconnaissance

*Nos remerciements s'adressent particulièrement à notre promotrice, Docteur **MEGUENNI Nacima**, maître de conférences à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour avoir dirigé ce mémoire et nous avoir guidé tout au long de sa rédaction mais également pour son implication tout au long de notre cursus ainsi que pour sa gentillesse et sa bienveillance en tant que personne. Nous tenons à vous exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.*

Nous remercions vivement les membres de jury, pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire :

*- Monsieur **TITOUCHE Yacine**, maître de conférences à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider ce jury. Qu'il trouve ici l'assurance de notre profond respect*

*- Monsieur **SEBBANE Hilal**, maître assistant à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, votre présence en tant qu'examineur nous honore, nous vous sommes très reconnaissantes et nous vous adressons nos vifs remerciements.*

*- Madame **KECHIH-BOUNAR Saliha**, notre Co-promotrice et aussi directrice du laboratoire vétérinaire régional de Draa Ben Kheda pour son aide, sa compréhension, sa patience et ses précieux conseils.*

En guise de reconnaissance, nous tenons à remercier, très sincèrement, le Professeur **HOUALI Karim**, responsable de la formation Master Microbiologie appliquée, nous avons eu l'honneur et la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences. Son sens élevé du devoir, le fait d'être toujours montré à l'écoute ainsi que sa rigueur scientifique impose l'estime et le respect. Nous vous remercions infiniment

Nous rendons hommage au personnel du laboratoire vétérinaire régional de Draa Ben Khedda, au personnel du laboratoire de bactériologie médicale en particulier **Mr AKLI**, **Mme KABRI** et **Mme LOUNACI** pour leur disponibilité et leur précieuse collaboration.

Un grand remerciement à tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie, en particulier nos enseignants de département de **Biochimie-Microbiologie (BMC)**, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, espérant que vous allez voir, dans ce manuscrit, les fruits du dévouement avec lequel vous avez fait preuve durant les enseignements que vous nous avez prodigué.

De peur d'en avoir oublié, nous souhaitons remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

The word "Merci" is written in a large, elegant, cursive script. To the right of the word, the nib of a fountain pen is visible, with the word "Merci" appearing as if it has just been written by the pen.

Dédicace :

Je dédie ce travail à :

Mes chers parents, que je remercie infiniment pour leurs conseils, encouragements et leurs prières tout au long de mon cursus. Ce travail est le fruit de tous vos sacrifices, je vous aime, Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

Mes frères AHCENE & HOCINE, qui font de mon univers une merveille, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur.

Mes grands-parents, ma famille et tous mes ami(e)s.

Mon binôme NADJET, pour toutes les années passées ensemble

Et un petit clin d'œil malicieux à tous ceux qui m'ont aidé de loin

SARAH

Dédicace :

Je dédie ce travail à:

Mes grands parents,

Mes très chers parents, mes frères

Et toute ma famille, grand et petits pour leur soutiens et leur générosité, que cet humble travail soit le témoin de mon affection et exprime ma tendresse. Qu'ils trouvent ici la récompense de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A ma chère binôme Sarah, pour toutes nos années de galère

A tout mes ami(e)s, qu'ils soient ici ou ailleurs, merci pour toute la joie que vous apportez à ma vie.

NADJET

Sommaire

	Page
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des annexes	
Introduction	1
Partie bibliographique	
Chapitre I : <i>Escherichia coli</i>	3
1. Historique	3
2. Taxonomie	3
3. Caractéristiques bactériologiques	4
3.1. Caractères morphologiques	4
3.2. Caractères culturels	4
3.3. Caractères biochimiques	4
3.4. Caractères antigéniques	4
4. Classification d' <i>Escherichia coli</i> selon le pathotype	5
➤ <i>Escherichia coli</i> pathogène aviaire (APEC)	
5. Facteurs de virulence	5
Chapitre 2 : Généralités sur les antibiotiques	7
1. Définitions	7
2. Classification	8
2.1. Mode d'action	8
2.2. Spectre d'activité	9
2.3. Cible thérapeutique	9
2.3.1. Antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique	9
➤ Les aminosides	9
➤ Les cyclines	9
➤ Les macrolides	9
2.3.2. Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques	9
➤ Les quinolones	9
2.3.3. Antibiotiques qui inhibent une voie métabolique	9
➤ Le triméthoprim	9
2.3.4. Antibiotiques avec une action sur la membrane	9
➤ Les polymyxines	9
2.3.5. Antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane (PG)	10
➤ Les bêta-lactamines	10
3. Les sous familles des β -lactamines	11
3.1. Les pénicillines	11
3.2. Les aminopénicillines	11
3.3. Les céphalosporines	12

➤ Les céphalosporines de première génération	12
➤ Les céphalosporines de deuxième génération	12
➤ Les céphalosporines de troisième génération	12
➤ Les céphalosporines de quatrième génération	12
➤ Les céphalosporines de cinquième génération	12
3.4.Les Monobactames	12
3.5.Les carbapénèmes	13
Chapitre 3 : La résistance aux antibiotiques	14
1. Définitions	14
2. Types de résistance	14
2.1. Résistance naturelle	14
2.2. Résistance acquise	14
3. Génétique de la résistance bactérienne	15
3.1.Par mutation de gène endogène (résistance chromosomique)	15
3.2.Par transfert horizontal de gènes (HGT) (résistance extra-chromosomique)	15
4. Mécanismes de résistance	16
4.1. Imperméabilité aux antibiotiques	16
4.2. Efflux des molécules d'antibiotiques	16
4.3. Modification de la cible	16
4.4. Modification des molécules d'antibiotiques	17
4.5.Autre mécanisme : « l'altruisme »	17
5. Les bêta-lactamases	18
5.1.Classification des β -lactamases	19
5.2.Mode d'action des β -lactamases	19
5.3.Les inhibiteurs de β -lactamase	19
5.4.Les bêtalactamases à spectre étendu/élargi	20
5.4.1. Type des BLSE	20
➤ Bêta-lactamases de type TEM	20
➤ Bêta-lactamases de type SHV	21
➤ Bêta-lactamases de type CTX-M	21
Partie pratique	
Matériel et méthodes	23
Objectif du travail	23
1. Zone et lieu d'étude	23
2. Matériel	23
2.1.Nature des prélèvements	23
2.2.Souches de références	24
3. Méthodes	24
3.1.Préparation de la solution mère	24
3.2.Ensemencement	24
3.3.Isolement	25
3.4.Identification	25
3.5.Etude de la sensibilité aux antibiotiques par antibiogramme	25
3.6.Recherche des β -lactamases à spectre élargi (BLSE)	28
3.7.Recherche de facteur de virulence	29

3.8.Conservation des souches	29
Résultats et discussion	
1. Résultats	30
1.1.Ensemencement	30
1.2.Isolement et purification	30
1.3.Identification	30
1.3.1. Etude macroscopique	30
1.3.2. Coloration de Gram	31
1.3.3. Résultats des tests biochimiques	32
1.4. Détermination des types de prélèvements	33
1.5.Résistance aux antibiotiques	33
1.6. Facteur de virulence	38
2. Discussion	40
Conclusion	44
Références bibliographiques	46
Annexes	52

Liste des figures :

Figure 1 : Chronologie de l'introduction des nouvelles classes d'antibiotiques.	7
Figure 2 : Classification clinique des souches en fonction de leur CMI.	8
Figure 3 : Structure du cycle β -lactame.	10
Figure 4 : Analogie structurale entre la pénicilline et D-Ala-D-Ala.	11
Figure 5 : Structures des β -lactamines.	13
Figure 6: Représentation schématique des différents mécanismes de transfert horizontal de gènes.	15
Figure 7 : Représentation de l'altruisme.	18
Figure 8 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries.	18
Figure 9 : Schéma réactionnel de l'ouverture de cycle β -lactame.	19
Figure 10 : Nature des prélèvements analysés.	24
Figure 11: La disposition des disques d'antibiogramme pour le test de synergie.	28
Figure 12 : Photo prise au laboratoire de colonie d' <i>E. coli</i> sur milieu Hektoen.	30
Figure 13 : Photo d'une colonie d' <i>E. coli</i> sur milieu Mac Conkey.	31
Figure 14 : Observation microscopique de frottis après une coloration différentielle de Gram de souches d' <i>E. coli</i> suspectes (Gx1000).	32
Figure 15 : photo des résultats des tests biochimiques.	33
Figure 16 : Pourcentages des souches d' <i>E. coli</i> résistantes et sensibles aux antibiotiques.	34
Figure 17 : Taux d'antibiorésistance des souches d' <i>E. coli</i> aviaires.	36
Figure 18 : Pourcentages de souches résistantes en fonction du nombre d'antibiotiques.	37
Figure 19 : Image de synergie entre le disque amoxicilline+ acide clavulanique et la molécule de C3G chez l'isolat à BLSE (E31).	38
Figure 20 : taux de sensibilités et de résistances aux sérums.	38
Figure 21 : photos illustrant la recherche de la résistance au sérum.	39
Figure 22: Schéma récapitulatif de test de la résistance au sérum	68

Liste des tableaux

Tableau I : liste des antibiotiques testés	27
Tableau X : Taux de sensibilité et de résistance des souches d' <i>Escherichia coli</i>	35
Tableau II : la clef d'identification des entérobactéries de LE MINOR et VIRON (1982).	56
Tableau III : Résultats des tests biochimiques et quelques détails concernant les souches étudiées	57
Tableau IV : Profil de l'antibiorésistance des souches testées	61
Tableau V : résultats de test de résistance au sérum	66

Abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique

APEC : *Escherichia coli* pathogène aviaire

ATB : Antibiotique

BLSE : Bêta-lactamase à Spectre Elargi

CA-SFM : Comité des Antibiogrammes de la Société Française de Microbiologie

C1G, C2G, C3G, C4G, C5G : Céphalosporines de première, seconde, troisième, quatrième et cinquième génération

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CMB : La Concentration Minimale Bactéricide

CMI : La Concentration Minimale Inhibitrice

CTX-M : Bêta-lactamase active on cefotaxim

D Ala : D alanine

DDS : Double disque synergie

E.coli ATCC : *Escherichia coli* Américain type culture collection

EDTA : Ethylène diamine tétraacétique

Iss : *Increased gene survival*

LPS : Lipopolysaccharide

MH : Mueller Hinton

Og : Organes

PLP : Protéines de liaison aux pénicillines

PG : peptidoglycane

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

TDA : Tryptophane désaminase

Résumé

Les infections en filière aviaire dues à *Escherichia coli* sont à l'origine de pertes économiques considérables. Depuis quelques années, les taux d'antibiorésistance ne cessent d'accroître, pour cela et dans le cadre d'une veille sanitaire, cette étude a porté sur l'évaluation de l'antibiorésistance d'isolats d'*E.coli* issus de lésions colibacillaires aviaires provenant de la région centre de l'Algérie, ainsi que la recherche phénotypique de facteurs de virulence associés (résistance au sérum).

Sur 50 prélèvements analysés, 42 se sont montrés porteur d'*E.coli*. Les résultats ont montré que ces dernières étaient résistantes à hauteur de 90,48%. Les taux de résistance les plus importants ont été enregistrés vis-à-vis de la tétracycline (90,4%), suivi de l'ampicilline (68,2%). Tandis que, les autres molécules de la famille des bêta-lactamines rencontrent de faibles taux de résistance avec une sensibilité de tous les isolats à l'imipénème. Pour la famille des aminosides, la kanamycine et la streptomycine sont moyennement actives avec 42,8% et 34,1% respectivement. Alors que, la gentamicine demeure active. Des résistances variables ont été rapportés vis-à-vis des autres antibiotiques testés.

Le principal mécanisme de résistance aux bêta-lactamines observé a été la production de pénicillinases à haut niveau et un seul profil BLSE a été observé.

Le second volet de ce travail a porté sur la recherche de la résistance au sérum. En effet, ce facteur de virulence a été détecté chez 90,47% des souches d'APEC isolées.

Mots clés : *Escherichia coli* aviaires pathogènes (APEC) ; résistance aux antibiotiques ; virulence.

Summary

Infections in the avian sector due to *Escherichia coli* cause considerable economic losses. For several years, the rates of antibiotic resistance have been increasing steadily, for this and as part of a health watch, this study focused on the evaluation of the antimicrobial resistance of *E. coli* isolates from lesions avian colibacilli from the central region of Algeria, as well as phenotypic research for associated virulence factors (serum resistance).

Out of 50 samples analyzed, 42 were having *E. coli*. The results showed that 69,03% were multi-resistant. The highest rates of resistance were recorded against tetracycline (90.4%), followed by ampicillin (68.2%). While, the other molecules of the beta-lactam family encounter low levels of resistance, with all isolates being susceptible to imipenem. For the aminoglycoside family, kanamycin and streptomycin are moderately active with 42.8% and 34.1% respectively. Whereas, gentamicin remains active. Variable resistance was reported for the other antibiotics tested.

The main mechanism of beta-lactam resistance observed was the production of high-level penicillinases and only one ESBL profile was observed.

The second part of this work focused on the search for resistance to serum. Indeed, this virulence factor was detected in 90.47% of the APEC strains isolated.

Key words: Pathogenic avian *Escherichia coli* (APEC); antibiotic resistance; virulence.

Introduction :

La filière avicole algérienne a atteint un stade de développement qui lui confère désormais une place de choix dans l'économie nationale en général (1,1% du PIB national) et dans l'économie agricole en particulier (12 % du Produit agricole brut) (BELLAHOUES et GOUIZI, 2016). Une des plus importantes causes de mortalité en début d'élevage chez les poulets de chair est la colibacillose, une infection bactérienne causée majoritairement par *Escherichia coli* (VERRETTE, 2018).

Escherichia coli est une bactérie Gram négatif ubiquiste, présente dans les intestins des animaux à sang chaud et les humains, mais la présence de gènes de virulence peut la rendre pathogène. Il existe plus de 1000 pathotypes différents et chacun est impliqué dans un certain type d'infection définit, on parle alors de tropisme de la bactérie vis-à-vis de son hôte. Les pathotypes impliqués dans la colibacillose sont ceux causant des infections à l'extérieur du système digestif « extra-intestinal pathogenic *E. coli* » pour *E. coli* pathogène extra-intestinal ou ExPEC). Seulement un sous-groupe de souches parmi les ExPEC, possédant des facteurs de virulence spécifiques pour la volaille et nommé «avian pathogenic *E. coli* » (*E. coli* pathogènes aviaires ou APEC) qui exprime des adhésines et des toxines lui permettant de coloniser le système digestif de la volaille et causer une infection (HALFAOUI *et al.*, 2017 ; VERRETTE, 2018 ; MESSAILI *et al.*, 2019).

Les colibacilloses sont les infections bactériennes les plus fréquentes chez les volailles. Elles représentent vraisemblablement la première cause de traitement antibiotique dans les élevages. Une colibacillose aviaire est une infection localisée ou généralisée causée par *Escherichia coli* pathogène (Avian Pathogenic *E coli* ou APEC). Elle se manifeste sous plusieurs formes : septicémie colibacillaire, coligranuloma, péritonite, salpingite, synovite, ostéomyélite, arthrite, panophtalmie, omphalite, cellulite et autres (OUBOUYAHIA, 2021).

La colibacillose engendre ainsi des pertes économiques notables, ce qui a poussé les acteurs du milieu à utiliser des antibiotiques à des fins de traitement, mais aussi de prophylaxie et en facteur de croissance. Il résulte de cette pratique anarchique une augmentation des cas de multi résistances à différents antibiotiques et l'apparition de différents gènes de résistances pouvant contaminer l'environnement et passer à l'humain , ce qui réduirait grandement les protocoles thérapeutiques de traitement des infection en

médecine humaine. *E. coli* est utilisé comme sentinelle et indicateur de la pression de sélection des antibiotiques et des résistances qui en résulte (MEGUENNI *et al.*, 2019).

Notre étude a pour principal objectif l'étude de l'antibiorésistance d'*E coli* pathogènes aviaires (poulet de chair, poulet ponte, poussins reproducteur chair...) responsables de colibacilloses dans la région centre Algérien. A cet effet, le travail a consisté à la détermination des profils d'antibiorésistance d'une collection de pathogènes d'*E coli*, ainsi que la détection des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et la recherche de la résistance au sérum (facteur de virulence).

Partie bibliographique

Chapitre I : *Escherichia coli*

Escherichia coli est la bactérie anaérobie facultative la plus abondante de la flore intestinale commensale des animaux à sang chaud, où elle vie en symbiose avec son hôte et le reste des bactéries du microbiote (LAAREM *et al.*, 2017). Cependant, elle peut parfois engendrer des maladies, locales ou systémiques, responsables de taux élevés de morbidité et de mortalité dans le monde (VAISH *et al.*, 2016 ; ABREU et BARBOSA, 2017).

1. Historique

Escherichia coli est un bacille Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae* (JANG *et al.*, 2017). La découverte de l'une des bactéries qui, de nos jours est l'une des plus étudiée, revient au pédiatre allemand **Theodor Escherich**, qui en 1885 a isolé à Munich en Allemagne la première souche qu'il nomma *Bacterium coli commune* «bactérie commune du colon». En 1893, le vétérinaire DANISH a supposé que ce germe pouvait être pathogène ou non pathogène selon la souche contaminante. Cette bactérie a été par la suite renommée *Escherichia coli* en l'honneur de son premier observateur par CASTELLANI et CHALMERS (DESROCHES *et al.*, 2018 ; MAINIL, 2013).

2. Taxonomie

Escherichia coli appartient à la famille des *Enterobacteriaceae* qui comprend 51 genres. Le genre *Escherichia* compte 5 espèces : *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermanii*, *E. vulneris* et *E. blattae*. La classification d'*E.coli* selon la seconde Edition de Bergey's of Systematic bacteriology (2004) est la suivante :

Phylum: *Proteobacteria*

Classe : *Gammaproteobacteria*

Ordre : *Enterobacteriale*

Famille : *Enterobacteriaceae*

Genre : *Escherichia*

Espèce : *Escherichia coli*

3. Caractéristiques bactériologiques

3.1. Caractères morphologiques

E. coli, autrement appelé coccobacille est un bacille à Gram négatif, ayant une forme cylindrique (bâtonnet), de coloration uniforme, de 2 à 3 μm de long et 0,6 μm de large.

Les souches sont en général mobiles, non sporulées, et possèdent une couronne flagellaire, (GROSJEAN et PASQUIER, 2009 ; VAISH *et al.*, 2016).

3.2. Caractères cultureux

L'espèce *E. coli* est aéro-anaérobie facultative et se développe à une température de 37°C. Son pH optimum se situe entre 7 et 7,2. Les *E. coli* se multiplient sur gélose simple ou en bouillon, dans ce dernier on obtient un trouble homogène après quelques heures d'incubation par agitation. Sur milieu gélosé, les *E. coli* forment des colonies généralement rondes, lisses, à contour régulier, et leur diamètre est de 2 à 3 mm après 18 heures d'incubation. Le dédoublement de cellule a lieu toutes les 20 minutes (COHEN et KARIB, 2006).

3.3. Caractères biochimiques

Selon la clé d'identification des entérobactéries de LE MINOR et VIRON (1982), *E. coli* possède un ensemble de caractères biochimiques qui permet de la différencier des espèces voisines. *E. coli* a la capacité de fermenter divers types de sucres notamment le glucose, le lactose, le mannitol et le saccharose pour certaines souches, avec production d'acide organique. Parmi les caractères spécifiques d'*E. coli* :

- Produit de l'indole à partir du tryptophane ;
 - N'utilise pas le citrate comme source de carbone ;
 - Ne produit pas d'acétoïne (réaction de Voges-Proskauer négative) ;
 - Elle est uréase négatif ; désaminase négatif ; oxydase négatif et catalase positif.
- Escherichia coli* ne possède pas d'arginine dihydrolase mais réduit les nitrates en nitrites (JOLY et REYNAUD, 2002).

3.4. Caractères antigéniques

Au sein de chaque genre, on individualise des espèces par l'étude des caractères biochimiques ou antigéniques. Les entérobactéries possèdent toutes des antigènes de paroi (somatiques) ou antigènes O. Les entérobactéries mobiles possèdent en plus des antigènes de

flagelle (flagellaires) ou antigènes H. Enfin, certaines possèdent un antigène d'enveloppe ou antigène K (AHMED AMMAR, 2017).

4. Classification d'*Escherichia coli* selon le pathotype

Les souches bactériennes appartenant à la même espèce et causant les mêmes symptômes en utilisant les mêmes facteurs de virulence sont classés dans un même pathotype (KAPER *et al.*, 2004). Pour la bactérie *Escherichia coli*, on distingue deux principaux pathotypes :

- Les IPEC (intestinal pathogenic *E. coli*) qui causent principalement des diarrhées d'origine alimentaire et se retrouvant dans les fèces (RILEY, 2020), sont subdivisés en six groupes :
E. coli entéropathogènes (EPEC) ; *E. coli* entérotoxinogènes (ETEC) ;
E. coli entéroagréatives (EAEC) ; *E. coli* entérohémorragiques (EHEC) ;
E. coli entéroinvasives (EIEC) ; *E. coli* à adhésion diffuse (AIEC).
(FARFAN-GARCIA *et al.*, 2016).
 - Les ExPEC (extra intestinal pathogenic *E. coli*) responsable de symptômes extra intestinaux (LINDSTEDT *et al.*, 2018) dont :
E. coli uropathogènes (UPEC) responsables de l'infection du tractus urinaire ;
E. coli liées à la méningite néonatale (NMEC) ;
E. coli associés à la septicémie (SePEC) ;
E. coli aviaire pathogène (APEC) responsables de la colibacillose aviaire et qui nous intéresse dans ce mémoire.
- ***Escherichia coli* pathogène aviaire (APEC)**

Les *E. coli* pathogènes des volailles responsables d'infection extra-intestinales, septicémique ou localisées, dues aux propriétés invasives des souches en causes. Le point départ de ces infections est le plus souvent respiratoire. Les isolats d'APEC appartiennent généralement à certains sérogroupes O1, O2 et O78 (LA RAGIONE et WOODWARD, 2002 ; RONCO *et al.*, 2017).

5. Facteurs de virulence

Un certain nombre de facteurs de virulence ont été étudiés chez les APEC. Ces facteurs de virulence regroupent les adhésines impliquées dans l'adhérence des bactéries au

tractus respiratoire, la résistance à l'activité bactéricide du complément ou la résistance au sérum, nécessaire à la survie des bactéries dans le sang, les systèmes de captation de fer (aérobactine), utiles à la multiplication des bactéries dans le sang ; les toxines et d'autres propriétés récemment décrites tels que les flagelles, les antigènes capsulaires et l'hémolysine (LA RAGIONE et WOODWARD, 2002).

Chapitre 2 : Généralités sur les antibiotiques

1. Définitions

Les antibiotiques sont au départ des métabolites secondaires produit par des micro-organismes, qui à faible concentration, ont des rôles dans les fonctions biologiques et à plus forte concentration, une action bactéricide ou bactériostatique (AWAD *et al.*, 2012). Le miracle antibiotique a eu lieu lors des premières utilisations de la pénicilline en 1941, puis de la streptomycine en 1944 ; on avait alors compris que l'évolution jusqu'alors subie des infections bactériennes serait bouleversée et allait devenir maîtrisable. Ces progrès furent couronnés par l'attribution de trois prix Nobel de médecine : G. Domagk en 1939 (découverte du protosil) ; A. Fleming, E. Chain et H. Florey en 1945 (découverte de la pénicilline) et S. Waksman en 1952 (découverte de la streptomycine) (TREMOLIERES, 2010) et bien d'autres molécules ont été introduites depuis.

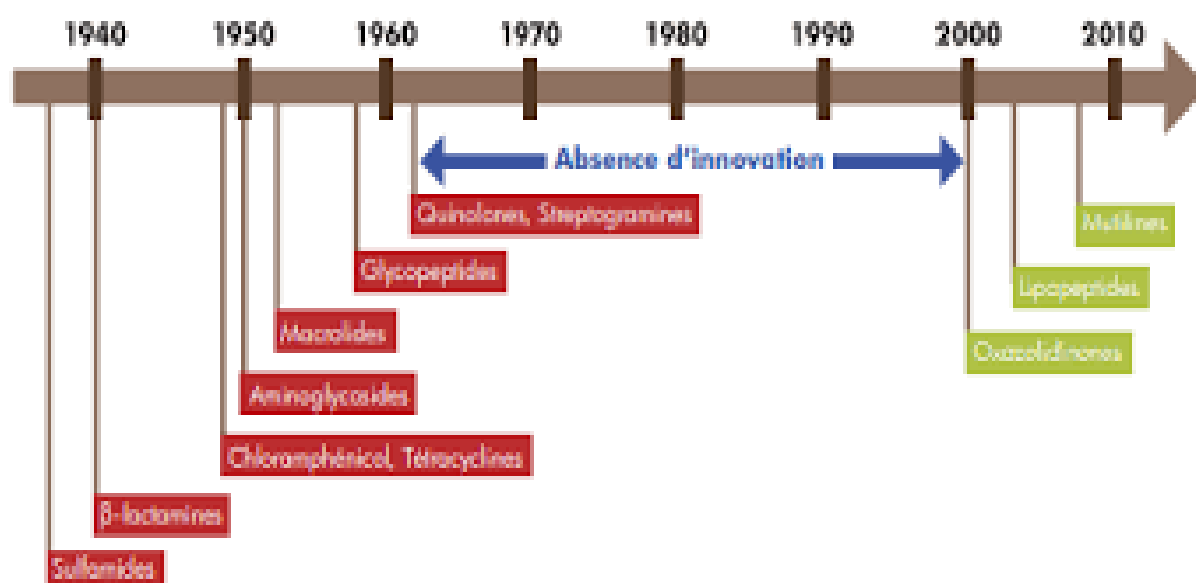


Figure 1 : Chronologie de l'introduction des nouvelles classes d'antibiotiques (FISCHBACH et WALSH, 2009).

Les antibiotiques, terme proposé par Dubos en 1940 (du grec anti, contre et bios, la vie) a connu une évolution dans sa définition, mais de nos jours, selon la *World Organisation for Animal Health* (2016), un agent antimicrobien est une substance naturelle semi-synthétique ou synthétique qui inhibe l'activité microbienne (tue ou inhibe la croissance des microorganismes) à des concentrations pouvant être administrée *in-vivo*. Les vermifuges et les substances classées comme désinfectants ou antiseptiques ne sont pas

compris dans cette définition. Le mot antibiotique englobe les antifongiques, antiviraux et antimicrobiens et c'est à cette dernière classe que nous nous intéressons (ROTH *et al.*, 2019). Les agents antimicrobiens peuvent être utilisés de différentes manières notamment en médecine vétérinaire :

- Médicament vétérinaire : l'usage thérapeutique a pour but de traiter les animaux malades afin de les guérir et de réduire la mortalité et le risque de transmission zoonotique (ROTH *et al.*, 2019).
- Prophylaxie : à des périodes bien définies ou l'animal est fragile, les antibiotiques peuvent être administrés à des fins de prévention (ROTH *et al.*, 2019).
- Métaphylaxie : quand une infection collective très contagieuse se répand il est fréquent, notamment chez la volaille, d'administrer un antibiotique même au sujet ne présentant aucun symptôme (ROTH *et al.*, 2019).
- Facteur de croissance : depuis 2006 dans l'union européenne (UE), et depuis 2017 aux USA, il est interdit d'utiliser les antibiotiques en tant que facteur de croissance, mais cela reste une pratique courante dans les autres pays moins développés (ROTH *et al.*, 2019).

2. Classification

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs caractéristiques :

2.1. Mode d'action

Un antimicrobien peut avoir deux actions différentes sur un germe qui lui est sensible :

- **Une action bactériostatique** : dans ce cas on pourra calculer la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui correspond à la plus faible concentration pour laquelle la croissance d'une bactérie n'est plus observable après 24 heures de culture.

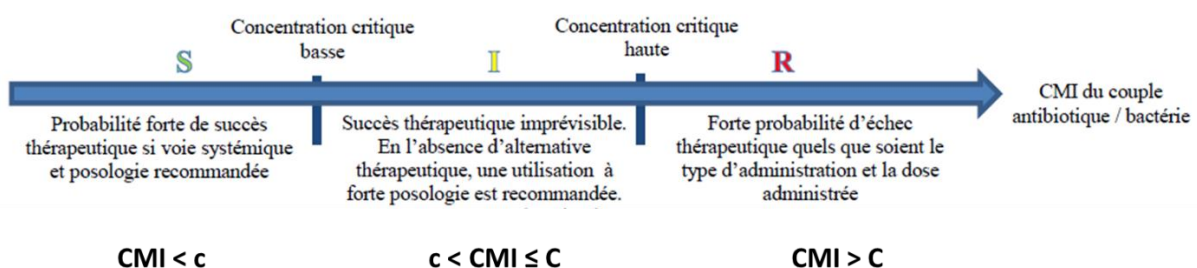


Figure 2 : Classification clinique des souches en fonction de leur CMI (PREVOT et REBULARD, 2019)

- **Une activité bactéricide :** on peut alors calculer la concentration minimale bactéricide (CMB) , qui permet de tuer le micro-organisme en un temps donné.

2.2. Spectre d'activité d'un antibiotique se définit comme l'ensemble des espèces de bactéries sensibles à un antibiotique, ce spectre peut être modifié selon que la souche ait acquis ou non une résistance.

2.3. Cible thérapeutique

2.3.1. Antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique

- **Les aminosides :** ou aminoglycosides se composent de sucres aminés reliés par des ponts glycosidiques à un noyau central « aminocyclitol » ou « streptamine». Ils se fixent à la sous-unité 30S du ribosome, inhibant ainsi la synthèse protéique, on peut citer la streptomycine et la gentamicine (PRESTON et BRICELAND, 1995).
- **Les cyclines :** elles sont produites par *Streptomyces spp* ou par hémisynthèse et constituées de quatre cycles accolés, d'où leur nom, auxquels sont fixés des groupements fonctionnels (CHOPRA et ROBERTS, 2001).
- **Les macrolides :** produits par *Streptomyces spp* ou obtenus par hémisynthèse. Ils sont constitués d'un noyau lactonique, et sont classés en fonction de la taille de ce cycle sur lequel est fixé un sucre aminé et/ou un sucre neutre (DINOS, 2017).

2.3.2. Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques

- **Les quinolones :** ce sont des antibiotiques synthétiques, à concentrations dépendantes, à large spectre et avec une activité bactéricide rapide. Les quinolones agissent sur l'ADN gyrase et la topoisomérase IV conduisant à un défaut de synthèse de l'ADN et donc à la mort de la bactérie (ALDRED *et al.*, 2014).

2.3.3. Antibiotiques qui inhibent une voie métabolique

- **Le triméthoprim** : est un antibiotique bactériostatique temps dépendant qui inhibe la synthèse de l'ADN. Il est utilisé en synergie avec le Sulfaméthoxazole de la famille des sulfamides et cette association Co-trimoxazole a une action bactéricide dans le cas de cystites, pyélonéphrites ou infections digestives (COCKERILL et EDSON, 1987).

2.3.4. Antibiotiques avec une action sur la membrane

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

polymyxine E aussi appelée colistine. Ce sont des composés constitués d'un cycle de 7 acides aminés et d'une chaîne latérale sur laquelle est lié un acide gras. Ils ont donc des propriétés hydrophiles et lipophiles (détergents) responsables de leurs modes d'action antibactériens. Le principal consiste en la déstabilisation des membranes bactériennes. Les polymyxines se fixent au lipide A, constituant du lipopolysaccharide (LPS) ce qui aboutit à la perméabilisation de la membrane externe. La membrane interne est à son tour lysée par les polymyxines ayant atteint l'espace périplasmique. Les polymyxines ne sont efficaces que sur les bactéries à Gram-. Elles présentent une néphrotoxicité mais leur utilisation a regagné de l'intérêt pour le traitement d'infections dues à des bactéries à Gram- multi-résistantes (ABDELRAOUF *et al.*, 2012).

2.3.5. Antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane (PG)

- **Les bêta-lactamines** : Alexander Fleming fut le premier à remarquer le pouvoir antimicrobien de la pénicilline en 1928. C'est en travaillant sur une autre thématique qu'il a observé la contamination d'une culture de *Staphylococcus aureus* par le *Penicillium notatum*, et il a su voir l'intérêt remarquable de ce phénomène. Il donnera le nom de pénicilline à cet inhibiteur d'après son organisme d'origine. La pénicilline a donc été la première molécule thérapeutique naturelle montrant une activité antibactérienne *in vivo*, non inactivée dans l'organisme, et non toxique pour l'Homme. De cette molécule découlera la famille des bêta-lactamines (β -lactamines), qui sont des molécules à large spectre, avec une action temps dépendante et une faible toxicité pour les organismes traités. Leur obtention est facile et engendre de faibles coûts de production. L'élément structural commun à toutes les molécules de cette famille est le noyau β -lactame (FIGURE 3).

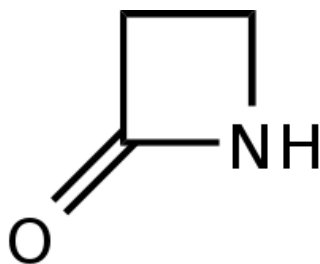


Figure 3 : Structure du cycle β -lactame (BEN YOUSSEF *et al.*, 2016)

En fonction des cycles et chaînes latérales ajoutés à ce noyau, on distinguera quatre (4) sous-familles : les pénèmes, les céphèmes, les monobactames et les carbapénèmes. Chaque sous-famille aura sa propre biodisponibilité et son spectre d'activité.

L'inhibition de la synthèse du PG par les β -lactamines intervient à l'étape de transpeptidation. En effet, il y a une homologie structurale (ZAPUN A *et al.*, 2008) entre le dipeptide D-Ala-D-Ala et le noyau β -lactame (Figure 4). Les β -lactamines servent de substrat aux transpeptidases, mais dans ce cas-là, la sérine active n'est pas libérée en fin de réaction, elle reste liée aux β -lactamines. Il y a donc inhibition irréversible de la PLP ce qui se traduit par une inhibition de la synthèse du PG avec des conséquences délétères pour la bactérie.

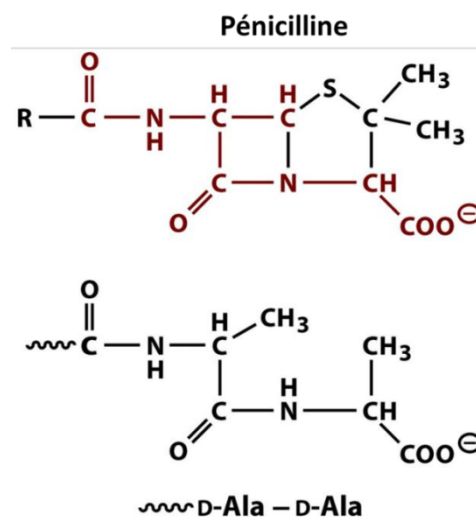


Figure 4 : Analogie structurale entre la pénicilline et D-Ala-D-Ala (GROVER, 2006).

3. Les sous familles des β -lactamines

3.1. Les pénèmes : sont un large groupe de β -lactames incluant la pénicilline. Elles sont formées du cycle β -lactame associé à un cycle thiazolidine. Les pénicillines naturelles sont les pénicillines G et V (respectivement benzylpénicilline et phénoxympénicilline).

3.2. Les aminopénicillines : comme l'ampicilline et l'amoxicilline, Leur groupement amine les rend plus hydrophiles, ce qui facilite leur prise en charge par les porines présentes chez les Gram-. Leur accès aux PLPs présentes dans l'espace périplasmique en sera facilité. Elles sont utilisées contre les bactéries à Gram+ aérobies, les coques à Gram- et certaines entérobactéries comme *E. coli* et *P. mirabilis* par exemple. Elles sont sensibles aux pénicillinases et de ce fait, utilisées en combinaison avec un

inhibiteur de β -lactamases, par exemple amoxicilline + acide clavulanique = Augmentin®

3.3.Les céphemes : depuis 1970, les céphalosporines, un des groupes majeurs des céphemes, est l'agent anti infectieux le plus puissant et le plus utilisé, en comparaison avec la pénicilline, le cycle thiazolidine est remplacé par un cycle dihydrothiazine qui possède un carbone supplémentaire. Elles ont été découvertes par Giuseppe Brotzu en 1940 à partir d'un champignon *Cephalosporium acremonium*. Elles sont classées en générations qui correspondent à la date d'apparition de différents analogues avec de nouvelles propriétés :

- **Les céphalosporines de première génération** (C1G : céfalotine, céfazoline) sont actifs vis-à-vis des bactéries Gram+ sauf les entérocoques et modérément actifs sur quelques germes Gram- (VAN BAMBEKE et TULKENS, 2010).
- **Les céphalosporines de deuxième génération** (C2G : céfamandole, céfuroxime et céfoxitine) sont résistantes au bêta-lactamases et ont un plus large spectre que les C1G (VAN BAMBEKE et TULKENS, 2010).
- **Les céphalosporines de troisième génération** (C3G : céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone) ont un spectre d'action moindre pour les Gram+ mais plus élargi pour les Gram- telles que les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*. Elles sont utilisables à plus faible concentration et sont plus résistantes aux céphalosporinases que les C1G et C2G. Un de leurs avantage majeur est leurs capacité à traverser la barrière hémato encéphalique et sont donc prescrites dans le cas de méningites mais elles sont malheureusement hydrolysées par les céphalosporinases (à spectre étendue) (VAN BAMBEKE et TULKENS, 2010).
- **Les céphalosporines de quatrième génération** (C4G : céfépime et cefpirome) résistent mieux à l'hydrolyse des céphalosporinases que les C3G. De plus elles ont une meilleure affinité pour les PLPs (FERNANDES *et al.*, 2013).
- **Les céphalosporines de cinquième génération** (C5G : cefotetan, cefoxitin, ceftaroline) parmi les C5G, certaines molécules sont actives vis-à-vis des *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant (SAMR). La ceftaroline est même active sur les BLSE et les AmpCs en association avec l'amikacine (FERNANDES *et al.*, 2013).

3.4.Les Monobactames : dont le seul commercialisé est l'aztreonam, sont actifs contre les Gram- et pas les Gram+, résistants aux bêta lactamases à spectre étroit et peuvent être prescrits dans le cas d'une allergie aux pénicillines.

3.5. Les carbapénèmes : sont les β -lactamines les plus récemment développées avec le spectre d'activité le plus large : Gram- et Gram+. De plus, ils sont résistants aux pénicillinases et céphalosporinases (chromosomiques ou plasmidiques) ainsi qu'aux β -lactamases à spectre étendu (BLSE) (par exemple de type SHV, TEM et CTX-M) et sont donc des candidats de choix pour traiter des infections impliquant des organismes résistants. Ce sont des antibiotiques dits de "dernier recours". L'imipénème est de toutes les β -lactamines, celle avec le spectre le plus large. Malheureusement, contrairement au méropénème, ertapénème et doripénème, il est hydrolysé par les dihydropeptidases dans les tubules rénaux. C'est pourquoi il est utilisé en association avec la cilastatine qui inhibe ce catabolisme. Leur usage est principalement limité au milieu hospitalier pour traiter les infections nosocomiales, mais l'incidence des entérobactéries produisant des BLSE tant à l'hôpital que dans la population pourrait entraîner une augmentation de leur utilisation (FERNANDES *et al.*, 2013 ; BOUTAL, 2017).

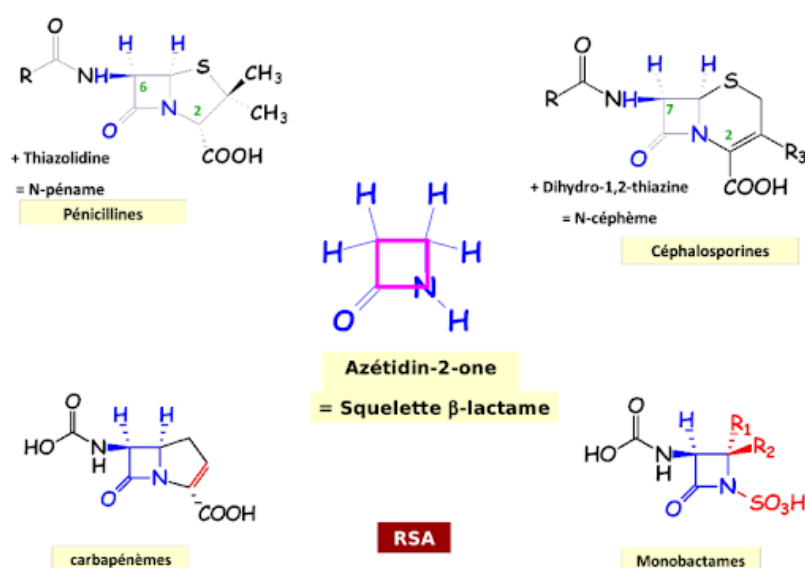


Figure 5 : Structures des β -lactamines (GIRARD-THERNIER, 2012-2013)

Chapitre 3 : La résistance aux antibiotiques

L'utilisation des antibiotiques a systématiquement induit l'émergence et la sélection de bactéries résistantes à l'action de ces molécules. Ces bactéries ont été découvertes dans un premier temps en milieu hospitalier et ensuite en milieu communautaire, chez les animaux d'élevages et dans l'environnement.

1. Définitions

La résistance bactérienne se définit comme la capacité de continuer à croître ou à survivre en présence de l'antibiotique. Les conditions d'activité d'un antibiotique sont de posséder une cible spécifique, de demeurer sous forme active, d'accéder à la cible et d'interagir avec elle en la désactivant.

La résistance naturelle est programmée sur le génome et constante à l'intérieur du taxon; elle constitue un critère d'identification stable d'une espèce. Les résistances acquises sont quant à elles consécutives à des modifications de l'équipement génétique (LEGRAND, 2017).

2. Types de résistance

2.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque à un antibiotique est essentiellement due à la présence de gènes chromosomiques ; elle est donc commune à toutes les bactéries de la même espèce (LOZNIEWSKI, 2010). Cette résistance est stable, transmise à la descendance, mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal, la résistance des bactéries à Gram négatif à la vancomycine est naturelle (PIERROT, 2015).

2.2. Résistance acquise

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes. Elle résulte de mécanismes qui sont liés à l'ADN de la bactérie et sont donc caractérisés par des mutations ou des transferts de gènes de résistances d'une bactérie résistante vers une bactérie sensible (MOROH, 2013). La capacité de multiplication très rapide des bactéries favorise la sélection d'évènements génétiques favorables et la possibilité d'échange d'information même entre espèces lointaines leur conférant un très grand pouvoir d'adaptation aux contraintes du milieu.

3. Génétique de la résistance bactérienne

L'acquisition de gènes de résistance peut se faire soit

3.1. Par mutation de gène endogène (résistance chromosomique)

Cette mutation est à la fois rare et aléatoire, transmissible à toute la lignée et permanente. Elle n'est pas provoquée par la présence de l'antibiotique, mais elle provoque un avantage sélectif en sa présence. La probabilité de deux mutations simultanées est très faible, cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques (LOZNIEWSKI, 2010).

3.2. Par transfert horizontal de gènes (HGT) (résistance extra-chromosomique)

L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles tels que les plasmides, les transposons ou les intégrons qui sont des éléments génétiques mobiles pouvant être transférés à différentes souches ou espèces bactériennes (COURVALIN, 2016). Comme les mutations chromosomiques, les gènes de résistances plasmidiques se transmettent verticalement. Toutefois, les plasmides peuvent aussi se transmettre horizontalement selon trois modes de transmission, à savoir la conjugaison, la transformation et la transduction (CHARDON et BRUGERE, 2014)(Voir figure 6).

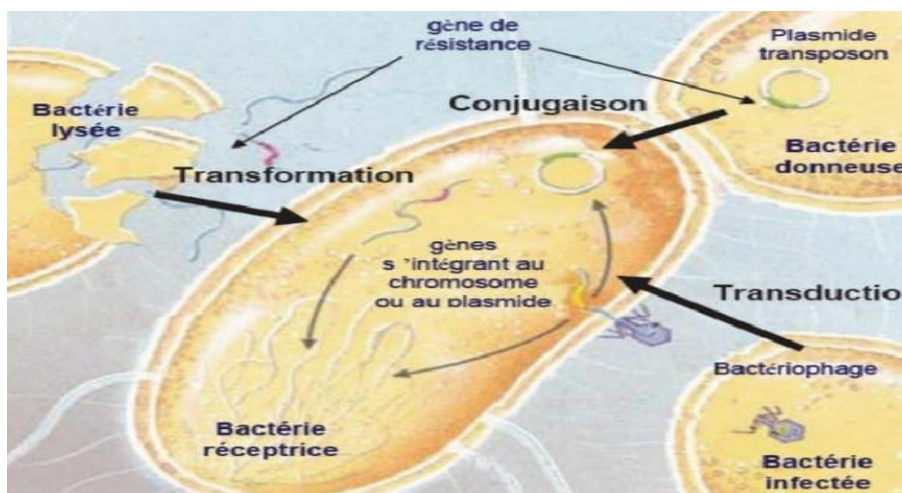


Figure 6: Représentation schématique des différents mécanismes de transfert horizontal de gènes (FAURE, 2009).

Une même souche bactérienne peut accumuler les mécanismes de résistance, mutation ou acquisition de gènes, on parle alors de multi-résistance. Les bactéries multi résistantes ou

BMR, résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques et les bactéries pan-résistantes sont celles qui conduisent à des impasses thérapeutiques.

4. Mécanismes de résistance

Il y a plusieurs mécanismes qui permettent aux bactéries de contrecarrer l'action des antibiotiques (MUYLEAERT *et al.*, 2012). Les principales stratégies utilisées sont décrites ci-dessous et illustrées dans la figure 7.

4.1. Imperméabilité aux antibiotiques

La majorité des antibiotiques ont des cibles intracellulaires, ce qui implique que la molécule doit traverser la membrane externe pour avoir un effet antimicrobien. Les bactéries ont développé des mécanismes pour bloquer la diffusion des antibiotiques. Ce phénomène est très répandu chez les bactéries à Gram négatif pour lesquelles cette diffusion concerne les tétracyclines, les fluoroquinolones ou les β -lactamines, et qui dépend des porines (PAGES *et al.*, 2008).

La résistance médiée par les porines peut résulter de plusieurs phénomènes :

- ✓ Un changement dans le type de porines exprimées
- ✓ Un changement dans le niveau d'expression des porines
- ✓ Une mutation changeant la spécificité de la porine

4.2. Efflux des molécules d'antibiotiques

Les bactéries possèdent une machinerie constituée de pompes à efflux, capables d'expulser les déchets du métabolisme hors de la cellule. Ces mêmes pompes peuvent être impliquées dans les phénomènes de résistance aux antibiotiques en limitant l'accumulation de la molécule au contact de sa cible. Ces pompes à efflux peuvent être spécifique d'une famille d'antibiotiques ou avoir une spécificité envers plusieurs familles rendant la bactérie multi-résistante (POOLE, 2005). Une surexpression de ces pompes a donc un effet délétère sur l'efficacité des antibiotiques (YASUFUKU *et al.*, 2011).

4.3. Modification de la cible

La résistance aux antibiotiques peut aussi survenir si l'antibiotique ne peut plus interagir avec sa cible, soit parce que cette dernière est protégée, soit parce qu'elle est modifiée, ce qui génère une perte d'affinité de l'antibiotique. Un exemple de protection de la cible est responsable de la résistance aux quinolones en agissant comme un homologue de l'ADN qui se fixe sur les sites de liaison à l'ADN de la

gyrase et de la topoisomérase IV. Le nombre de complexes ADN/gyrase est ainsi limité ce qui diminue le nombre de complexes gyrase/ADN clivé/quinolone délétère pour la bactérie (JACOBY *et al.*, 2014). Le plus souvent une modification de la cible est incriminée soit :

✓ Par une modification de la cible suite à une mutation dans le gène correspondant (exemple mutation pour les gènes de la gyrase ou de la topoisomérase IV et résistance aux fluoroquinolones) (HOOPER, 2002).

✓ Par une modification enzymatique de la cible, par exemple par méthylation du ribosome générant une résistance aux macrolides (LECLERCQ, 2002).

✓ Par le remplacement de la cible avec comme exemple l'acquisition par *S. aureus* d'une PLP exogène (PBP2a) portée par le gène *mecA*. Cette PLP a une faible affinité pour les bêtalactamines rendant tous les membres de cette famille inefficaces contre ce pathogène (HIRAMATSU *et al.*, 2013).

4.4. Modification des molécules d'antibiotiques

Ce phénomène fait essentiellement appel à des enzymes qui vont modifier chimiquement la molécule d'antibiotique par acétylation, phosphorylation ou adénylation. La molécule peut également être dégradée par l'action de l'enzyme et le mécanisme le plus couramment rencontré cible les β -lactamines. Les enzymes responsables sont appelées les β -lactamases. Ce mécanisme de résistance est celui principalement rencontré chez les bactéries à Gram négatif, dont les entérobactéries (BONOMO, 2017).

4.5. Autre mécanisme : « l'altruisme »

Les bactéries très résistantes sont capables de synthétiser l'indole en très grande quantité pour subvenir aux besoins des bactéries sensibles. Seule une minorité d'individus hautement résistants se distinguent, et ces mutants (moins de 1% de l'ensemble) aident les autres en produisant ainsi l'indole, qui aide les cellules à lutter contre le stress oxydatif et à se débarrasser des antibiotiques. Cela évite aux plus faibles de mourir et leur donne du temps pour acquérir à leur tour des résistances. Ce composé organique possède une double fonction de résistance : efflux des antibiotiques et activation d'une voie métabolique empêchant la synthèse de radicaux libres qui peut être favorisée par l'antibiotique (VEYSSIERE, 2019).

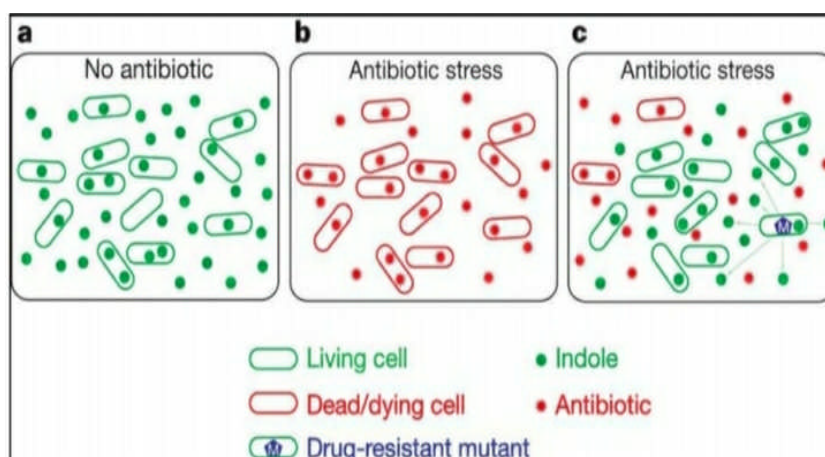


Figure 7 : Représentation de l'altruisme (Anonyme, 2018)

A : Cellules sans antibiotiques ; B : Cellules en présence de l'antibiotique soumise au stress oxydatif ; C: Cellules sans antibiotique distribuant de l'indole à celles soumises au stress oxydatif de l'antibiotique

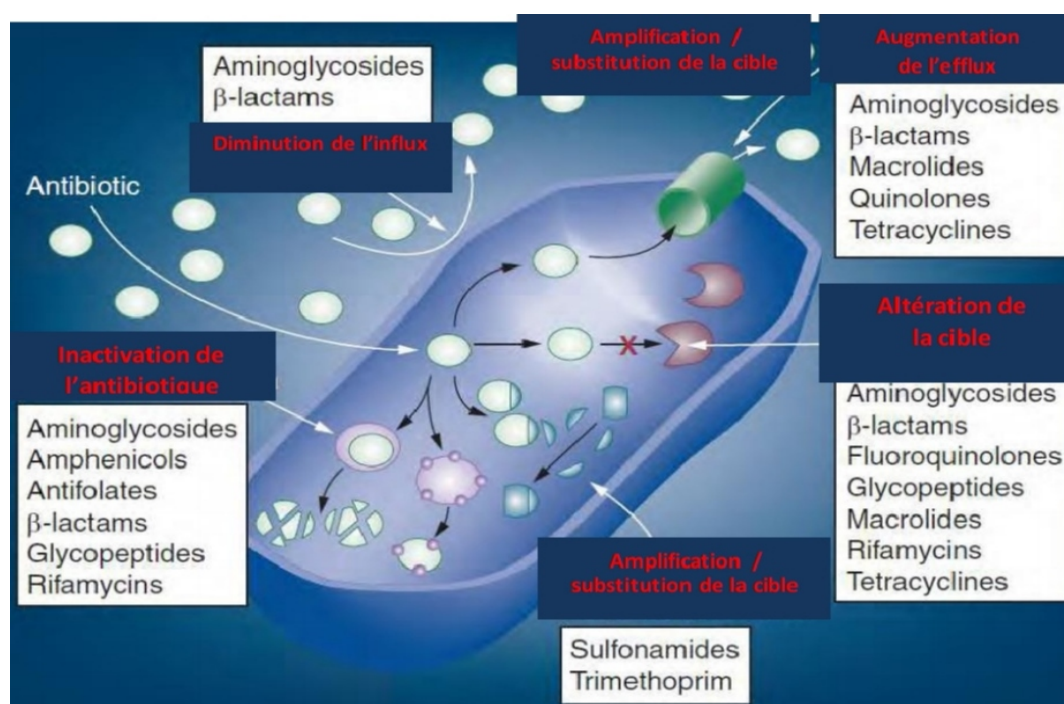


Figure 8 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries

(d'après SCHMIEDER et EDWARDS, 2012)

5. Les bêta-lactamases

La première β -lactamase décrite a été identifiée chez *Escherichia coli* et bien avant l'utilisation de la pénicilline en médecine (ABRAHAM et CHAIN, 1940). Par la suite,

l'utilisation croissante des β -lactamines a augmenté la pression de sélection et a favorisé la sélection d'organismes exprimant de multiples β -lactamases (MASSOVA et MOBASHERY.1998).

5.1. Classification des β -lactamases

Il existe principalement deux classifications (BUSH et JACOBY, 2010) pour ces enzymes :

- soit en fonction de leurs substrats et de leurs inhibiteurs (comme le clavulanate et l'EDTA) selon Bush-Jacoby-Medeiros et elles sont alors classées de groupe 1 à 4 ;
- soit en fonction de leur homologie de séquence en acides aminés et l'on parle alors des classes de Ambler A, B, C et D. (JACOBY, 2006).

5.2. Mode d'action des β -lactamases

Les β -lactamases catalysent de manière efficace et irréversible l'hydrolyse du pont amide de l'anneau β -lactame des pénicillines, des céphalosporines et des monobactames (voir la figure 8), pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif. Ainsi, les pénicillines sont dégradées en acide pénicilloïque et les céphalosporines en acide céphalosporoïque (ELHANI ,2012 ; BECEIRO *et al.*, 2013 ; DOI *et al.*, 2017).

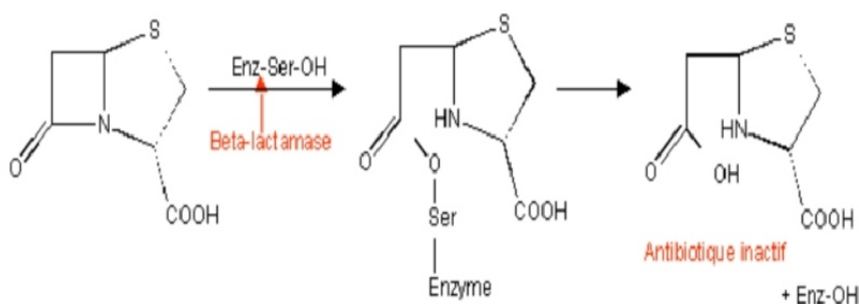


Figure 9 : Schéma réactionnel de l'ouverture de cycle β -lactame (LAGHA, 2015).

5.3. Les inhibiteurs de β -lactamase

Les inhibiteurs des β -lactamases possèdent une faible activité antibactérienne intrinsèque. En se liant à la β -lactamase, ils permettent l'activité de la β -lactamine à laquelle ils sont associés. Il en résulte une action synergique et une augmentation de l'activité de la β -lactamine. Actuellement, sont disponibles l'association (ZENATI, 2016) :

- Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin) ;
- Pipéracilline-tazobactam (Tazocillin) ;
- Sulbactam : en plus de son effet inhibiteur irréversible sur les β -lactamases, le sulbactam a une activité antibiotique intrinsèque sur quelques germes, mais il est toujours utilisé en association avec les antibiotiques détruisant par les β -lactamases ;
- Sulbactam+ampicilline

5.4. Les bêtalactamases à spectre étendu/élargi

Les BLSE sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes découvertes dans les années 80 en France, puis en Allemagne. Elles sont induites soit par des plasmides, soit par la mutation du génome naturel. Les gènes portant les BLSE sont transférables, on les trouve surtout chez *Klebsiella pneumoniae* et plus rarement chez *Enterobacter*, *Citrobacter* ou *Escherichia coli*.

Les BLSE sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine), ni les carbapénèmes (imipénem) et elles sont inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam, Ces trois derniers étant les inhibiteurs de bêtalactamases.

La détection des souches productrices de BLSE est importante, elle s'effectue grâce à un test spécifique *in vitro*, qui est effectué en parallèle de la réalisation de l'antibiogramme. Il s'agit de mettre en évidence la synergie d'activité entre une C3G et une association contenant de l'acide clavulanique. On obtient une image caractéristique de synergie d'action en "bouchon de champagne".

5.4.1. Type des BLSE

Plus de 200 BLSE sont décrites et classées en 11 familles différentes : TEM, CTX, HSV, OXA, FEC, BES, SFO, PER, VEB, GES, TLA (BUSH et JACOBY, 2010 ; CATTOEN, 2011 ; ELHANI, 2012).

Les 3 majeures familles sont :

- **Bêta-lactamases de type TEM (TEMONEIRA** du nom du patient)

Les BLSE de type TEM dérivent de TEM-1 et TEM-2 par substitution d'un ou de plusieurs acides aminés (ELHANI, 2012). Elles ont été détectées pour la première fois sur une

souche d'*E. coli* isolée chez un patient à Athènes en Grèce en 1965. Elles comptent actuellement plus de 150 dérivés dont plus de 100 avec un phénotype BLSE.

Bien que les BLSE de type TEM sont fréquemment retrouvées chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, elles sont aussi rapportées parmi les autres membres de la famille des entérobactéries tel que *Enterobacter*, *Salmonella* et *Neisseria* (CATTOIR, 2008).

Jusqu'à 90% de la résistance à l'ampicilline chez *Escherichia coli* est due à la production de TEM-1, qui est capable d'hydrolyser l'ampicilline et à un degré moindre l'oxacilline ou la céfalotine (ELHANI, 2012).

➤ **Bêta-lactamases de type SHV (SulfoHydryl Variable)**

Tout comme les enzymes de type TEM, la majorité des enzymes SHV identifiées actuellement sont des BLSEs et dérivent toutes de SHV-1 et de SHV-2. Ce sont des β -lactamases codées par le gène *blaSHV* chromosomique naturellement présent chez les souches appartenant au phylogroupe Kp1 de l'espèce *Klebsiella pneumoniae*. La résistance induite par SHV-1 est limitée aux pénicillines. SHV-1 est aussi responsable de près de 20% de la résistance plasmidique à l'ampicilline chez cette espèce (ELHANI, 2012). Par contre, SHV-2, qui a été décrite pour la première fois en 1983 chez *Klebsiella ozaenae* en Allemagne, est capable d'hydrolyser le céfotaxime (GUPTA, 2007).

➤ **Bêta-lactamases de type CTX-M (CefoTaximase-Munich)**

C'est l'abréviation de Cefotaximase-Munich, les β -lactamases les plus récentes. Leur dénomination de céfotaximase est liée à leur pouvoir hydrolytique plus important envers le céfotaxime comparé à la cefazidime et « M » pour Munich indiquant leur premier lieu d'isolement en 1989 (BELBEL, 2014).

Le gène de CTX-M a été retrouvé chez de nombreuses entérobactéries et tout particulièrement chez *Escherichia coli* (MARILYSE, 2015). Leur provenance serait sur le chromosome de *Kluyvera spp* qui est une entérobactérie environnementale très rarement rapportée comme responsable d'infections humaines. Les enzymes de type CTX-M comportent actuellement de plus de 70 enzymes différentes divisées en cinq groupes selon leurs séquences d'acide aminé (CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, et CTX-M-25) (PITOUT, 2010 ; NASEER et SUNDSFJORD, 2011). Les enzymes Toho-1/2, décrites au Japon, sont très proches structuralement des CTX-M et sont donc classées parmi celles-ci.

En Algérie, en plus des BLSE de type CTX-M3 et CTX-M15, le type CTX-M24 et CTX-M 32 ont été récemment identifiés chez *Escherichia coli* (REBBAH *et al.*, 2018). Ainsi que la CTX-M 55 dans la wilaya de Djelfa (CHENOUF *et al.*, 2021). Parmi les entérobactéries

les deux souches d'*Escherichia coli* (type TEM, CTX) et *Klebsiella pneumoniae* (type SHV) sont les plus fréquentes.

Partie pratique

Matériels et méthodes

Objectif du travail

Notre travail est basé sur l'étude du comportement de souches d'*E.coli* d'origine aviaire issues de lésions de colibacillose, isolées de la région Centre Algérien, vis-à-vis de 16 antibiotiques et ce, afin de déterminer leurs profils de résistance et de rechercher la présence des bêta lactamases à spectre élargi. De même que la recherche du facteur de virulence qu'est la résistance au sérum.

1. Zone et lieu d'étude

Notre étude a été effectuée sur des prélèvements provenant de la région centre Algérien (Tizi-Ouzou, Béjaia, Bouira, Boumerdès, Blida et Bordj Bou Arreridj). Elle s'est déroulée au niveau du service de bactériologie médicale du laboratoire vétérinaire régional de Draa Ben Khedda (DBK).

Les prélèvements émanaient d'élevages industriels de volailles de ponte, de chair et de reproducteurs, soit dans le but d'effectuer des analyses dans le cas de la suspicion de la salmonellose aviaire, ou pour le diagnostic de certaines maladies infectieuses comme la colibacillose ou bien dans une approche thérapeutique via un antibiogramme.

2. Matériel

2.1.Nature des prélèvements

Les 50 prélèvements analysés au cours de notre étude sont des prélèvements d'organes sur des sujets fraîchement décédés : foie, rate, vésicule biliaire et intestins (voir la figure 10), effectués par le personnel du service pathologie du laboratoire régional vétérinaire de Draa Ben Khedda.

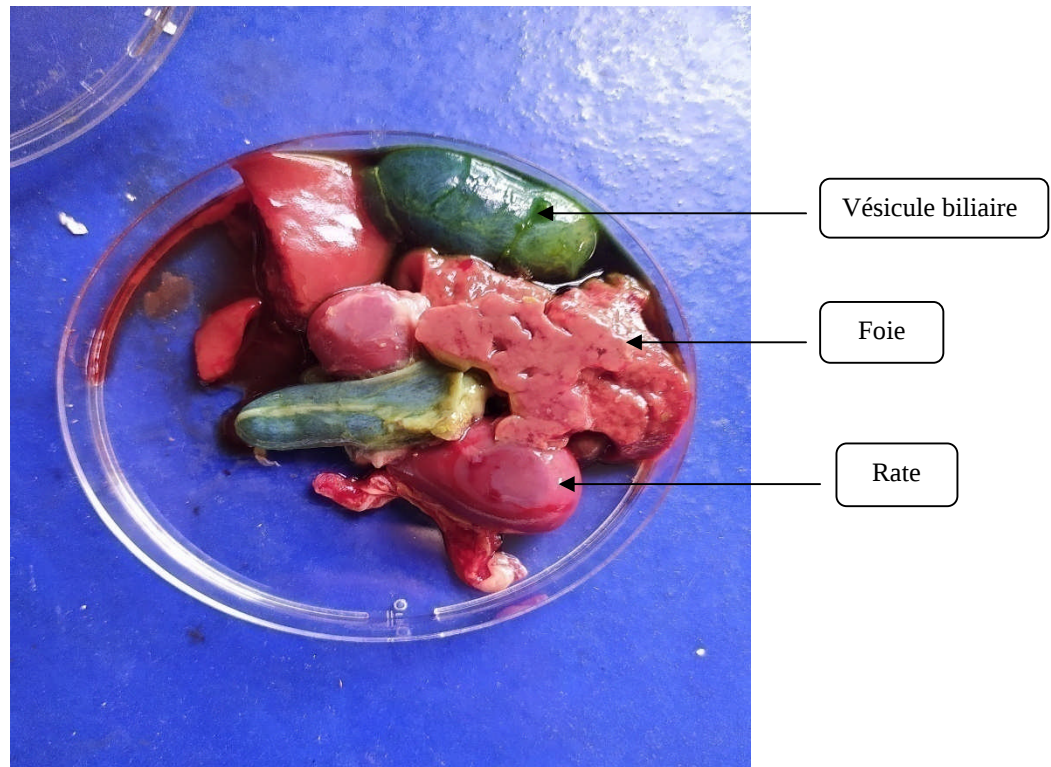


Figure 10:Nature des prélèvements analysés (Photo prise au laboratoire)

2.2.Souches de référence

E. coli ATCC 25922 pour le contrôle de qualité de l'antibiogramme.

La souche *E18* (souche APEC virulente selon MEGUENNI *et al.*, 2019) a été utilisée comme souche témoin positive pour vérifier la résistance au sérum humain des souches testées.

3. Méthodes

3.1. Préparation de la solution mère :

Les prélèvements d'organes réceptionnés sont broyés, puis mis en suspension dans de l'eau physiologique stérile. La suspension obtenue est filtrée pour avoir la solution mère.

3.2. Ensemencement

La solution mère est ensemencé sur milieu Hektoen et incubés à 37°C pendant 24 heures.

3.3. Isolement

Les colonies issues lors de l'ensemencement sur le milieu de culture «Hektoen», suspectées comme étant de l'espèce *E. coli* sont ensuite isolées sur Mac Conckey afin de s'assurer de la pureté des souches. Le milieu est ensemencé puis mis à incuber à 37°C pendant 24 heures.

3.4. Identification

Afin de déterminer les différentes caractéristiques propres à *Escherichia coli*, une série de tests d'identification a été réalisée :

- **Une étude sur le plan macroscopique** : la forme et la couleur des colonies, l'aspect, etc ;
- **Une étude sur le plan microscopique** : l'identification est basée sur l'observation microscopique de coccobacilles Gram négatif après coloration différentielle de Gram ; pour mettre en évidence les caractéristiques propres à *E. coli* ;
- **Les principaux tests biochimiques** : pour étudier leurs métabolismes avec la recherche de la dégradation de l'urée (présence de l'enzyme uréase), production de l'indole et la présence de l'enzyme tryptophane désaminase (TDA).

3.5. Etude de la sensibilité aux antibiotiques par antibiogramme

L'antibiogramme est un examen permettant d'évaluer la sensibilité d'une bactérie vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques.

La sensibilité aux différents antibiotiques a été étudiée par le test de diffusion en milieu gélosé, selon les recommandations de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI,2021) et suivant la norme NF U47-107. Elle est basée sur l'observation de la croissance bactérienne en présence de disques d'antibiotiques déposés sur milieu gélosé.

Ce test a pour but de guider le clinicien dans le choix d'un antibiotique pour traiter une infection bactérienne, et d'exploiter les données pour la surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Technique

Milieu utilisé : Le milieu retenu pour la majorité des espèces bactérienne est celui de Mueller Hinton (plus 5% de sang pour les germes exigeants). La gélose est coulée dans des boîtes de Pétri sur une épaisseur de 4 mm. Elle est séchée à l'étuve avant son utilisation.

L'inoculum est préparé dans l'eau physiologie stérile à partir de quelques colonies bien isolées d'une culture jeune de 18 à 24h sur milieu gélosé de manière à obtenir un trouble à peine visible de densité égale au point 0,5 sur l'échelle de Mc Farland. La suspension peut être ajustée en ajoutant, soit de la culture s'il est trop faible ou bien de l'eau physiologique stérile s'il est trop fort.

Pour l'ensemencement, un écouvillon stérile est trempé dans la suspension bactérienne et essoré en le pressant fermement (en le tournant) sur la paroi interne du tube, afin de le décharger au maximum puis le frotté sur la totalité de la surface gélosée du milieu Mueller Hinton, sèche, de haut en bas, en stries serrées. L'opération es répétée deux fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose (Dans le cas où l'on ensemence plusieurs boîtes de Pétri, il faut recharger l'écouvillon à chaque fois).

L'application des disques d'antibiotiques se fait a l'aide d'une pince stérile, sur la gélose à des distances déterminées. Après la phase de pré-diffusion des antibiotiques les boites sont mises à l'étuve à 37°C pendant 18 heures.

La lecture est effectuée en mesurant à l'aide d'une règle, le diamètre des zones d'inhibition qui par la suite est comparé aux diamètres critiques figurant dans les recommandations du CLSI (2021).

Les souches bactériennes sont ensuite classées en fonction de leurs zones d'inhibition dans l'une des catégories : **Sensibles (S)**, **Résistantes (R)**, **Intermédiaires (I)**.

Un contrôle de qualité des disques d'antibiotiques est réalisé en utilisant la souche de référence *E.coli*ATCC25922, afin de s'assurer de la précision des résultats obtenus.

La liste des antibiotiques utilisés et leurs charges figurent dans le tableau suivant :

Tableau I : liste des antibiotiques testés

Famille	Antibiotique	Sigle	Charge du disque (µg)
Bétalactamines	Ampicilline	AMP	10
	Amoxicilline + acide clavulanique	AMC	30
	Aztreonam	ATM	30
	Céftazidime	CAZ	30
	Céfalotine	KF	30
	Imipénème	IPM	10
Aminosides	Gentamicine	GMI	15
	Kanamycine	KNM	30
	Streptomycine	S	10
Sulfamides	Sulfonamide	SUL	200
Tétracyclines	Tétracyclines	TET	30
Quinolones	Acide nalidixique	NAL	30
Polymyxines	Colistine	COL	10
Furanes	Nitrofurantoïne	FTN	300
Phénicoles	Chloramphénicol	CHL	30
Association de Triméthoprim et sulfaméthoxazole	Co-trimoxazole	SXT	25

3.6. Recherche des β -lactamases à spectre élargi (BLSE)

Test de synergie : le plus souvent recommandé par le CA-SFM. Ce test a été effectué dans les conditions standards de l'antibiogramme (milieu Mueller-Hinton), en utilisant la technique DDS (Double Disque Synergie) qui a pour but la recherche d'une synergie entre un disque contenant un inhibiteur de bêta-lactamase (Amoxicilline-acide clavulanique) et un disque de céphalosporine de troisième génération (C3G : Céftazidime et Azetreonam). Ces disques doivent être placés à une distance de 30 mm de centre à centre sur un même axe. Les boîtes sont ensuite mises à incuber à 37°C pendant 18 à 24 heures.

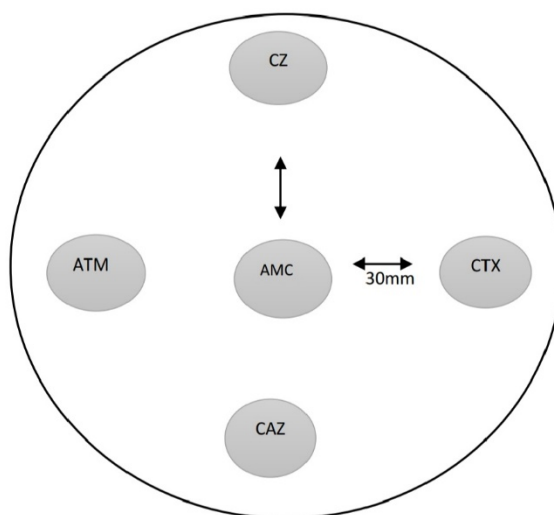


Figure 11: La disposition des disques d'antibiogramme pour le test de synergie (REHAL,2012)

➤ Lecture

Elle consiste à rechercher une image de synergie entre le disque d' (amoxicilline+ acide clavulanique) et les disques de céphalosporines de troisième génération. L'image de synergie dite en bouchon de champagne est le résultat de la présence d'une BLSE chez les bactéries.

3.7. Recherche de facteurs de virulence

La résistance au sérum : Elle consiste en la résistance des bactéries au système du complément, elle est déterminée par la technique en spot sur milieu solide selon FIERER *et al.*(1972).

Les souches à tester sont revivifiées sur bouillon BHIB et incubées à 37°C pendant 18 heures. 20µl sont prélevés à partir de la solution BHIB en phase exponentiel et ensemencés dans l'eau physiologique stérile (dilution 1/500) et 100µl de la dilution sont ensemencés par étalement sur milieu gélosé Mueller-Hinton et incubés à 37°C pendant 15 minutes pour une meilleure absorption. 50µl de sérum humain fournis un laboratoire privé sont ensuite déposés au centre de la boîte et celle-ci est incubée à 37°C pendant 24 heures.

Un développement au centre de la boîte, témoignera de la résistance des souches au sérum ; tandis que l'absence de développement sera synonyme d'une sensibilité.

- La souche *E18* (souche APEC virulente selon MEGUENNI *et al.*, 2019) a été utilisée comme souche témoin positive.
- La souche 2254(2) comme souche témoin de sensibilité au sérum.

3.8. Conservation des souches

Les souches sont isolées, purifiées et identifiées puis conservées en piqure centrale sur gélose de conservation et ce à partir des cultures pures sur milieu MH.

Résultats et discussion

1. Résultats

1.1. Ensemencement

Des colonies typiques d'*Escherichia coli* ont poussé après culture des 42 prélèvements sur milieu Hektoen. Le type de colonies suivant a été observé :

- Colonies de couleur saumon : dues à la dégradation du lactose.
- Colonies sans centre noir : pas de formation de sulfure d'hydrogène : H_2S –

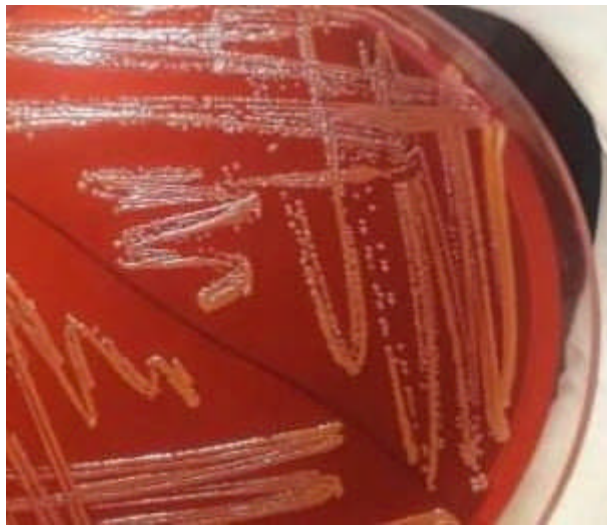


Figure 12 : Photo prise au laboratoire de colonies d'*E. coli* sur milieu Hektoen.

1.2. Isolement et purification :

Sur milieu Mac Conkey, les colonies d'*E. coli* sont de couleur rose, indicatif de la fermentation du lactose.

1.3. Identification :

1.3.1. Etude macroscopique :

L'aspect des colonies sur gélose Mac Conkey nous permet de définir les caractères morphologiques suivants :

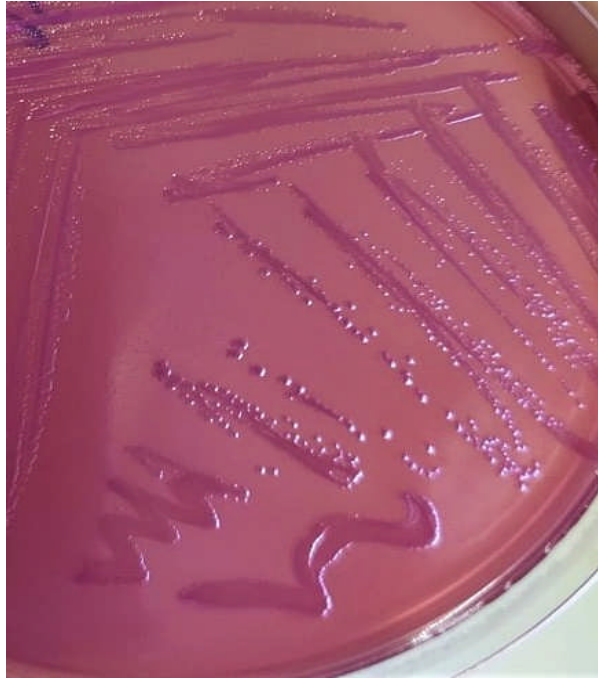


Figure 13 : Photo prise au laboratoire de colonies d'*E. coli* sur milieu Mac Conkey.

- Aspect : 3mm ;
- Forme : Colonie à bords réguliers ;
- Chromogène : Rose ;
- Opacité : Opaque ;
- Elévation : Bombé ;
- Surface : Brillante et lisse ;
- Consistance : Humide et homogène ;
- Odeur : Aucune odeur

1.3.2. Coloration de Gram :

L'observation sous microscope des bactéries a révélé qu'il s'agit de bactéries à Gram négatif : les coccobacilles isolés de taille moyenne apparaissent colorés en rose suite à la fixation de la fuschine.

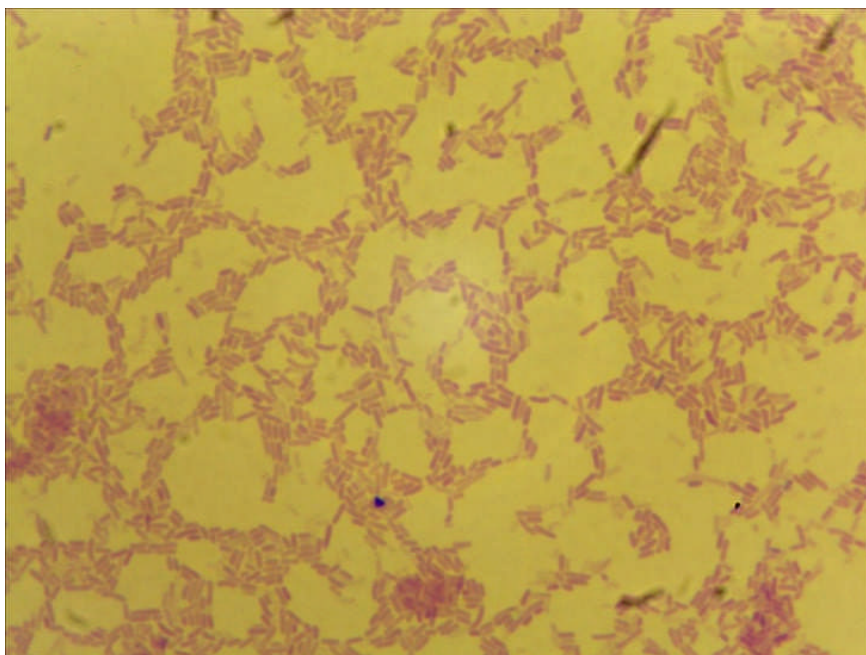


Figure 14 : Observation microscopique de frottis après une coloration différentielle de Gram de souches d'*E.coli* suspectes (Gx1000)

1.3.3. Résultats des tests biochimiques

Afin de confirmer la nature du germe, des tests biochimiques ont été réalisés et donnés les résultats suivants: Urée- ; Indole+ ; TDA- visualisables sur la figure 15

En définitive, 42 souches d'*E. coli* ont été identifiées et confirmées de l'espèce *E.coli*.

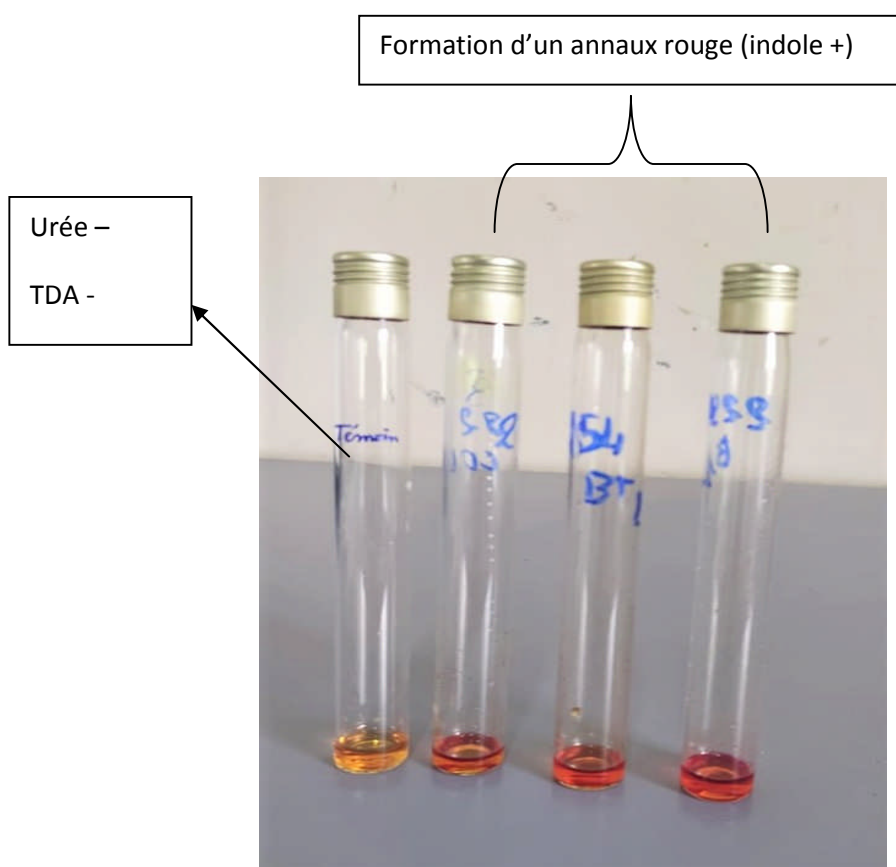


Figure 15 : photo des résultats des tests biochimiques

1.4. Détermination des types de prélèvements :

Les prélèvements émanaient majoritairement d'élevages de poulet de chair avec un pourcentage de 26,2%, suivit des poules pondeuses et des poules reproducteur chair avec 16,6%. Un taux similaire est noté pour les poulettes démarrées, les poussins chaires et les poussins pontes avec 11,9%. Pour le type poussin reproducteur chair, un seul échantillon a été analysé. Un prélèvement était, par contre, de nature inconnue.

1.5. Résistance aux antibiotiques

Les résultats de l'étude de la sensibilité de 42 souches d'*E. coli* d'origine aviaire issues chacune d'un échantillon de lésions de colibacillose, vis-à-vis de 16 antibiotiques, appartenant à 9 familles chimiques, a révélé la sensibilité de 4,76% des isolats à l'ensemble des antibiotiques, deux souches sont avérées résistantes à une seule molécule d'antibiotique (4,76%) et 90,48% à plus de deux antibiotiques (figure 16).

Les profils de sensibilité et de résistance des souches testées sont mentionnés dans le tableau X. La figure 17 montre les niveaux de résistance par famille d'antibiotique.

Pour la famille des bêta-lactamines, un taux de résistance élevé a été observé vis-à-vis de l'ampicilline (68,2%). Tandis que, pour l'amoxicilline + clavulanate présente un taux de 4,7%, les deux prélèvements résistants sont une poulette démarrée et un poulet de chair issue de la région de Bouira et Bejaia. De faible taux ont concerné les céphalosporines de première et de deuxième génération, ainsi que les monobactames avec par ordre décroissant 6,8%, 2,8%, 2,5%, respectivement pour la céfalotine, la céftazidime et l'aztreonam. En outre, l'imipénème, classé parmi les carbapénèmes, est actif sur l'ensemble des isolats.

Pour la famille des aminosides, les prélèvements sont majoritairement des poulets de chair de la région de Bouira. Le taux le plus élevé est enregistré à la kanamycine soit 42,8% et la streptomycine avec 34,1% des souches. La gentamicine quant à elle demeure très efficace sur tous les isolats à l'exception d'une seule souche qui est intermédiaire (97,5%).

Concernant la tétracycline, 90,5% des souches se sont avérées résistantes à cette molécule suivie de la Co-trimoxazole avec un taux de résistance de 48,2%.

Il est à signaler que la résistance à la colistine appartenant à la famille des polymyxines a enregistré une valeur de 16,6% provenant des régions de Bordj Bou Arreridj et Bouira.

La résistance aux sulfonamides et à l'acide nalidixique a également été observée dans cette étude avec des taux élevés de 60,9% et de 58,5 %. En revanche, le nitrofurantoin est efficace sur 95,1% des souches testées, de même que le chloramphénicol sur 78% des souches.

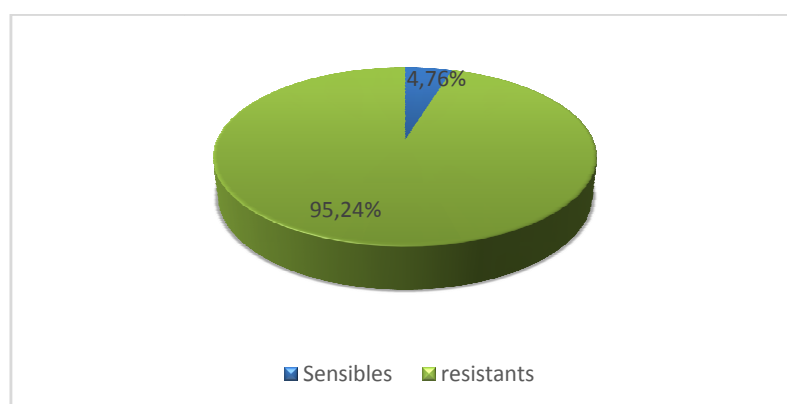
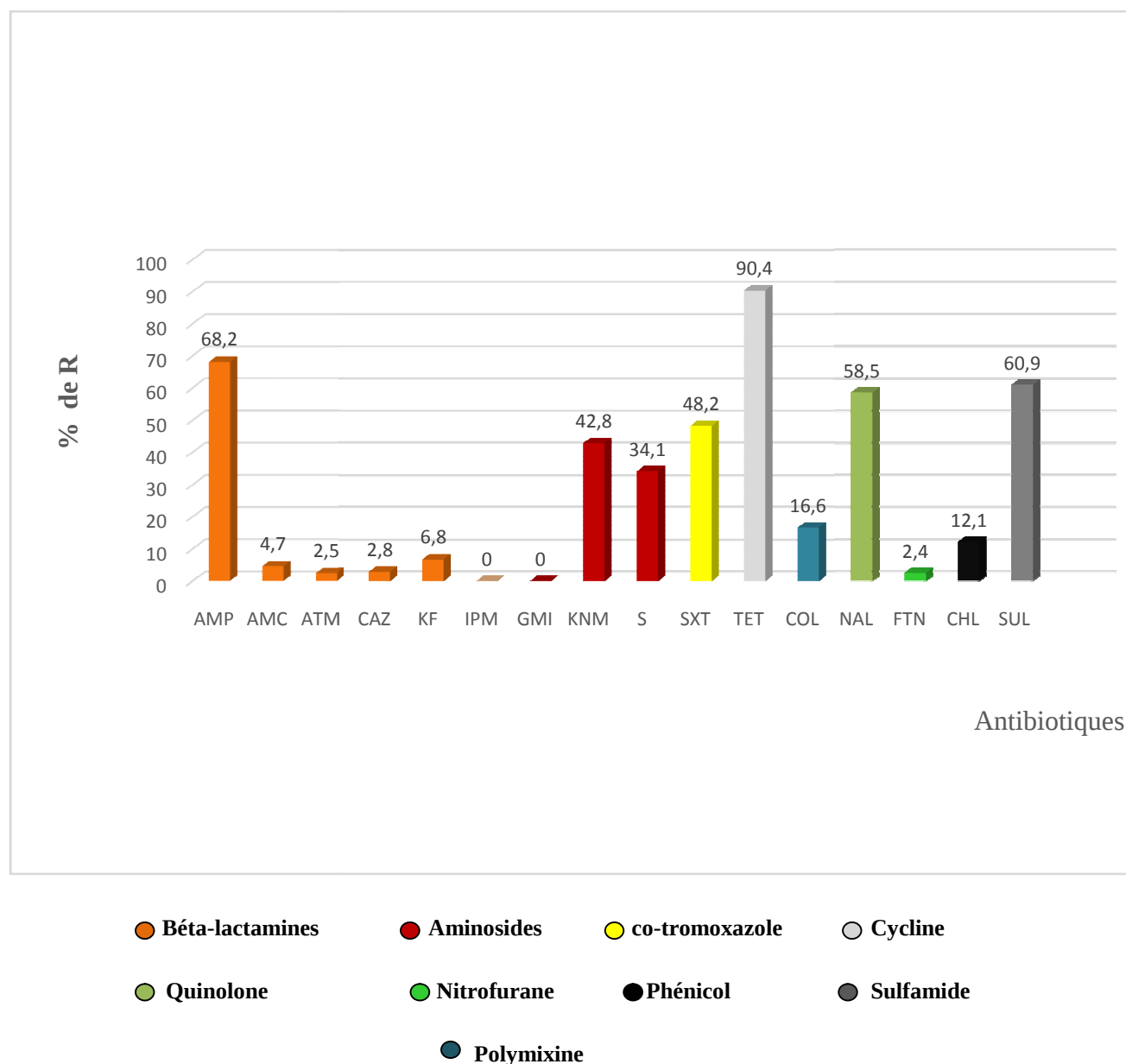


Figure 16 : Pourcentages des souches d'*E. coli* résistantes et sensibles aux antibiotiques

Tableau X : Taux de sensibilité et de résistance des souches d'*Escherichia coli*

	ATB	Diamètre critique en mm		Nombre de souches testées	Nombre et pourcentage des souches sensibles		Nombre et pourcentage des souches intermédiaires		Nombre et pourcentage des souches résistantes	
		S	R		S	n (%)	I	n (%)	R	n (%)
Bêta-lactamines	Ampicilline AMP	≥17	<13	41	13	(31,7%)	00	(00%)	28	(68,2%)
	Amoxicilline + acide clavulanique AMC	≥18	<13	42	37	(88%)	03	(7,1%)	02	(4,7%)
	Aztreonam ATM	≥21	<17	40	39	(97,5%)	00	(00%)	01	(2,5%)
	Céftazidime CAZ	≥21	<17	35	33	(94,2%)	01	(2,8%)	01	(2,8%)
	Céfalotine KF	≥18	<12	29	20	(68,9%)	07	(24,1%)	02	(6,8%)
Aminosides	Imipénème IPM	≥23	<19	41	41	(100%)	00	(00%)	00	(00%)
	Gentamicine GMI	≥15	<12	41	40	(97,5%)	01	(2,4%)	00	(00%)
	Kanamycine KNM	≥18	<16	42	24	(57,14%)	00	(00%)	18	(42,8%)
	Streptomycine S	≥15	<11	41	21	(51,1%)	06	(14,6%)	14	(34,1%)
	Co-trimoxazole SXT	≥14	<11	29	13	(44,8%)	02	(6,8%)	14	(48,2%)
Quinolones	Tétracyclines TET	≥15	<11	42	4	(9,52%)	00	(00%)	38	(90,4%)
	Colistine COL	≥15	< 15	42	35	(83,3%)	00	(00%)	07	(16,6%)
	Acide nalidixique NAL	≥19	< 13	41	15	(36,5%)	02	(4,8%)	24	(58,5%)
Furanes	Nitrofurantoïne FTN	≥17	< 14	41	39	(95,1%)	01	(2,4%)	01	(2,4%)
Phénicoles	Chloramphénicol CHL	≥18	< 12	41	32	(78%)	04	(9,7%)	05	(12,1%)
Sulfamides	Sulfonamide SUL	≥17	< 12	41	15	(36,5%)	01	(2,4%)	25	(60,9%)



AMP : Ampicilline ; AMC : Amoxicilline + acide clavulanique ; IPM : Imipénème ;
 ATM : Aztreonam ; KF : Céfalothine ; CAZ : Ceftazidime ; NAL : Acide nalidixique ;
 GMI : Gentamicine ; KNM : Kanamycine ; TET : Tétracycline ; COL : colistine ;
 SXT : Triméthoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) ; SUL : sulfonamide ; FTN : nitrofurantoin ;
 CHL : chloramphénicol ; S : streptomycine ; SXT : triméthoprim Sulfaméthoxazole.

Figure 17 : Taux d'antibiorésistance des souches d'*E. coli* aviaires.

Sur l'ensemble des souches testées, 69,03% se sont révélées multi-résistantes. Cette multi-résistance est comprise entre 3 et 9 antibiotiques avec des taux décroissants situés entre 16,66% et 2,39%. Des souches mono-résistantes ont aussi été observées sur 4,76% des souches (Figure 18).

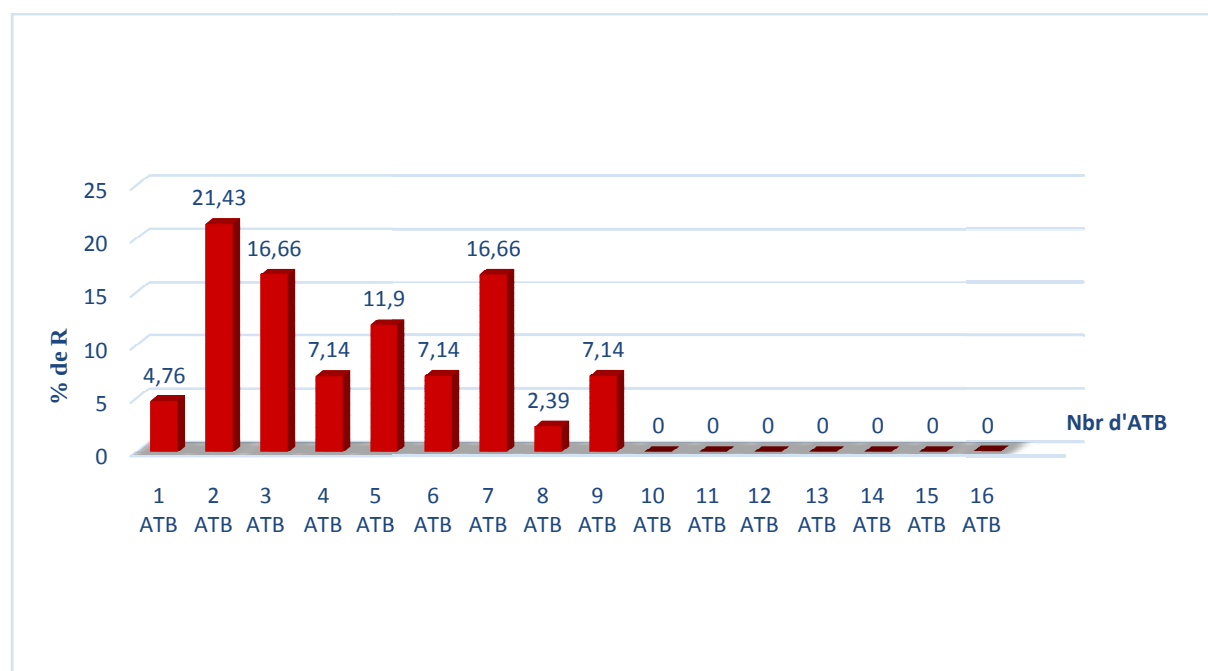


Figure 18 : Pourcentages de souches résistantes en fonction du nombre d'antibiotiques

Pour ce qui est du profil de résistance au bêta-lactamines, la technique de doubles disques a permis la détection des BLSE. Dans ce travail, un échantillon de poulette démarrée issue de Bouira possédant une bêta lactamase à spectre étendu a donné le profil d'antibiogramme représenté dans la figure 19 qui montre la synergie en bouchant de champagne entre la céphalosporine de troisième génération Céfotaxime (CTX) et l'AMC (Amoxicilline+ Acide clavulanique). En revanche, sur l'ensemble du lot de souches d'*E. coli* analysées, le profil dominant s'oriente vers la présence d'une pénicillinase haute niveau, comprenant des isolats résistants à l'Ampicilline (68,2) et à moindre cas à la céphalosporine de spectre étroit (Céfalotine) avec 6,8%.

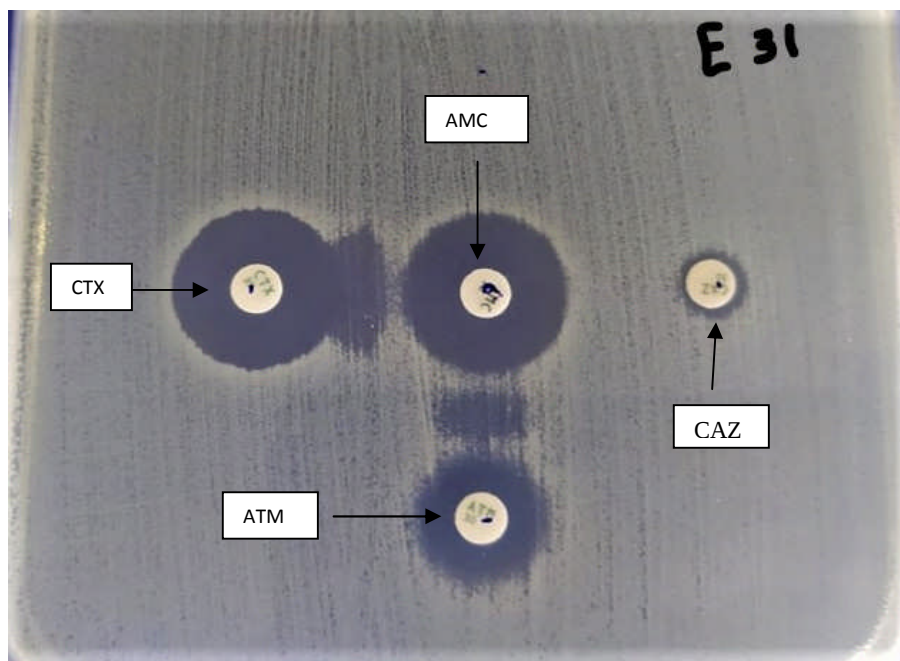


Figure 19 : Image de synergie entre le disque amoxicilline+ acide clavulanique et la molécule de C3G chez l'isolat à BLSE (E31).

1.6. Facteurs de virulence

La quasi majorité des souches aviaires issues de lésions de colibacillose, se sont avérées résistantes aux sérums (90,47%), contre seulement 9,52% de sensibilité (figure 20).

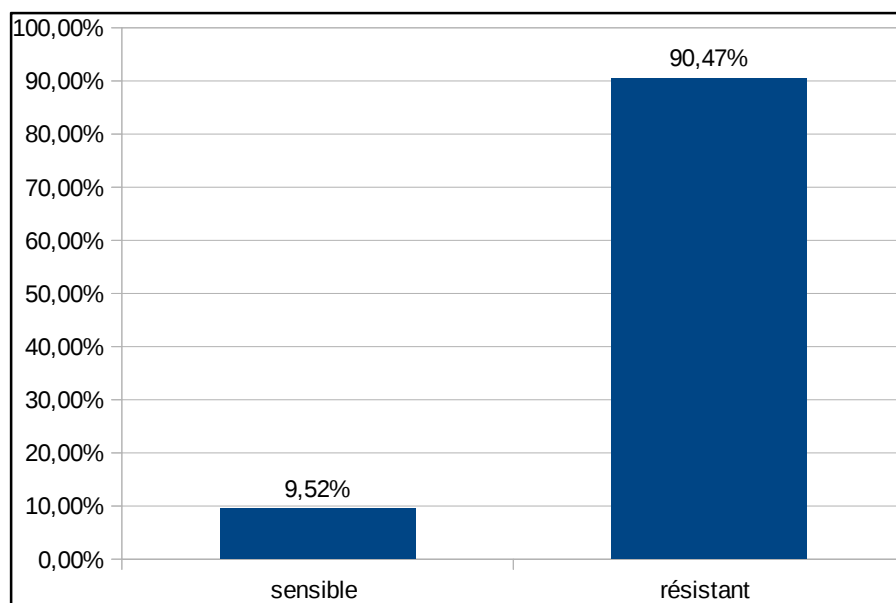


Figure 20 : taux de sensibilités et de résistances aux sérums

Les figures ci-dessous représentent les résultats de la recherche de la résistance au sérum :

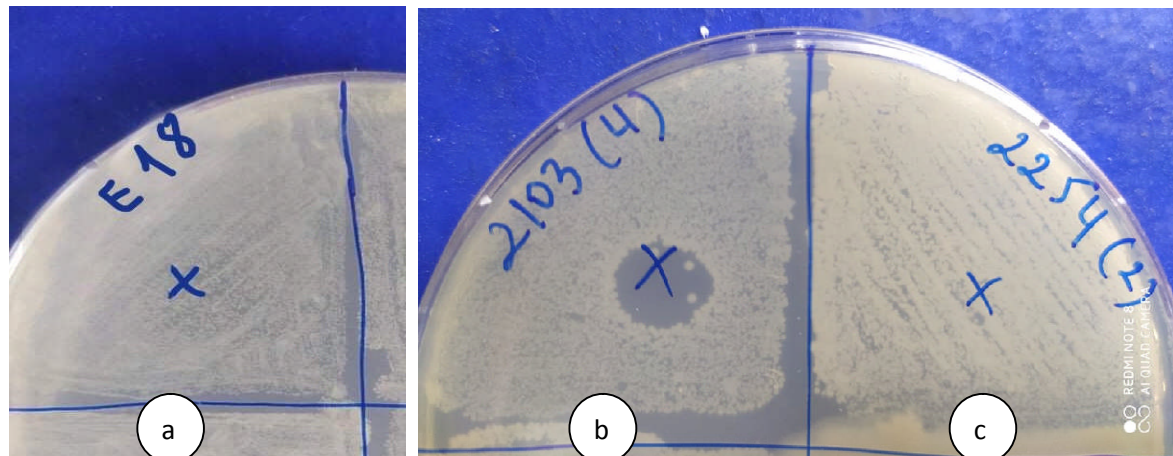


Figure 21 : photos illustrant la recherche de la résistance au sérum.

a (Souche E18) : souche de référence témoin résistant; **b (2254(2))** : développement d'une souche isolée résistante au sérum; **c (2103(4))** : développement d'une souche sensible au sérum.

2. Discussion

Le phénomène de résistance aux antibiotiques est un problème récurrent qui représente un défi que ce soit en médecine vétérinaire ou en médecine humaine. Le travail effectué dans ce mémoire entre dans le cadre de la surveillance de l'émergence de souches d'origine animale, résistantes aux antibiotiques

Le profil de résistance des 42 souches testées a révélé un taux de 90,48% de multi-résistance, ce qui corrobore avec les résultats obtenus en Algérie par MEGUENNI *et al.* (2019) sur une collection de 43 APEC (70,12%) et MESSAILI *et al.* (2019) qui a relevé 93% de souches multi-résistantes. Pour ce qui est de l'international, les études menées par RAHMAN *et al.* (2020) et SEO et LEE (2021) respectivement au Bangladesh et en Corée, ont signalé des taux de 75,06% et 88,2%.

Concernant la famille des bêta-lactamines, les isolats se sont avérés résistants à l'ampicilline à un taux relativement élevé de 68,2 %. Ce taux rejoint ceux obtenus en Algérie par OUSAAD et RABET. (2017) et MEGUENNI *et al.* (2019), qui ont observé des taux de 64% et 83,3%, respectivement. De même qu'en Égypte, soit 55% relevé par AMER *et al.* (2018). Ces résultats pourraient être expliqués par l'utilisation accrue de ces molécules du fait de leur grande disponibilité.

Dans cette étude, l'association Amoxicilline + acide clavulanique est relativement efficace avec seulement 4,7% de résistance. Un taux avoisinant (2,23%) est noté au Canada (VARGA *et al.*, 2019). En revanche, des taux plus élevés de 47% et 72% sont obtenus respectivement par OUSAAD et RABET (2017) et MESSAILI *et al.* (2019).

La variation de ces taux de résistance serait due probablement à la différence des modes d'utilisations de cette molécule au niveau des élevages avicoles algériens.

Les autres molécules appartenant à la famille des bêta-lactamines ont montré une efficacité probante. La résistance vis à vis des céphalosporines de première et de troisième génération est seulement de 6,8% pour la céfalotine et de 2,8% pour la ceftazidime. En comparaison, des résultats légèrement plus élevés ont été enregistrés par OUSAAD et RABET (2017) pour la céfalotine (22%) et par MEGUENNI *et al.* (2019) pour la céftazidime (43,3%). Ces antibiotiques sont utilisés en seconde intention et donc moins souvent et restent ainsi efficaces sur l'espèce testée..Chez les monobactames, seul 2,5% de souches ont résisté à

l'action de l'aztreonam. Un constat similaire est établi par VARGA *et al* en 2019 au Canada (1,4%). L'imipénème est actif sur toutes les souches testées comme c'était déjà le cas pour MEGUENNI *et al* (2019). Ces faibles taux de résistance sont encourageants particulièrement pour la médecine humaine car cela diminue le risque de contamination par des germes résistants à des molécules dites de dernier recours.

Une résistance modérée a été observée pour la streptomycine (34,1%) et la kanamycine (42,8%) contrairement à la gentamicine, faisant partie de la même famille qui elle est totalement efficace sur les isolats. A l'opposé, dans le pourtour méditerranéen, AMER *et al.* (2018) en Egypte a obtenu pour les trois antibiotiques cités les valeurs respectives de 80%, 85% et 55%. Cependant, il faut noter qu'en Algérie l'utilisation de la gentamicine et de la kanamycine est strictement interdite, cette interdiction semble toutefois non respectée pour cette dernière au regard du taux obtenu.

L'association triméthoprimé sulfaméthoxazole est moyennement active (48,2%) ; des valeurs de résistance aussi élevées ont été enregistrées au Bangladesh (54,33%) par RAHMAN *et al.* (2020), en Corée (60,8%) par SEO et LEE (2021). En Algérie, l'étude de MEGUENNI *et al.* (2019) a enregistré également un taux de 66,6%. Cette association était beaucoup plus efficace au Canada où VARGA *et al.* (2019) ont mis en évidence une sensibilité de 91,62%.

Dans notre étude, le taux de résistance le plus élevé est observé vis-à-vis de la tétracycline (90,4%), cet antibiotique semble être le moins actif. Toujours dans la même région, OUSAAD et RABET (2017) et MESSAILI *et al.* (2019) ont signalés des taux de 86 % et 90%, respectivement. Par ailleurs, des travaux effectués en Corée (SEO et LEE, 2021), au Bangladesh (RAHMAN *et al.*, 2020), au Maroc (OUBOUYAHIA et NASSIK, 2021) ont mis en évidence une résistance quasi-totale des souches APEC à l'encontre de la tétracycline. Ces taux d'antibiorésistance sont alarmants et inquiétants et reflètent l'utilisation de plus en plus importante de ces antibiotiques dans l'élevage avicole. Leur utilisation inappropriée ainsi que la résistance croisée entre différentes molécules peuvent être également incriminées.

La colistine demeure une alternative thérapeutique intéressante contournée du fait que la résistance rapportée dans la littérature, de même que celle observée dans notre étude (7 isolats sur 42 résistants) demeure basse. Ceci rejoint les observations de ZHANG en Chine (10,3%) et d'OUSAAD et RABET en Algérie (8%). Mais cela, pourrait changer avec

l'utilisation anarchique de la colistine en prophylaxie et l'émergence du gène *mrc1* a médiation plasmidique comme révélé par CHABOU *et al* (2019).

D'autre part, MEGUENNI *et al.* (2019) et MESSAILI *et al.* (2019) ont également relevé une sensibilité totale des APEC à l'encontre de la colistine qui à priori reste une molécule de dernier recours, peu utilisée sauf dans les cas de résistance aux carbapénèmes.

Dans la présente étude, on note une régression du taux de résistance à l'acide nalidixique tout en restant relativement élevé (58,5%), comparativement aux résultats obtenus dans la région centre Algérien OUSAAD et RABET (2017) ; MEGUENNI *et al.* (2019) et MESSAILI *et al.* (2019) avec des taux respectifs de 76%, 83,4% et 90%. Les quinolones sont souvent utilisés en prophylaxie et sans prescription vétérinaire et la résistance qui en résulte peut être due soit à la présence du gène *qnr* ou plus fréquemment à des mutations aléatoires affectant le gène codant l'ADN gyrase et la topoisomérase IV (LAAREM *et al.*, 2017).

En ce qui concerne les sulfamides, le taux de 60,9% obtenu reflète l'usage abusif de cette molécule en élevage avicole comme rapporté par MESSAILI *et al.* en 2019 (75%) qui explique que cela est dû à la présence des trois gènes *sul1*, *sul2* et *sul3* qui synthétisent la dihydroptérate synthase et souvent relié aux intégrons et transposons avec une prédominance de *sul2*.

Les furanes et le chloramphénicol sont interdits en Algérie. La résistance observée est de 2,4% et 12,1% respectivement. Celle-ci peut être expliquée par l'utilisation illicite de ces antibiotiques qui a donné la capacité à ces bactéries de développer une résistance, ou la persistance d'une ancienne résistance.

Un profil de pénicillinase de haut niveau a été détecté chez la majorité des souches testées avec principalement une résistance à la pénicilline rendue sensible par l'acide clavulanique dans l'association amoxicilline + acide clavulanique.

On note aussi la détection d'une souche productrice de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) résistante aux deux céphalosporines de troisième génération : ceftazidime et cefotaxime, avec une image nette du bouchon de champagne montrant la synergie avec l'association amoxicilline+acide clavulanique car ce dernier est un inhibiteur de BLSE. Ceci est probablement dû à la présence du gène *bla_{CTX-M-1}*. Des profils similaires ont été détectés dans une analyse moléculaire effectuée par MEGUENNI *et al.* 2015 et CHENOUF *et al.*, 2021.

Une étude phénotypique de la virulence a révélé que nos souches sont bien virulentes. En effet, elles se sont avérées dans la quasi-totalité (à hauteur de 90,47%) résistantes au sérum ce qui concorde avec le résultat observé par OUSAAD et RABET (2017) sur une collection analysée de souches locales d'APEC. Récemment, au niveau mondiale, une étude menée au Pakistan par AZAM *et al.*, 2020 a détecté le gène *iss* responsable de la résistance au sérum dans 100% des isolats d'APEC, un taux de 77,91% de ce même gène a été également enregistré par ZHU *et al* en 2021 en Chine.

Conclusion :

Ce travail a permis l'évaluation du comportement vis-à-vis des antibiotiques de 42 souches d'*Escherichia coli* de la région centre algérien, issues de lésions colibacillaires et la détection de leurs résistance au sérum.

Les taux de résistance obtenus sont variables vis-à-vis des différentes familles d'antibiotiques testées et ce, en dehors de l'imipénème (molécule à usage strictement humain), vis-à-vis de laquelle aucune résistance n'a été enregistrée. Cette sensibilité peut être due à l'absence de contact préalable des bactéries étudiées dans ce mémoire avec l'imipénème, et peut donc constituer une perspective dans le traitement. Chez les bêta-lactamines une résistance accrue est signalée pour l'ampicilline avec un profil pénicillinase à large spectre dominant, alors que des faibles valeurs sont enregistrées pour les autres antibiotiques de cette famille.

Le taux de résistance le plus élevé des souches isolées a été observé à l'encontre de la tétracycline (ancienne molécule utilisée en thérapie), suivi des sulfonamides, l'acide nalidixique et l'association triméthoprim Sulfaméthoxazole. Chez les aminosides, la gentamicine est totalement active alors que la kanamycine et la streptomycine ont des taux de résistances moyens. Tandis que vis-à-vis de la colistine et le chloramphénicol, le lot de souches analysé a montré des pourcentages de résistance assez bas (16,6% et 12,1%).

Une seule souche productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) a pu être détectée à travers le test du double disque. En ce qui concerne la résistance au système du complément, 90,47% des souches échappaient à ce système de défense, démontrant ainsi en plus de leur antibiorésistances, le caractère virulent des souches isolées. L'utilisation anarchique des antibiotiques par les aviculteurs sans avis vétérinaire est une pratique qui devient de plus en plus courante, leur permettant d'alléger les pertes causées par de telles infections. Elle a déterminé la sélection de bactéries résistantes et l'augmentation de la multirésistance d'où l'observation de ces taux alarmants.

La majorité des souches se sont avérées multi résistantes, cet état de fait est inquiétant.

Avec l'augmentation des résistances antimicrobiennes à l'échelle mondiale, le potentiel de co-sélection de gènes de résistance et possiblement de gènes de virulence augmente. Cela peut représenter un problème important pour la gestion des maladies animales, mais cela

peut également être particulièrement préoccupant pour la santé publique si l'utilisation d'antimicrobiens d'importance limitée pour la médecine humaine.

L'efficacité clinique d'un traitement antibiotique est le résultat d'une interaction entre le principe actif, le sujet traité et la bactérie visée. En vue de réduire l'utilisation anarchique des antibiotiques, responsables des résistances spectaculaires, et de lutter efficacement contre les maladies infectieuses, il est nécessaire :

- D'identifier et éviter l'usage inapproprié des antibiotiques ;
- De réaliser un antibiogramme avant chaque traitement à base d'antibiotiques afin de donner la molécule de choix ;
- D'organiser un réseau de surveillance de l'antibiorésistance sur le plan national ;
- D'appliquer les règles fondamentales d'hygiène: séparation des animaux par classe d'âge, désinfection, nettoyage, vide sanitaire, ventilation etc. ...

Des alternatives peuvent aussi être envisagées à fin de limiter l'utilisation d'antimicrobiens :

- Utilisation des algues en élevage

Les algues regorgent de trésors insoupçonnés, de molécules particulières chargées de protéines, d'antioxydants, d'anticoagulants et d'antiviraux utiles pour la santé animale et humaine. Les algues aquatiques pourraient garantir la bonne santé des animaux d'élevage en se substituant aux antibiotiques et à lutter contre l'antibiorésistance. Les algues ont un effet probiotique pour la modulation des flores, sur la stimulation immunitaire, la réduction de la charge bactérienne intestinale, la réduction de la coccidiose du poulet, l'augmentation du taux de survie en élevage (porc, poulet), la résistance au stress (transport, chaleur), etc.

- Utilisation des produits à base de plantes

Pour éviter l'usage d'antibiotiques, une carte de prévention naturelle est mise en place en utilisant des produits naturels à base des plantes (citron, ail et cannelle), versés dans l'eau des poulets afin de prévenir contre les vermifuges et d'éliminer les vers intestinaux ce qui permet une bonne digestion et une bonne santé.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

ABDELRAOUF K., BRAGGS K.H., YIN T., TRUONG L.D., HU M. and TAM V.H. (2012). Characterization of polymyxin B-induced nephrotoxicity: implications for dosing regimen design. *Antimicrob Agents Chemother.* 56:4625–4629.

ABRAHAM E.P. and CHAIN. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature.* 146,837.

ABREU A. G. and BARBOSA A. S. (2017). How *Escherichia coli* Circumvent Complement-Mediated Killing. *Frontiers in Immunology.* 8: 452.

AHMED AMMAR Y. (2017). Antibiorésistance des entérobactéries d'origine aviaire. Thèse de doctorat en science de la vie, option : Microbiologie. Université MUSTAPHA Stambouli Mascara. Algérie.

ALDRED K.J., KERNS R.J. et OSHEROFF N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 53:1565–1574.

AMER M.M., MEKKY H.M., AMER A.M. and FEDAWY H.S. (2018). Antimicrobial resistance genes in pathogenic *Escherichia coli* isolated from diseased broiler chickens in Egypt and their relationship with the phenotypic resistance characteristics. *Vet World.* 11(8) :1082-1088.

AWAD H. M., EL-SHAHED Y. I. K., AZIZ R., SARMIDI M. R. and EL-ENSHASY H. A. (2012). Antibiotics as microbial secondary metabolites : Production and Application. *JurnalTeknolog(Sciences & Engineering).* Vol. 59 No. 1.

BABA AHMED-KAZI TANI Z., DECRE D., GENEL N., BOUCHERIT-OTMANI Z., ARLET G. and DRISSI M. (2013). Molecular and epidemiological characterization of enterobacterial multidrug-resistant strains in Tlemcen Hospital (Algeria) (2008-2010). *Microb Drug Resist.* 19(3):185-90.

BECEIRO A., TOMAS M. and BOU G. (2013). Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World?. *Clinical Microbiology Reviews.* 185-230.

BELBEL Z. (2014). Evaluation de la résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées dans les hôpitaux de la ville d'Annaba. Thèse de doctorat de l'université Badji Mokhtar. Option: microbiologie appliquée. Annaba. ALGERIE.

BEN YOUSSEF S., BELGUITH J. and HADIJI R. (2016). Les bêta-lactamines en médecine vétérinaire. Ecole nationale de médecine vétérinaire SIDI THABET.

BONOMO R.A. (2017). β -Lactamases : a focus on current challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 7.

BOOHER S. L., CORNICK N.A. and MOON H.W. (2002). Persistence of *Escherichia coli* O157:H7 in experimentally infected swine. *Vet Microbiol.* 89:69- 81.

BUSH K., JACOBY G.A. and MEDEIROS A.A. (1995). A functional classification schema for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 39:1211- 33.

CANTON R., NOVAIS A., VALVERDE A., MACHADO E., PEIXE L., BAQUERO F. and COQUE T.M. (2008). Prevalence and spread of extended- spectrum beta- lactamase- producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 11:144- 53.

CAROLINE P. and SAMUEL R. (2019). SVT 1^{re} Manuel élève 2019.

CATTOEN C. (2011). BLSE Bêta lactamases à spectre étendu, CHU Valenciennes. D.U.A.C.A.I.

CATTOIR V. (2008). les nouvelles beta-lactamases a spectre étendu (BLSE). Unité INSERM U914, CHU Bicêtre, AP-HP, Faculté de Médecine de Paris-Sud, Université Paris XI, Le Kremlin Bicêtre, France.

CHABOU S., LEULMI H. and ROLAIN J.M. (2019). Emergence of mcr-1-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* isolates from poultry in Algeria. *Glob Antimicrob Resist.* 115-116.

CHARDON H. and BRUGERE H. (2014). Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. Consulté en ligne : www.civ-viande.org

CHENOUF N.S., CARVALHO I., MESSAÏ C.R., RUIZ-RIPA L., MAMA O.M., TITOUCHE Y., ZITOUNI A., HAKEM A. and TORRES C. (2021). Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Broiler Liver in the Center of Algeria, with Detection of CTX-M-55 and B2/ST131-CTX-M-15 in *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist.* 27(2):268-276.

CHOPRA I. and ROBERTS M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 65:232–260.

COCKERILL F.R 3RD. and EDSON R.S. (1987). Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc.* 62(10):921-9.

COHEN N. and KARIB H. (2006). Risque hygiénique lié à la présence des *Escherichia coli* dans les viandes et les produits carnés : Un réel problème de santé publique ? LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE - N°1.

COURVALIN P. (2016). Why is antibiotic resistance a deadly emerging disease?. *Clin Microbiol Infect.* 22(5):405-7.

DESROCHES M., ROYER G., ROCHE D., MERCIER-DARTY M., VALLENET D., MEDIGUE C., BASTARD K., RODRIGUEZ C., CLERMONT O., DENAMUR E. and DECOUSSER J.W. (2018). The Odyssey of the Ancestral *Escherichia coli* Strain through Culture Collections: an Example of Allopatric Diversification. *mSphere.* 3(1):e00553-17.

DINOS G.P. (2017). The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol.* 174(18):2967-2983.

- DOI Y., LOVLEVA A. and BONOMO R. A. (2017).** The ecology of extended-spectrum blactamases (ESBLs) in the *developed world*. *Journal of Travel Medicine*. Vol 24, Suppl 1, S44–S51.
- ELHANI D. (2012).** The widening challenge of extended spectrum-lactamases. *Annales de Biologie Clinique* .70 (2) : 117-40.
- FERNANDES R., AMADOR P. and PRUDENCIO C. (2013).** β -Lactams : chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Med Microbiol*. 24:7–17.
- FISCHBACH M. A. and WALSH C. T. (2009).** Antibiotics for emerging pathogens. *Science*. 325(5944), 1089-1093.
- GIRARD-THERNIER C. (2012-2013).** UFR SMP -Franche-Comté. Cours réalisé dans le cadre de l'appel à projet [UNSPF/UNF3S](http://unspf.unf3s.fr). Consultable en ligne : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/lactame_web.html
- GROSJEAN J. and PASQUIER C. (2009).** Bactériologie et virologie pratique. 11ème édit De Boeck s.a, Bruxelles. p.128.
- GROVER N. (2006).** Principles of biochemistry (4th ed). Figure 8-32. *Biochem Mol Biol*. 34:162–163.
- GUPTA V. (2007).** An update on newer beta- lactamases. *Indian J Med Res* .126:417- 27.
- HERVE BOUTAL. (2017).** Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques. Immunologie. Université Paris-Saclay. Thèse de doctorat en Immunologie et Biothérapies. France.
- HIRAMATSU K., ITO T., TSUBAKISHITA S., SASAKI T., TAKEUCHI F., MORIMOTO Y., KATAYAMA Y., MATSUO M., KUWAHARA-ARAI K., HISHINUMA T. and BABA T. (2013).** Genomic basis for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infect Chemother*. 45:117–136.
- HOOPER D.C. (2002).** Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis*. 2:530–538.
- JACOBY G.A. (2006).** β -Lactamase nomenclature. *Antimicrob Agents Chemother*. 50:1123–1129.
- JACOBY G.A., STRAHILEVITZ J. and HOOPER D.C. (2014).** Plasmid-mediated quinolone resistance. *Microbiol Spectr*. 2(5).
- JANG J., HUR H. G., SADOWSKY M. J., BYAPPANAHALLI M. N., YAN T. and ISHII S. (2017).** Environmental *Escherichia coli* : ecology and public health implications-a review. *J Appl Microbiol*. 123(3):570-581.
- JOLY B. and REYNAUD A. (2002).** Entérobactéries systématique et méthodes de diagnostic. Edition TEC & DOC.
- LA RAGIONE R. M. and WOODWARD M. J. M. (2002).** Virulence factors of *Escherichia coli* serotypes associated with avian coli septicemia. *VetSci*. 73. 27-35.

LAAREM M., BARGUIGUA A., NAYME K., AKILAS A., ZEROUALI K., EL MDAGHRI N. and TIMINOUNI M. (2017). Occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance and virulence genes in avian *Escherichia coli* isolates from Algeria. *J InfectDevCtries*. 11(2):143-151.

LECLERCQ R. (2002). Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 34:482–492.

LOZNIIEWSKI A. (2010). resistance bacterienne aux antibiotiques. cclin sud-est.

MAINIL J. (2013). *Escherichia coli* virulence factors. *Vet Immunopathol*. 152(1-2):2-12.

MARILYSE V. (2015). RÉSISTANCE AUX -LACTAMINES À LARGE SPECTRE CHEZ LES BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF. Épidémiologie et diagnostic. Université LAVAL. Canada.

MASSOVA I. and MOBASHERY S. (1998). Kinship and Diversification of Bacterial Penicillin-Binding Proteins and β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 42:1–17.

MEGUENNI N., CHANTELOUP N., TOURTEREAU A., AHMED C. A., BOUNAR-KECHIH S. and SCHOULER C. (2019). Virulence and antibiotic resistance profile of avian *Escherichia coli* strains isolated from colibacillosis lesions in central of Algeria, *Veterinary World*. 12(11) :1840-1848.

MEGUENNI N., LE DEVENDEC L., JOUY E., LE CORVEC M., BOUNAR-KECHIH S., RABAH BAKOUR D. and KEMPF I. (2015). First Description of an Extended-Spectrum Cephalosporin- and Fluoroquinolone- Resistant Avian Pathogenic *Escherichia coli* Clone in Algeria. *Avian Dis*. 59(1):20-3.

MESSAILI C., MESSAI Y. and BAKOUR R. (2019). Virulence gene profiles, antimicrobial resistance and phylogenetic groups of fecal *Escherichia coli* strains isolated from broiler chickens in Algeria. *Vet Ital*. 55(1):35-46.

MOROH J. (2013). Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*. Thèse de doctorat en sciences agricoles. Université de Bretagne occidentale- Brest. France.

MUYLAERT A. (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité », *Liège. Ann. Méd Vét*. 156, 109- 123.

NASEER U. and SUNDSFJORD A. (2011). The CTX- M conundrum : dissemination of plasmids and *Escherichia coli* clones. *Microb Drug Resist*. 17:83- 97.

OUAKHZAN B. (2011). Profil de résistance aux antibiotiques des principales entérobactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed v. Thèse présentée de la faculté de médecine et du pharmacie- RABAT- pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie.

OUBOUYAHIA L. et NASSIK S. (2021). Colibacillose aviaire au Maroc : infection redoutable à double impact. *Revue marocaine Des Sciences Agronomiques et Vétérinaires* 9 (3).

OUSAAD H. et RABET N. (2017). Caractérisation phénotypique de l'antibiorésistance et quelques facteurs de virulence de souches *E. coli* pathogènes aviaires (APEC). Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master en sciences de la vie, option Microbiologie appliquée. Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou. Algérie.

PAGES J. M., JAMES C. E. and WINTERHALTER M. (2008). The porin and the permeating antibiotic : aselective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat RevMicrobiol.* 6:893–90.

PATERSON D. L. et BONOMO R. A. (2005). Extended- spectrum beta- lactamases : a clinical update. *Clin MicrobiolRev.* 18:657- 86.

PIERROT S. (2015). Portage de bactéries multi résistantes en structures d'accueil pour personnes âgées : évaluation d'une politique de dépistage cible en fonction des facteurs de risque. Thèse d'exercice de pharmacie .Université de LORRAINE. France.

PITOUT J.D. (2010). Infections with extended- spectrum beta- lactamase- producing enterobacteriaceae : changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs.* 70:313- 33.

POOLE K. (2005). Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 56:20–51.

PRESTON S. L. et BRICELAND L. L. (1995). Single daily dosing of aminoglycosides. *Pharmacotherapy.* 15(3):297-316.

RAHMAN M. M., HUSNA A., ELSHABRAWY H. A., ALAM J., RUNA N. Y., BADRUZZAMAN A. T .M., BANU N. A., AL MAMUN M., PAUL B., DAS S., RAHMAN M. M., MAHBUB-E-ELAHY A. T. M., KHAIRALLA A. S. and ASHOUR H. M. (2020). Isolation and molecular characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* from chicken meat. *Sci Rep.* 10(1) :21999.

REBBAH N., MESSAI Y., CHATRE P., HAENNI M., MADEC J. Y. and BAKOURR. (2018). Diversity of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases in *Escherichia coli* Isolates from Retail Raw Ground Beef ; First Report of CTX-M-24 and CTX-M-32 in Algeria. *Microb Drug Resist.* 24(7):896-908.

ROTH N., KÄSBOHRER A., MAYRHOFFER S., ZITZ U., HOFACRE C. and DOMIG K. J. (2019). The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli* : A global overview. *Poult Sci.* 98(4):1791-1804.

SEO KW. and LEE Y. J. (2021). The occurrence of CTX-M-producing *E. coli* in the broiler parent stock in Korea. *Poult Sci.* 100(2):1008-1015.

TREMOLIERES F. (2010). Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar [When the antibiotic miracle turnsinto a nightmare]. *Med Sci (Paris).* 26(11):925-9.

VAISH R., PRADEEP M., SETTY C. and KANDI V. (2016). Evaluation of Virulence Factors and Antibiotic Sensitivity Pattern of *Escherichia coli* Isolated from Extra intestinal Infections. *Cureus.* 8(5): e60.

VAN BAMBEKE F., TULKENS P. (2009-2010). Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain. Syllabus national belge de pharmacologie.

VARGA C., GUERIN M. T., BRASH M. L., SLAVIC D., BOERLIN P. and SUSTA L. (2019). Antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolates : a two-year prospective study of small poultry flocks in Ontario, Canada. *BMC VetRes.* 15(1) :464.

VEYSSIERE A. (2019). La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. Thèse de doctorat pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie. Université de Bordeaux.

YASUFUKU T., SHIGEMURA K., SHIRAKAWA T., MATSUMOTO M., NAKANO Y., TANAKA K., ARAKAWA S., KINOSHITA S., KAWABATA M. and FUJISAWA M. (2011). Correlation of Overexpression of efflux pump genes with antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains clinically isolated from urinary tract infection patients. *J Clin Microbiol.* 49:189–194.

ZAPUN A., CONTRERAS-MARTEL C. and VERNET T. (2008). Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. *FEMS MicrobiolRev.* 32:361–385.

ZENATI F. (2016). Effet inhibiteur des huiles essentielles de trois plantes aromatiques sur *Escherichia coli* (BLSE) responsable d'infection urinaire d'origine hospitalière. Thèse de doctorat soutenu en université d'ABOU BAKER BELGAID. Tlemcen.

ZHANGS., CHEN S., REHMAN M. U., YANG H., YANG Z., WANG M., JIA R., CHEN S., LIU M., ZHU D., ZHAO X., WU Y., YANG Q., HUAN J., OU X., MAO S., GAO Q., SUN D., TIAN B. and CHENG A. (2021). Distribution and association of antimicrobial resistance and virulence traits in *Escherichia coli* isolates from healthy waterfowls in Hainan, China. *Ecotoxicol Environ Saf.* 220:112317.

Annexes

Annexe 01 : Matériel utilisé

Matériel biologique

L'isolement et l'identification des souches aviaires qui ont été fourni par le laboratoire régional de DBK, nous a permis d'obtenir les 42 souches d'*E. coli* d'origine aviaire, qui ont fait l'objet de notre étude.

Matériel du laboratoire de bactériologie médicale

- **Appareillage**

- Bec Bunsen ;
- Vortex ;
- Réfrigérateur domestique ;
- Four Pasteur réglé à 150°C ;
- Autoclave ;
- Etuve réglé à 37°C ;
- Densitomètre.

- **verrerie**

- Tubes en verre stérile ;
- Tube à essais ;
- Tube de conservation ;
- Eppendorf stériles ;
- Boîtes de Pétri stériles ;
- Anse Pasteur à file droit et à boucle ;
- Micropipette de 100-1000µl ;
- Embouts stériles ;
- Ecouillons.

- **Colorant et réactif**

- Violet de gentiane ;
- Fuchsine ;
- Lugol ;
- Alcool.

- **Agents sélectifs**

- Antibiotique sous forme de disque.

Annexe 02 : Principaux milieux de culture utilisés

Composition des milieux en g/L

Bouillon cœur-cerveille (BHIB)

- protéase-peptone10,0 g ;
- infusion de cervelle de veau12,5 g ;
- infusion de cœur de bœuf5,0 g ;
- glucose2,0 g ;
- chlorure de sodium5,0 g ;
- hydrogénophosphate de sodium...2,5 g ;
- pH : 7,4.

Urée-indole

- L-Tryptophane.....3g ;
- KH₂PO₄.....1g ;
- K₂HPO₄.....1g ;
- Chlorure de sodium5g ;
- Urée20g ;
- Alcool à 95°10 ml ;
- Rouge de phénol0,025mg ;
- final : 6,8 ±0,2.

Gélose Hektoen

- Protéase- peptone.....12g ;
- Extrait de levure.....3g ;
- Chlorure de sodium.....5 g ;
- Thiosulfate de sodium..... 5g ;
- Sels biliaires..... 9g ;
- Citrate de fer ammoniacal.....1,5g ;
- Salicine 2g ;
- Lactose12g ;
- Saccharose12g ;
- Fuchsine acide.....0,1g ;
- Bleu de bromothymol..... .0,065g ;
- Agar14g ;
- pH final : 7,5 ± 0,2.

Gélose Mac Conkey

- peptone pancréatique de gélatine17 g ;
- peptone pancréatique de caséine ... 1,5 g ;
- peptone peptique de viande..... 1,5 g ;
- lactose 10 g ;
- chlorure de sodium 5 g ;
- sels biliaires 1,5 g ;
- rouge neutre 30 mg ;
- violet de gentian..... 1 mg ;
- agar 13,5 g.

Gélose de conservation

- peptone..... 10,0 g ;
- extrait de viande5,0 g ;
- chlorure de sodium5,0 g ;
- Agar10,0 g ;
- pH : 7,3.

Annexe 03 : Coloration de Gram

Technique

La première étape consiste en la préparation du frottis, qui se fait comme suit :

- Sur une lame propre déposer une goutte d'eau distillée ;
- Prélever à partir d'une culture pure quelques colonies ;
- Bien les délayer dans la goutte d'ED et les étaler en faisant en sorte d'obtenir une monocouche homogène;
- Procéder à un séchage en faisant un geste de vas et viens au-dessus de la flamme ;
- Une fois séchée, retourner la lame et la faire passer 3 à 4 fois dans la flamme par un geste rapide pour bien fixer les cellules bactériennes.

La deuxième étape consiste en la réalisation de la coloration elle-même, elle est réalisée comme suit :

- Appliquer le premier colorant qui est le violet de gentiane, laisser agir 1min et jeter le surplus ;
- Ajouter le lugol, laissé agir 45 secondes puis jeter le surplus (sans rincer à l'eau).
- Ajouter une deuxième fois le lugol ; laisser agir 45 secondes et jeter le surplus ;
- Mettre l'alcool goutte-à-goutte et laisser agir exactement 30secondes ;
- Rincer abondamment pour enlever toute trace d'alcool ;
- Appliquer le deuxième colorant : quelques gouttes de fuschine et laisser agir 1min puis rincer et sécher.

Lecture

Une observation microscopique à l'immersion (Gx1000) est réalisée, afin de déterminer le type de Gram des bactéries étudiées : si ces dernières apparaissent roses elles sont dites : Gram-, par contre si elles sont colorées en violet se sont des Gram+.

Annexe 04 : tableaux

Tableau II: la clef d'identification des entérobactéries de LE MINOR et VIRON (1982).

	Mobilité	LACtose	ONPG	ADH	LDC	ODC	CTrate (Simmons)	H ₂ S	URÉE (uréase)	PDA ou TDA	INDole	VP	GÉlatinase	MANnitrol	SACcharose	RM	DNase
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	(-)	(+)	V	-	-	-	-	+	-	-	+	V	+	-
<i>Shigella sauf sonnei</i>	-	-	-	(-)	-	-	-	-	-	-	V	-	-	(+)	-	+	-
<i>Shigella sonnei</i>	-	-	(+)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Salmonella (majorité)</i>	+	-	-	(+)	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Salmonella typhi</i>	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Salmonella paratyphi A</i>	+	-	-	(-)	-	+	-	(-)	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Citrobacter freundii</i>	+	V	+	V	-	(-)	+	(+)	-	-	(-)	-	-	+	V	+	-
<i>Citrobacter diversus</i>	+	V	+	V	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	V	+	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+	(-)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	+	+	-	+	-	+	-	(+)	-	+	+	-	+	+	(-)	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	(-)	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	+	(+)	+	+	-	+	+	-	V	-	-	+	-	+	+	(-)	-
<i>Hafnia alvei</i>	(+)	(-)	(+)	(-)	+	+	(-)	-	-	-	-	(+)	-	+	(-)	V	-
<i>Serratia marcescens</i>	+	-	+	-	+	+	+	-	(-)	-	-	+	(+)	+	+	(-)	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	-	-	-	-	+	V	+	+	+	-	V	(+)	-	(-)	+	V
<i>Proteus vulgaris</i>	+	-	-	-	-	-	(-)	+	+	+	+	-	(+)	-	+	+	(+)
<i>Providencia rettgeri</i>	(+)	(-)	(-)	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	(-)	(+)	-
<i>Providencia stuartii</i>	(+)	-	(-)	-	-	-	(+)	-	V	+	+	-	-	(-)	V	+	(-)
<i>Providencia alcalifaciens</i>	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	(-)	+	-
<i>Morganella morganii</i>	+	-	(-)	-	-	+	-	(-)	+	+	+	-	-	-	-	+	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	(-)	+	-	-	+	-	-	(+)	-	V	-	-	+	+	+	(-)
<i>Yersinia pestis</i>	-	-	V	-	-	-	-	-	(-)	-	-	-	-	+	-	(+)	-
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	-	-	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-

+ : Positif en 1^{er} ou 2^{ème} jours ; - : négatif ; (+) : positif tardivement ; v: différents types biochimiques ; LDC : lysine décarboxylase ; ADH : arginine dihydrolase ; TDA : tryptophane désaminase.

Tableau III : Résultats des tests biochimiques et quelques détails concernant les souches étudiées

N°	Code de référence	La provenance	Prélèvements		Tests biochimiques		
			Région	Type	Uréase	Indole	TDA
01	1449	Ps R C	Boumerdes-Boudouaou	Org	-	+	-
02	1500	Ps C	Bouira - Ain Laloui	Org	-	+	-
03	1613	P C	Tizi-Ouzou - Mekla	Org	-	+	-
04	1614	Ps C	Bouira - El asnam	Org	-	+	-
05	1615	P R C	Bouira - El asnam	Org	-	+	-
06	1713	P C	Tizi-Ouzou - Mekla	Org	-	+	-
07	1725	Ps P	BBA- Ain taghrout	Org	-	+	-
08	1825	Ps C	BBA- Ain taghrout	Org	-	+	-
09	1826 Bt4	Ps P	BBA- Ain taghrout	Org	-	+	-
10	1826 Bt3	Ps P	BBA- Ain taghrout	Org	-	+	-
11	1826 Bt7	Ps P	BBA- Ain taghrout	Org	-	+	-
12	1826 Bt1	Ps P	BBA- Ain taghrout	Org	-	+	-
13	1853 Bt5	P C	Béjaia – Smaoun	Org	-	+	-
14	1919 Bt1	P P	BBA - Ain taghrout	Org	-	+	-

N° : numéro de la souche

P C : poulet de chair ; P D : poulette démarrée ; P P : poule pondeuse ; Ps C : poussin chair ;
P R C : poule reproductrice chair ; Ps R C : poussin reproducteur chair ; Ps P : poussin ponte.

Tableau III (suite) : Résultats des tests biochimiques et quelques détails concernant les souches étudiées

N°	Code de référence	La provenance	Prélèvements		Tests biochimiques		
			Région	Type	Uréase	Indole	TDA
15	1919 Bt2	P P	BBA - Ain taghrout	Org	-	+	-
16	1919 Bt5	P P	BBA - Ain taghrout	Org	-	+	-
17	1936 Bt5	P D	Bouira - Ain bessam	Org	-	+	-
18	1938 Bt1	P R C	Bouira - Ain Laloui	Org	-	+	-
19	1939 Bt1	P D	Béjaia – Akbou	Org	-	+	-
20	1995 Bt1	P P	Bouira - Bir ghalou	Org	-	+	-
21	1995 Bt2	P P	Bouira - Bir ghalou	Org	-	+	-
22	1995 Bt3	P P	Bouira - Bir ghalou	Org	-	+	-
23	2001 Bt1	P C	Tizi-Ouzou -Draa el mizane	Org	-	+	-
24	2006 Bt2	P R C	Bouira - EL asnam	Org	-	+	-
25	1938 Bt2	P R C	Bouira - Ain Laloui	Org	-	+	-
26	1939 Bt2	P D	Béjaia – Akbou	Org	-	+	-

N° : numéro de la souche

P C : poulet de chair ; P D : poulette démarrée ; P P : poule pondeuse ; Ps C : poussin chair ;
P R C : poule reproductrice chair ; Ps R C : poussin reproducteur chair ; Ps P : poussin ponte.

Tableau III (suite) : Résultats des tests biochimiques et quelques détails concernant les souches étudiées

N°	Code de référence	La provenance	Prélèvements		Tests biochimiques		
			Région	Type	Uréase	Indole	TDA
27	2023	Ps C	Bouira –Ain Laloui	Org	-	+	-
28	2023 CP4	Ps C	Bouira – Ain Laloui	Org	-	+	-
29	2087	P P	Boumerdes -Bordj menaïel	Org	-	+	-
30	2103 Bt3	P C	Bouira	Org	-	+	-
31	2096	P D	Bouira–Ain bessam	Org	-	+	-
32	2103 Bt4	P C	Bouira	Org	-	+	-
33	2127	P D	Béjaia – Tazmalt	Org	-	+	-
34	2182 Bt1	P C	BBA	Org	-	+	-
35	2182 Bt2	P C	BBA	Org	-	+	-
36	2182 Bt5	P C	BBA	Org	-	+	-
37	2254 Bt1	P C	Bouira –Ain Laloui	Org	-	+	-
38	2254 Bt2	P C	Bouira- Ain Laloui	Org	-	+	-

N° : numéro de la souche

P C : poulet de chair ; P D : poulette démarrée ; P P : poule pondeuse ; Ps C : poussin chair ;
P R C : poule reproductrice chair ; Ps R C : poussin reproducteur chair ; Ps P : poussin ponte.

Tableau III (suite) : Résultats des tests biochimiques et quelques détails concernant les souches étudiées

N°	Code de référence	La provenance	Prélèvements		Tests biochimiques		
			Région	Type	Uréase	Indole	TDA
39	Col R	/	/	Org	-	+	-
40	2311 Bt15	P R C	Blida – Boufarik	Org	-	+	-
41	2311 Bt16	P R C	Blida – Boufarik	Org	-	+	-
42	2312 Bt13	P R C	Blida – Boufarik	Org	-	+	-

N° : numéro de la souche

P C : poulet de chair ; P D : poulette démarrée ; P P : poule pondeuse ; Ps C : poussin chair ;
P R C : poule reproductrice chair ; Ps R C : poussin reproducteur chair ; Ps P : poussin ponte.

Tableau IV : Profil de l'antibiorésistance des souches testées

Souches	S U L	N A L	T E T	A T M	A M C	C A Z	F T N	K F	G M I	C H L	C O L	K N M	A M P	I P M	S	S X T
	≥17 S ≤12 R	≥19 S ≤13 R	≥15 S ≤11 R	≥21 S ≤17 R	≥18 S ≤13 R	≥21 S ≤17 R	≥17 S ≤14 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤12 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤15 R	≥18 S ≤16 R	≥17 S ≤13 R	≥23 S ≤19 R	≥15 S ≤11 R	≥14 S ≤11 R
ATCC 25922	22 S	32 S	29 S	28 S	30 S	–	27 S	–	23 S	30 S	16 S	–	25 S	–	25 S	–
01	00 R	00 R	00 R	34 S	21 S	–	20 S	–	26 S	00 R	16 S	00 R	00 R	31 S	00 R	–
02	21 S	25 S	00 R	34 S	26 S	–	25 S	–	26 S	29 S	16 S	00 R	25 S	–	19 S	–
03	24 S	00 R	00 R	34 S	22 S	–	25 S	–	25 S	30 S	16 S	26 S	00 R	34 S	22 S	–
04	00 R	00 R	00 R	35 S	26 S	–	27 S	–	25 S	30 S	17 S	25 S	00 R	34 S	13 I	–
05	24 S	11 R	00 R	36 S	28 S	–	16 R	–	25 S	30 S	15 S	25 S	25 S	32 S	16 S	–
06	23 S	00 R	00 R	34 S	24 S	–	24 S	–	22 S	29 S	15 S	23 S	20 S	30 S	00 R	–
07	00 R	00 R	09 R	33 S	22 S	31 S	23 S	–	25 S	30 S	14 R	23 S	00 R	31 S	00 R	–
08	–	–	00 R	–	24 S	–	–	–	–	–	15 S	22 S	00 R	28 S	–	–
09	23 S	29 S	00 R	34 S	23 S	30 S	22 S	–	25 S	30 S	15 S	24 S	21 S	32 S	00 R	–

Souche *: numéro de collection ; 0 : aucune zone d'inhibition ; le diamètre du disque d'antibiotique étant de 5mm ; - : non déterminer

AMP : Ampicilline ; AMC : Amoxicilline + acide clavulanique ; IPM : Imipénème ;
 ATM : Aztreonam ; KF :Céfalothine; CAZ : Ceftazidime ; NAL: Acide nalidixique ;
 GMI : Gentamicine; KNM : Kanamycine ; TET : Tétracycline ; COL : colistine ;
 SXT : Triméthoprine/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) ; SUL : sulfonamide ; FTN : nitrofurantoin ;
 CHL : chloramphénicol ; S :streptomycin ; SXT : triméthoprine Sulfaméthoxazole.

Tableau IV (suite) : Profil de l'antibiorésistance des souches testées

Souches	S U L	N A L	T E T	A T M	A M C	C A Z	F T N	K F	G M I	C H L	C O L	K N M	A M P	I P M	S	S X T
	≥17 S ≤12 R	≥19 S ≤13 R	≥15 S ≤11 R	≥21 S ≤17 R	≥18 S ≤13 R	≥21 S ≤17 R	≥17 S ≤14 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤12 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤15 R	≥18 S ≤16 R	≥17 S ≤13 R	≥23 S ≤19 R	≥15 S ≤11 R	≥14 S ≤11 R
10	28 S	28 S	08 R	36 S	24 S	32 S	26 S	–	25 S	30 S	15 S	24 S	00 R	33 S	16 S	–
11	21 S	30 S	00 R	33 S	21 S	30 S	25 S	–	25 S	29 S	15 S	26 S	00 R	32 S	15 S	–
12	22 S	29 S	26 S	36 S	24 S	30 S	22 S	–	27 S	32 S	16 S	24 S	23 S	32 S	14 I	–
13	00 R	00 R	00 R	36 S	24 S	32 S	22 S	–	24 S	00 R	16 S	00 R	00 R	32 S	00 R	–
14	20 S	26 S	00 R	35 S	24 S	32 S	22 S	20 S	26 S	31 S	14 R	26 S	20 S	31 S	18 S	28 S
15	00 R	00 R	00 R	35 S	22 S	30 S	23 S	20 S	27 S	29 S	15 S	24 S	00 R	30 S	12 I	00 R
16	00 R	13 R	00 R	34 S	24 S	30 S	23 S	21 S	24 S	00 R	14 R	00 R	00 R	33 S	00 R	00 R
17	00 R	32 S	28 S	38 S	28 S	32 S	26 S	22 S	26 S	26 S	16 S	28 S	26 S	34 S	19 S	28 S
18	00 R	00 R	00 R	32 S	20 S	30 S	24 S	19 S	25 S	13 I	16 S	00 R	00 R	32 S	00 R	00 R

Souche *: numéro de collection ; 0 : aucune zone d'inhibition ; le diamètre du disque d'antibiotique étant de 5mm ; - : non déterminer

AMP : Ampicilline ; AMC : Amoxicilline + acide clavulanique ; IPM : Imipénème ;
 ATM : Aztreonam ; KF : Céfalothinge ; CAZ : Ceftazidime ; NAL : Acide nalidixique ;
 GMI : Gentamicine ; KNM : Kanamycine ; TET : Tétracycline ; COL : colistine ;
 SXT : Triméthoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) ; SUL : sulfonamide ; FTN : nitrofurantoin ;
 CHL : chloramphénicol ; S : streptomycine ; SXT : triméthoprim Sulfaméthoxazole.

Tableau IV (suite) : Profil de l'antibiorésistance des souches testées

Souches	S U L	N A L	T E T	A T M	A M C	C A Z	F T N	K F	G M I	C H L	C O L	K N M	A M P	I P M	S	S X T
	≥17 S ≤12 R	≥19 S ≤13 R	≥15 S ≤11 R	≥21 S ≤17 R	≥18 S ≤13 R	≥21 S ≤17 R	≥17 S ≤14 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤12 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤15 R	≥18 S ≤16 R	≥17 S ≤13 R	≥23 S ≤19 R	≥15 S ≤11 R	≥14 S ≤11 R
19	25 S	26 S	11 R	36 S	24 S	32 S	29 S	24 S	25 S	26 S	18 S	00 R	00 R	32 S	20 S	12 I
20	24 S	25 S	00 R	34 S	21 S	30 S	26 S	21 S	18 S	31 S	16 S	00 R	00 R	33 S	20 S	13 I
21	00 R	31 S	00 R	36 S	27 S	30 S	29 S	22 S	20 S	32 S	15 S	00 R	-	35 S	10 R	30 S
22	23 S	26 S	09 R	34 S	30 S	34 S	25 S	21 S	30 S	35 S	16 S	00 R	26 S	38 S	20 S	15 S
23	00 R	00 R	00 R	34 S	23 S	29 S	22 S	18 S	24 S	27 S	16 S	00 R	00 R	34 S	00 R	25 S
24	00 R	00 R	00 R	30 S	19 S	27 S	19 I	18 S	24 S	00 R	14 R	00 R	00 R	28 S	00 R	00 R
25	00 R	00 R	00 R	35 S	17 I	32 S	26 S	18 S	13 I	33 S	16 S	24 S	00 R	36 S	13 I	00 R
26	16 I	30 S	00 R	34 S	21 S	31 S	24 S	23 S	25 S	32 S	15 S	24 S	00 R	32 S	20 S	30 S

Souche *: numéro de collection ; 0 : aucune zone d'inhibition ; le diamètre du disque d'antibiotique étant de 5mm ; - : non déterminer

AMP : Ampicilline ; AMC : Amoxicilline + acide clavulanique ; IPM : Imipénème ;
 ATM : Aztreonam ; KF : Céfalothine ; CAZ : Ceftazidime ; NAL : Acide nalidixique ;
 GMI : Gentamicine ; KNM : Kanamycine ; TET : Tétracycline ; COL : colistine ;
 SXT : Triméthoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) ; SUL : sulfonamide ; FTN : nitrofurantoin ;
 CHL : chloramphénicol ; S : streptomycine ; SXT : triméthoprim Sulfaméthoxazole.

Tableau IV (suite) : Profil de l'antibiorésistance des souches testées

Souches	S U L	N A L	T E T	A T M	A M C	C A Z	F T N	K F	G M I	C H L	C O L	K N M	A M P	I P M	S	S X T
	≥17 S ≤12 R	≥19 S ≤13 R	≥15 S ≤11 R	≥21 S ≤17 R	≥18 S ≤13 R	≥21 S ≤17 R	≥17 S ≤14 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤12 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤15 R	≥18 S ≤16 R	≥17 S ≤13 R	≥23 S ≤19 R	≥15 S ≤11 R	≥14 S ≤11 R
27	22 S	15 I	00 R	34 S	24 S	30 S	21 S	20 S	23 S	30 S	13 R	00 R	19 S	31 S	16 S	28 S
28	00 R	16 I	00 R	36 S	23 S	28 S	25 S	20 S	25 S	31 S	15 S	25 S	20 S	30 S	18 S	20 S
29	00 R	00 R	00 R	35 S	23 S	30 S	23 S	20 S	25 S	13 I	15 S	24 S	00 R	33 S	19 S	30 S
30	00 R	00 R	00 R	34 S	23 S	26 S	22 S	18 S	26 S	11 R	14 R	00 R	00 R	30 S	00 R	00 R
31	00 R	00 R	00 R	14 R	25 S	00 R	24 S	16 I	24 S	13 I	15 S	25 S	00 R	29 S	00 R	00 R
32	00 R	00 R	00 R	38 S	12 R	28 S	20 S	16 I	28 S	28 S	16 S	00 R	19 S	32 S	17 S	00 R
33	00 R	00 R	11 R	26 S	00 R	29 S	21 S	14 I	26 S	21 S	16 S	00 R	00 R	33 S	15 S	00 R
34	00 R	00 R	00 R	40 S	22 S	19 I	24 S	18 S	29 S	35 S	13 R	00 R	00 R	32 S	17 S	00 R
35	23 S	30 S	20 S	33 S	24 S	26 S	26 S	13 I	22 S	26 S	16 S	27 S	20 S	33 S	16 S	30 S

Souche *: numéro de collection ; 0 : aucune zone d'inhibition ; le diamètre du disque d'antibiotique étant de 5mm ; - : non déterminer

AMP : Ampicilline ; AMC : Amoxicilline + acide clavulanique ; IPM : Imipénème ;
 ATM : Aztreonam ; KF : Céfalothine ; CAZ : Ceftazidime ; NAL : Acide nalidixique ;
 GMI : Gentamicine ; KNM : Kanamycine ; TET : Tétracycline ; COL : colistine ;
 SXT : Triméthoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) ; SUL : sulfonamide ; FTN : nitrofurantoin ;
 CHL : chloramphénicol ; S : streptomycine ; SXT : triméthoprim Sulfaméthoxazole.

Tableau IV (suite) : Profil de l'antibiorésistance des souches testées

Souches	S U L	N A L	T E T	A T M	A M C	C A Z	F T N	K F	G M I	C H L	C O L	K N M	A M P	I P M	S	S X T
	≥17 S ≤12 R	≥19 S ≤13 R	≥15 S ≤11 R	≥21 S ≤17 R	≥18 S ≤13 R	≥21 S ≤17 R	≥17 S ≤14 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤12 R	≥18 S ≤12 R	≥15 S ≤15 R	≥18 S ≤16 R	≥17 S ≤13 R	≥23 S ≤19 R	≥15 S ≤11 R	≥14 S ≤11 R
36	22 S	25 S	19 S	30 S	16 I	25 S	19 S	11 R	26 S	25 S	16 S	25 S	19 S	31 S	15 S	30 S
37	00 R	11 R	00 R	30 S	23 S	25 S	20 S	18 S	24 S	23 S	16 S	20 S	00 R	29 S	16 S	00 R
38	00 R	29 S	10 R	30 S	21 S	25 S	20 S	19 S	25 S	29 S	15 S	24 S	00 R	30 S	18 S	30 S
39	00 R	00 R	00 R	30 S	19 S	29 S	22 S	10 R	26 S	25 S	15 S	21 S	00 R	32 S	00 R	00 R
40	00 R	00 R	00 R	34 S	19 S	28 S	23 S	13 I	25 S	20 S	15 S	00 R	00 R	33 S	00 R	00 R
41	00 R	00 R	00 R	—	20 S	30 S	24 S	13 I	25 S	25 S	16 S	26 S	00 R	30 S	14 I	06 R
42	00 R	00 R	00 R	30 S	17 I	30 S	22 S	16 I	25 S	14 I	15 S	00 R	00 R	28 S	12 I	20 S

Souche *: numéro de collection ; 0 : aucune zone d'inhibition ; le diamètre du disque d'antibiotique étant de 5mm ; - : non déterminer

AMP : Ampicilline ; AMC : Amoxicilline + acide clavulanique ; IPM : Imipénème ;
 ATM : Aztreonam ; KF : Céfalothine ; CAZ : Ceftazidime ; NAL : Acide nalidixique ;
 GMI : Gentamicine ; KNM : Kanamycine ; TET : Tétracycline ; COL : colistine ;
 SXT : Triméthoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) ; SUL : sulfonamide ; FTN : nitrofurantoin ;
 CHL : chloramphénicol ; S : streptomycine ; SXT : triméthoprim Sulfaméthoxazole.

Tableau V : résultats de test de résistance aux sérums

N°	Code de référence	Résistance aux sérums
14	1919 Bt1	R.
15	1919 Bt2	R.
16	1919 Bt5	R.
17	1936 Bt5	R.
18	1938 Bt1	R.
19	1939 Bt1	R.
20	1995 Bt1	R.
21	1995 Bt2	R.
22	1995 Bt3	R.
23	2001 Bt1	S.
24	2006 Bt2	R.
25	1938 Bt2	R.
26	1939 Bt2	R.
27	2023	R.
28	2023 CP4	R.
29	2087	R.

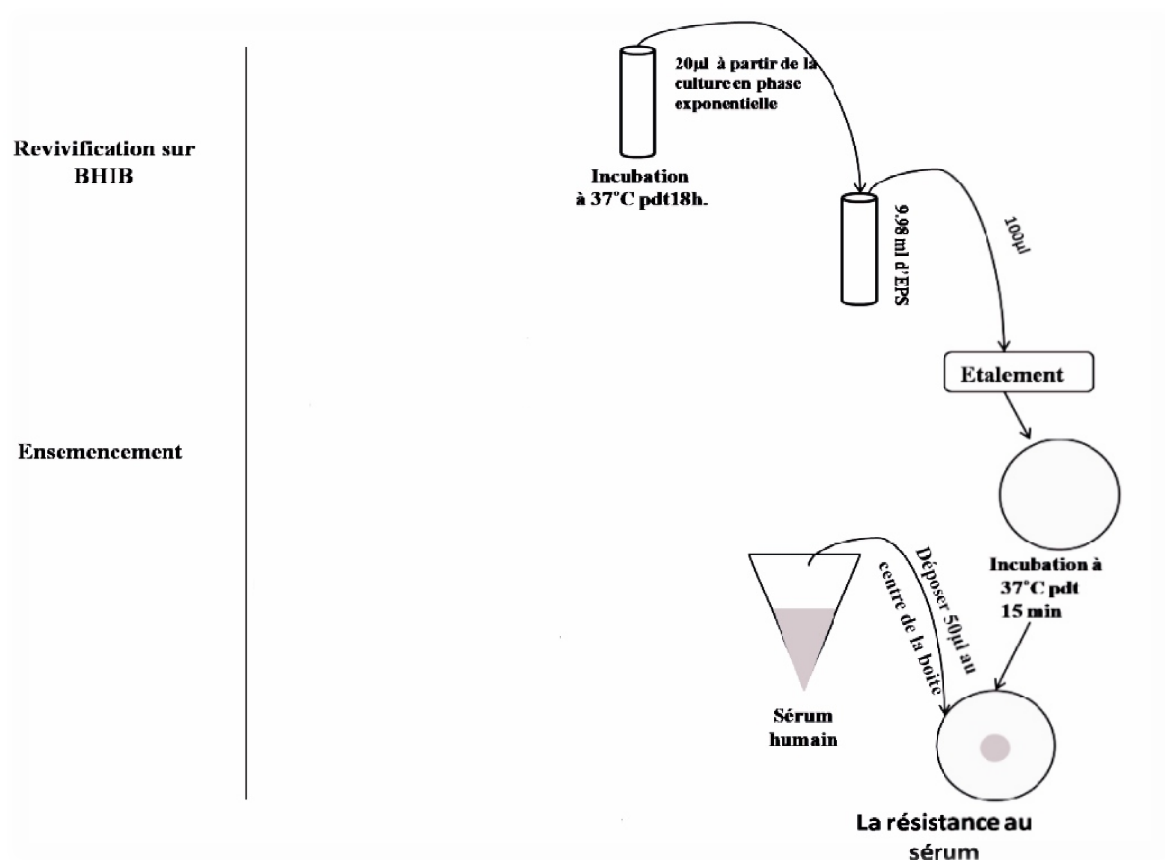
R : résistance aux sérums ; **S** : sensible aux sérums

Tableau V (suite) : résultats de test de résistance aux sérums

N°	Code de référence	Résistance aux sérums
30	2103 Bt3	R.
31	2096	R.
32	2103 Bt4	S.
33	2127	R.
34	2182 Bt1	R.
35	2182 Bt2	S.
36	2182 Bt5	S.
37	2254 Bt1	R.
38	2254 Bt2	R.
39	Col R	R.
40	2311 Bt15	R.
41	2311 Bt16	R.
42	2312 Bt13	R.
43	E 18	R.

R : résistance aux sérums ; **S** : sensible aux sérums

Annexes 06 : schémas



BHIB : Brain heart infusion broth ; EPS : Eau physiologique stérile

Figure 22: Schéma récapitulatif de test de la résistance au sérum