

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



THESE DE DOCTORAT
EN SCIENCES

Spécialité : SCIENCES VETERINAIRES

Thème

**Contribution à l'étude de la contamination de la viande
du poulet de chair par les résidus d'antibiotiques et son
impact sur l'antibiorésistance de la flore bactérienne
omniprésente : cas de la wilaya d'Ain Defla**

Présenté Par
MOKHTAR RAHMANI Mohamed

Soutenu publiquement le 05 octobre 2023 devant le jury :

Nom et Prénom	Grade	Université	Qualité
SI AMEUR Abdelhadi	Professeur	Univ. Tiaret	Président
SAIDI Radhwane	Professeur	Univ. Laghouat	Examinateur
AKKOU Madjid	Maître de conférences A	Univ. Blida 1	Examinateur
BOUMEZRAG Asia	Maître de conférences A	Univ. Tiaret	Examinateur
ZIANE Mohammed	Professeur	Univ. Ain Temouchent	Rapporteur
HAMMOUDI Abd El Hamid	Professeur	Univ. Tiaret	Co-rapporteur

Résumé

Titre : Contribution à l'étude de la contamination de la viande du poulet de chair par les résidus d'antibiotiques et son impact sur l'antibiorésistance de la flore bactérienne omniprésente : cas de la wilaya d'Ain Defla.

Nom et prénom : MOKHTAR RAHMANI Mohamed

Encadreur : ZIANE Mohammed.

Co-Encadreur : HAMMOUDI Abd El Hamid

Durant la période d'octobre 2019 à décembre 2021, deux études transversales composant cette thèse ont été menées dans la wilaya d'Ain Defla. Le but essentiel est d'établir un lien entre l'utilisation des antibiotiques et la présence de leurs résidus dans la viande d'une part et entre cette utilisation et l'émergence de résistances aux antibiotiques d'autre part.

L'évaluation de l'utilisation des antibiotiques chez les élevages de poulet de chair est basée sur la collecte des données de 65 enregistrements de vente de médicaments provenant de vétérinaires privés de la wilaya de Ain Defla qui sont impliqués dans le suivi de ce type d'élevage. La recherche des résidus d'antibiotiques sur 30 échantillons de viande a été fait selon Okerman et al. (2001) et l'étude de la résistance aux antibiotiques de 30 isolats d'*Escherichia coli* est effectuée par la méthode de Kirby-Bauer de diffusion sur milieu gélose Mueller-Hinton.

Les molécules d'antibiotiques les plus utilisées en élevage sont représentées par la colistine (PDD = 416×10^3 UI/kg/j), l'enrofloxacin (PDD = 27,6 mg/kg/j), la doxycycline (PDD = 48,3 mg/kg/j), l'oxytétracycline (PDD = 39,5 mg/kg/j), la fluméquine (PDD = 29,8 mg/kg/j) et l'amoxicilline (PDD = 36,7 mg/kg/j). Le pic d'administration est situé dans la première semaine et la troisième semaine d'élevage. La quantité du principe actif consommée (AAc) est estimée à 160 mg/kg de poids vif. La résistance à la famille des tétracyclines a touché la totalité des isolats et la prévalence de la résistance à la fluméquine (Ac. Nalidixique) était de 90 %. La prévalence de la résistance aux autres antimicrobiens étudiés variait de 6,7 % à 70 %. La multirésistance concernait 80 % des isolats d'E. coli dont un isolat a montré une résistance à 8 antibiotiques. La résistance élevée aux antimicrobiens (indice ARi) est associée avec la durée des traitements antimicrobiens ($P <$

0,05), le nombre de ces traitements ($P < 0,05$), l'absence d'un pédiluve à l'entrée du bâtiment ($P < 0,05$) et la litière composée de copeaux de bois ($P < 0,05$). La proportion des résidus des antibiotiques était de 60 % des échantillons analysés. Ce sont la famille des Bétalactamines qui était la plus détectée (46,7 %), suivie de la famille des quinolones (23,3 %) et des tétracyclines (6,7 %). La présence des résidus dans la viande du poulet de chair est associée avec la quantité d'antimicrobiens administrés (AAc) par kilogramme de poids vif ($P < 0,05$) et le nombre de sujets élevés par bâtiment ($P < 0,05$).

En effet, la résistance bactérienne aux antibiotiques et la présence de leurs résidus dans la viande des volailles sont des conséquences de l'utilisation de ces molécules dans les élevages des volailles.

Mots clés : antibiotiques, résidus, *Escherichia coli*, la résistance bactérienne, poulet de chair, Ain Defla.

ملخص

العنوان: المساهمة في دراسة تلوث لحم الدجاج بمخلفات المضادات الحيوية وأثره على مقاومة المضادات الحيوية للبكتيريا: حالة ولاية عين الدفلة.

اللقب والاسم: مختار رحمانى محمد

المشرف: زيان محمد.

المشرف المساعد: حمودي عبد الحميد

خلال الفترة من أكتوبر 2019 إلى ديسمبر 2021، تم إجراء دراستين مقطعتين تشكلان هذه الرسالة في ولاية عين الدفلى. والهدف الأساسي هو إيجاد علاقة بين استخدام المضادات الحيوية ووجود بقاياها في اللحوم من ناحية وبين هذا الاستخدام وظهور مقاومة المضادات الحيوية من ناحية أخرى.

يعتمد تقييم استخدام المضادات الحيوية في مزارع الدجاج اللّاحم على جمع البيانات من 65 سجل مبيعات أدوية من أطباء بيطريين خاصين بولاية عين الدفلى. تم إجراء البحث عن بقايا المضادات الحيوية في 30 عينة من اللحوم وفق *Escherichia coli* (2001) Okerman et al. وتم إجراء دراسة مقاومة المضادات الحيوية لـ 30 عزلة من بكتيريا *Escherichia coli* باستخدام طريقة الانتشار Kirby-Bauer على وسط gélose Mueller-Hinton

يتم تمثيل جزيئات المضادات الحيوية الأكثر استخدامًا في التكاثر بالكوليستين ($PDD = 416 \times 10^3$) و.د / كغ / يوم، والإنروفلوكساسين ($PDD = 27.6$) مغ / كغ / يوم، والدوكسيسيكليين ($PDD = 48.3$) مغ / كغ / يوم ، أوكسي تتراسيكليين ($PDD = 39.5$) مغ / كغ / يوم، فلوميكويين ($PDD = 29.8$) مغ / كغ / يوم، وأموكسيسيلين ($PDD = 36.7$) مغ / كغ / يوم. تقع ذروة الاستعمال في الأسبوع الأول والأسبوع الثالث من التربية. تقدر كمية العنصر الفعال المستهلك (AAC) بـ 160 مغ / كغ من الوزن الحي. أنتشرت المقاومة لعائلة التتراسيكليين في جميع العزلات وكان معدل انتشار المقاومة للفلوميكويين 90% (Ac. Nalidixique) وتراوحت نسبة انتشار المقاومة لمضادات الميكروبات الأخرى التي تمت دراستها من 6.7% إلى 70%. المقاومة المتعددة لهم 80% من عزلات *E. coli*، حيث أظهرت عزلة واحدة منها مقاومة لـ 8 مضادات حيوية. ترتبط المقاومة العالية لمضادات الميكروبات (مؤشر ARI) بمدة العلاجات المضادة للميكروبات ($P < 0.05$) ، وعدد هذه المعالجات ($P < 0.05$) ، وغياب حوض القدم عند مدخل المبنى ($P < 0.05$) والفرشة تتكون من نشارة الخشب ($P < 0.05$). بلغت نسبة بقايا المضادات الحيوية 60% من العينات التي تم تحليلها. كانت عائلة البيتا لاكتامين هي الأكثر اكتشافًا (46.7%)، تليها عائلة الكينولون (23.3%) والتتراسيكليين (6.7%). ويرتبط وجود المخلفات في لحم الدجاج بكمية مضادات الميكروبات المعطاة (AAC) لكل كيلوغرام من الوزن الحي ($P < 0.05$) وعدد الحيوانات التي يتم تربيتها في كل مبنى. ($P < 0.05$)

بالفعل، فإن المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية ووجود بقاياها في لحوم الدواجن هي من نتائج استخدام هذه الجزيئات في تربية الطيور.

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية، البقايا، الإشريكية القولونية، مقاومة البكتيريا، الدجاج اللّاحم، عين الدفلى.

Abstract

Title: Contribution to the study of the contamination of broiler meat by antibiotic residues and its impact on the antibiotic resistance of the ubiquitous bacterial flora: case of the wilaya of Ain Defla.

Family name and first name: MOKHTAR RAHMANI Mohamed

Supervisor: ZIANE Mohammed.

Co-Supervisor: HAMMOUDI Abd El Hamid

During the period from October 2019 to December 2021, two cross-sectional studies making up this thesis were carried out in the Ain Defla province. The objective is to establish a link between the use of antibiotics and the presence of their residues in meat on the one hand and between this use and the emergence of antibiotic resistance on the other hand.

The evaluation of the use of antibiotics in broiler chicken farms is based on the collection of data from 65 drug sales records from private veterinarians in Ain Defla province who are involved in medicating avian breeding. The search for antibiotic residues on 30 meat samples was carried out according to Okerman et al. (2001) and the study of antibiotic resistance of 30 *Escherichia coli* isolates was carried out using the Kirby-Bauer diffusion method on Mueller-Hinton agar medium.

The antibiotic molecules most used in breeding are represented by colistin (PDD = 416×10^3 IU/kg/day), enrofloxacin (PDD = 27.6 mg/kg/day), doxycyclin (PDD = 48.3 mg/kg/d), oxytetracyclin (PDD = 39.5 mg/kg/d), flumequin (PDD = 29.8 mg/kg/d) and amoxicillin (PDD = 36.7 mg/kg/d). The peak of administration is situated in the first week and the third week of breeding. The quantity of active ingredient consumed (AAc) is estimated at 160 mg/kg of live weight. Resistance to the tetracycline class affected all isolates, and resistance prevalence to flumequine (Ac. Nalidixique) was 90 %. The resistance prevalence to other antimicrobials studied ranged from 6.7 % to 70 %. Multi-resistance concerned 80 % of *E. coli* isolates. One isolate of which showed resistance to 8 antibiotics. High antimicrobial resistance (ARi index) is associated with the duration of antimicrobial treatments ($P < 0.05$), the number of these treatments ($P < 0.05$), the absence of a footbath at the entrance to the building ($P < 0.05$) and litter composed of wood

shavings ($P < 0.05$). Antibiotic residues concerned 60% of the samples analysed. Beta lactams class was the most detected (46.7%), followed by the quinolone family (23.3%) and tetracyclin (6.7%). The presence of residues in broiler meat is associated with the quantity of antimicrobials administered (AAc) per kilogram of live weight ($P < 0.05$) and the number of animals raised per building ($P < 0.05$).

Indeed, bacterial resistance to antibiotics and the presence of their residues in poultry meat are consequences of use of these molecules in avian breeding.

Keywords: antibiotics, residues, Escherichia coli, bacterial resistance, broiler chicken, Ain Defla.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Ma très chère mère, qui nous a quitté cette année, dommage que tu ne sois pas présente.

Mon cher père, que ALLAH le protège.

Toute ma famille et spécialement ma femme Faiza, Mes Fils

Raouf et Souheib et ma princesse Roeya.

Mes sœurs Dalila et Zahia

Mon frère Mokhtar.

Tous mes amis.

Ainsi que tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à terminer ce parcours.

Mohamed

Remerciements

Tout d'abord, je remercie le Professeur ZIANE Mohammed qui a dirigé ce travail de thèse et de m'avoir remis sur les rails et m'a permis de travailler sur un sujet que je trouve intéressant. Je tiens à remercier également le professeur HAMMOUDI Abd El Hamid pour son temps accordé à ce travail.

C'est également avec beaucoup de chaleur que je voudrais également remercier le professeur SI AMEUR Abdelhadi pour avoir présidé mon Jury de thèse ainsi que le professeur SAIDI Radhwane, le Docteur AKKOU Madjid et le docteur BOUMEZRAG Asia qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'examiner mon travail.

Ma profonde gratitude s'adresse également à tous mes enseignant(e)s et mes ami(e)s qui m'ont soutenu d'une manière ou d'une autre durant toutes ces années.

Un grand merci aussi est adressé à mes Professeurs et ami (e) s de l'Université de Tiaret, à mes Professeurs et ami (e) s de l'université de Laghouat et à mes Professeurs et ami (e) s de l'université de Blida.

TABLE DES MATIERES

RESUMES

REMERCIEMENTS

DEDICACES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION 01

Partie bibliographique

I. Généralités sur l'utilisation des antibiotiques en aviculture

1.	Définition des antibiotiques	04
2.	Modalités d'utilisation des antibiotiques chez les volailles	04
3.	Modes d'action des antibiotiques	06
4.	Principes de l'antibiothérapie en aviculture	07
5.	Mesures de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire	12

II. Généralités sur les résidus des antibiotiques

1.	Définition de résidus des antibiotiques	15
2.	Les conséquences liées à la présence des résidus d'antibiotique dans les denrées alimentaires	15
3.	Les paramètres fixés pour la protection du consommateur	18
4.	Détection et identification des résidus antimicrobiens.	20
5.	La situation des résidus d'antibiotiques en Algérie	25

III. Généralités sur l'antibiorésistance bactérienne

1.	Notions générales sur l'antibiorésistance	26
2.	Mécanismes de la résistance aux antibiotiques	27
3.	Modes d'acquisition de la résistance aux antibiotiques	30
4.	Identification de l'antibiorésistance des bactéries	31

Partie expérimentale

I. Matériel et méthodes

1.	Description de l'utilisation des antibiotiques	33
2.	Antibiorésistance et résidus des antibiotiques	37
3.	Détermination de l'impact de l'utilisation des antibiotiques et la conduite d'élevage sur l'antibiorésistance et les résidus des antibiotiques	44

II. Résultats et discussion

1. Résultats de l'usage des antibiotiques dans la région de Ain Defla	45
2. Enquête descriptive des élevages visités	56
3. Antibiorésistance	58
4. La recherche des résidus des antibiotiques	70
5. Facteurs d'exposition associés à l'antibiorésistance et la présence de résidus d'antibiotiques	73
Conclusion générale, recommandations et perspectives	79
Références bibliographiques	83
Annexes	

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Mécanisme de la résistance aux antimicrobiens.	28
Figure 1. Répartition du nombre de traitements selon les saisons.	48
Figure 2. Répartition des traitements antimicrobiens selon leurs classes.	49
Figure 3. nCDkg et nDDkg rapportée à la masse totale des poulet abattus pour chaque molécule antimicrobienne.	50
Figure 4. Famille d'antibiotiques associées présentes par échantillon.	71
Figure 5. Influence de la présence de pédiluve avant l'entrée du bâtiment sur le pourcentage de la résistance aux antibiotiques.	74
Figure 6. Influence du type de la litière sur le pourcentage de la résistance aux antibiotiques.	74
Figure 7. Influence du nombre de sujets par élevage sur la présence des résidus d'antibiotiques.	75
Figure 8. Influence de l'expérience du vétérinaire sur la présence des résidus des antibiotiques.	77
Figure 9. Influence de la quantité d'antibiotiques administrée par kg de poids traité (AAc) sur la présence de résidus	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Exemples de modes d'action des antibiotiques.	08
Tableau 2. Limite maximale de résidus de quelques antibiotiques.	18
Tableau 3. Questions inclut dans le questionnaire distribué aux vétérinaires de la wilaya d'Ain Defla exerçant dans le territoire de la wilaya de Ain Defla.	35
Tableau 4. Indicateurs utilisés dans la quantification des antimicrobiens.	36
Tableau 5. Lecture et interprétation des zones d'inhibition engendrée par les isolats d'E. coli	41
Tableau 6. Répartition des traitements (Fréquence/Pourcentage) par semaine-âge selon leur type d'utilisation et l'agent pathogène en cause.	46
Tableau 7. Fréquence du nombre de traitements par bande d'élevage de poulets de chair.	46
Tableau 8. Répartition des agents pathogènes suspectés en fonction de certains facteurs épidémio – cliniques.	47
Tableau 9. Fréquence, quantité, durée du traitement, nombre de poulets traités et PDD de certains antimicrobiens administrés.	55
Tableau 10. Période d'abattage (mois) des différents élevages étudiés.	56
Tableau 11. Résultat de l'identification des isolats via le système Api 20 E.	59
Tableau 12. Nombre et prévalence des isolats résistantes par principe antibiotique.	60
Tableau 13. Isolats d' <i>Escherichia coli</i> multirésistante aux antibiotiques.	60
Tableau 14. Profils de résistance aux antibiotiques chez les isolats d' <i>Escherichia coli</i> .	61
Tableau 15. Prévalence des résidus des antibiotiques dans la viande du poulet de chair.	71
Tableau 16. Présence des résidus d'antibiotiques en fonction du nombre de sujets vendus et de leur poids vif.	71

LISTE DES ABREVIATIONS

- AAc: Amount of Active components.
- A.A.R.N: Algerian Antibiotic Resistance Network.
- ACD: Animal Course Dose.
- ADD: Animal Daily Dose.
- AGISAR: Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance.
- A.M.M : Autorisation de mise au marché.
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Ari: Antibiotic Resistance Index.
- B.H.I.B: Brain Heart Infusion Broth.
- CAST: The Calf Antibiotic and Sulfonamide Test.
- CE : The Conformité Européen.
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.
- DDD: Defined Daily Dose.
- EFSA: European Food Safety Authority.
- EMA: European Medicines Agency.
- FPT: Four-plate Test.
- HPLC : High-performance liquid chromatography.
- IC: Intervalle de confiance.
- ITAVI: Institut Technique de l'Aviculture.
- JORADP: Journal officiel de la République algérienne démocratique et populaire.
- LMR : Limites Maximales des Résidus.
- MC : masse corporelle.
- nCDkg :
- nDDkg :
- OIE : Office Internationale des Epizooties.
- OMS : Organisation Mondiale de la Sante.
- PDD : Prescribed Daily Dose
- STOP: Swab Test On Premises.

Introduction

La croissance démographique et la hausse des revenus ont des répercussions directes sur la demande en protéines animales qui ne font qu'augmenter dans certains pays émergents et/ou en développement. En Algérie, la consommation annuelle de viande a presque doublé en 40 ans, elle était de 9,81 kg/personne/an en 1980, elle a passé à 19,34 kg en 2020. La consommation de la viande de volaille a passé de 3,13 kg/personne/an en 1980 pour atteindre 8,24 kg/personne/an en 2004 puis descend à 6,67 kg/personne/an en 2020 (FAOSTAT, 2023).

L'augmentation de la consommation de la viande de volaille a été accompagnée d'une augmentation en parallèle de la production de volaille, elle est passée de 60150 tonnes en 1980 à 284020 tonnes en 2020. Cette augmentation de la production est due principalement aux politiques de développement de la filière avicole initiées dans les années 1980, en utilisant la production intensive de volailles appuyées sur des intrants importés (Alloui et Bennoune, 2013). Cette augmentation de production s'accompagnera évidemment de l'émergence de certains troubles pathologiques chez les volailles. Berghiche et al. (2018) ont souligné que les pathologies bactériennes les plus importantes dans les élevages avicoles étaient la colibacillose (49 %), suivie de la mycoplasmosse (45%) ; Par ailleurs, les pathologies virales majeurs sont la maladie de Newcastle (44 %), de Gumboro (31 %) et la bronchite infectieuse (18 %). En France, Souillard (2019) a rapporté que la colibacillose est la pathologie la plus fréquemment signalée représentant 26,1 % des maladies rapportées, suivie de la coccidiose avec 14,7 % et des troubles locomoteurs émergentes à *Enterococcus cecorum* avec 7 %.

L'agression pathologique due aux bactéries et virus rend l'utilisation de l'arsenal thérapeutique antimicrobienne le moyen le plus efficace mis à disposition chez le vétérinaire et l'éleveur pour préserver la santé des volailles. Les antimicrobiens sont utilisés à des fins thérapeutiques et/ou préventives (Hofacre et al., 2013). L'utilisation d'antimicrobiens en élevage avicole est généralement abusive et parfois non contrôlée. Par conséquent, des résidus d'antibiotiques peuvent s'accumuler dans la viande et persister à des niveaux d'intolérance.

La présence de résidus des antibiotiques dans les tissus des volailles et/ou leurs produits est l'une des questions les plus importantes en matière de sécurité des aliments en raison de leur implication dans la santé publique :

- (1) Ils provoquent des réactions allergiques potentielles chez des individus sensibilisés, et même s'impliquent dans les intoxications chroniques et les risques cancérigènes (Chiu

et al., 1978 ; Demoly et al., 2000 ; Pavlov et al., 2008 ; Nisha, 2008 ; Davis et al., 2009 ; Blumenthal et al., 2019 ; Bacanlı et Başaran, 2019 ; Menkem et al., 2019) ;

(2) Altération de la flore intestinale humaine qui agit normalement dans l'inhibition de la colonisation de bactéries pathogènes (Vollaard et Classener, 1994 ; Corpet et Brugere, 1995 ; Cerniglia et Kotarski, 2005 ; Nisha, 2008) ;

(3) Développement de l'antibiorésistance des bactéries (Reig et Toldra, 2008 ; Chantziaras et al., 2014 ; Dorado-García et al., 2016 ; Lee et al., 2018 ; Yang et al., 2020) ;

D'autre part, l'utilisation des antimicrobiens entraîne une pression de sélection chez les bactéries, et l'émergence de microorganismes résistants avec la probabilité de dissémination de gènes de résistance qui peuvent être échangés entre les écosystèmes humains, animaux et autres (Aidara-Kane, 2012 ; OIE, 2019). Les conséquences néfastes de la sélection de bactéries résistantes chez les animaux ont été identifiées :

(1) Transfert d'agents pathogènes résistants à l'homme par contact direct avec des animaux ou par la consommation d'aliments ou d'eaux contaminés (Teuber, 2001 ; Schwarz et al., 2001 ; Chang et al., 2015).

(2) Transfert de gènes de résistance à des bactéries humaines (Mølbak, 2004 ; Muniesa et al., 2013).

(3) Augmentation de l'incidence des infections humaines causées par des agents pathogènes résistants (Van Duin et Paterson, 2016 ; Sheu et al., 2019).

(4) Les échecs thérapeutiques potentiels (Pacios et al., 2020 ; Huemer et al., 2020).

En Algérie, plusieurs études sur la résistance de bactéries isolées des volailles ont été documentées (Aggad et al., 2010 ; Benameur et al., 2014 ; Messaï et al., 2015 ; Meguenni, 2016 ; Halfaoui et al., 2017 ; Amairi, 2021) et plusieurs études sur la présence des résidus des antibiotiques dans la viande des volailles ont été documentées (Titouche et al., 2013 ; Mohamed-Said, 2015 ; Berghiche et al., 2017 ; Zamoum, 2019 ; Baazize-Ammi et al., 2020). On revanche, on note l'absence des recherches concernant les facteurs de risque associant l'antibiorésistance et/ou la présence des résidus d'antibiotiques. Sur le plan officiel, si la surveillance de l'antibiorésistance est dans la bonne voie avec la création du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques en 2002 et son organisation par l'arrêté ministériel n°85 du 25 Juin 2013, ainsi que la publication périodique des prévalences des isolats résistantes aux antibiotiques, la surveillance des résidus des antibiotiques sous le Programme Algérien de Surveillance des Contaminants et des Résidus Alimentaires (plan PASCRA) lancé par le ministère de l'Agriculture, du développement rural et de la pêche et financé par l'Union

européenne semblent en retard. En l'état actuel, il n'y a pas de publication officielle disponible sur la présence des résidus et sur la prévalence des résidus d'antibiotiques à part celle rapportée par Zamoum (2019). L'évaluation de l'utilisation des antimicrobiens n'a été objet que de quelques enquêtes non officielles faites chez des vétérinaires et/ou éleveurs et rassemblant des données purement qualitatives.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'utilisation des antibiotiques dans les élevages et de l'impact de cette utilisation sur l'apparition de la résistance bactérienne aux antibiotiques sur la présence éventuelle des résidus d'antibiotiques.

Pour répondre à la problématique posée, nous avons organisé ce travail en trois parties :

- La première partie est consacrée à une revue de la littérature qui va aborder l'utilisation des antibiotiques et ses conséquences : les résidus d'antibiotiques dans la viande et la résistance aux antibiotiques.
- En second lieu, une enquête préliminaire sera menée à l'aide d'un questionnaire qui est soumis aux personnes concernées, afin de connaître les modalités d'antibiothérapie dans la filière avicole à travers les pratiques des médecins vétérinaires de la wilaya de Ain Defla.
- Enfin, une étude qui comprendra une enquête sur la gestion de l'élevage par l'éleveur et le vétérinaire, et une étude analytique des résidus et de l'antibiorésistance.

Partie bibliographique

I. Généralités sur l'utilisation des antibiotiques en aviculture

1. Définition des antibiotiques

Selon Selman A. Waksman (1947), un antibiotique est une substance chimique, produite par des micro-organismes, qui a la capacité d'inhiber la croissance et même de détruire les bactéries et autres microorganismes. L'action d'un antibiotique contre les microorganismes est de nature sélective, certains organismes étant affectés et d'autres pas du tout ou seulement à un degré limité ; chaque antibiotique est ainsi caractérisé par un spectre antimicrobien spécifique. L'action sélective d'un antibiotique se manifeste également contre les cellules microbiennes par rapport aux cellules hôtes. Les antibiotiques varient considérablement dans leurs propriétés physiques et chimiques et dans leur toxicité pour les animaux. En raison de ces caractéristiques, certains antibiotiques ont des potentialités chimio thérapeutiques remarquables et peuvent être utilisés pour le contrôle de diverses infections microbiennes chez l'homme et les animaux (Waksman, 1947 cités par Bentley et Bennett, 2003 et par Guardabassi et Kruse, 2008). Les enzymes, telles que le lysozyme, et d'autres molécules protéiques qui ont des propriétés antibactériennes ne sont pas inclus parmi les antibiotiques. Si la définition devait être respectée rigoureusement, les seules substances à considérer comme antibiotiques seraient les produits naturels des micro-organismes (Lancini et Parenti, 2013). Cependant, les substances semi-synthétiques suivantes sont incluses dans la catégorie des antibiotiques :

- Molécules obtenues par voie chimique d'antibiotiques naturels ou d'autres produits du métabolisme microbien.
- Molécules obtenues par transformation microbiologique de composés synthétiques.

Ainsi l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) propose-t-elle la définition suivante : « En médecine vétérinaire, un antibiotique est une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique dotée d'une activité antimicrobienne, c'est-à-dire une substance qui détruit des micro-organismes ou en inhibe la croissance. ».

Les antibiotiques sont regroupés en plusieurs familles selon leur structure chimique et leur action. Ils présentent au sein d'une même famille des caractères physiques proches et une activité antibactérienne similaire.

2. Modalités d'utilisation des antibiotiques chez les volailles

Chez les animaux domestiques, les agents antimicrobiens sont utilisés pour 3 objectifs principaux : pour traiter une infection bactérienne identifiée, prévention des infections

bactériennes chez les animaux à risque, ou comme additifs alimentaires pour améliorer les performances (van den Bogaard & Stobberingh, 1999 ; Hofacre et al., 2013).

2.1. L'usage thérapeutique et métaphylactique

L'antibiothérapie en médecine vétérinaire consiste à traiter un individu ou un groupe d'animaux malades avec un ou plusieurs antibiotiques pendant une durée déterminée et uniquement sur prescription d'un vétérinaire. Les volailles malades peuvent être privées de nourriture, les antibiotiques sont souvent administrés via l'eau de boisson. Cependant, certaines conditions médicales peuvent permettre l'utilisation d'aliments comme véhicule de l'antibiotique à la place ou en même temps que l'eau (Hofacre et al., 2013). La métaphylaxie est une forme particulière de prophylaxie en présence de maladie. Elle signifie que des antibiotiques peuvent être administrés pour une période de temps définie pour prévenir les infections bactériennes dans un groupe d'animaux à risque ou pour empêcher la propagation d'une infection existante dans un troupeau. Ici, des antimicrobiens sont administrés à des animaux cliniquement sains appartenant au même troupeau, aux mêmes étables ou au même lot que les animaux présentant des signes cliniques. La métaphylaxie est généralement utilisée pendant les épidémies en aquaculture et en aviculture et chez d'autres espèces (Guardabassi et Kruse, 2008). Les maladies sont traitées avant l'apparition des symptômes et la durée du traitement est généralement plus courte que pour l'usage thérapeutique.

2.2. L'usage prophylactique

L'antibioprophylaxie ou antibiothérapie de prévention consiste à administrer un antibiotique à un animal sain au cours d'une période critique de sa vie, marquée par une forte exposition à un danger infectieux connu.

La voie d'administration antimicrobienne peut dépendre du moment ou de l'âge de l'oiseau lorsque le traitement est appliqué. Dans la production avicole, la santé de la population commence au couvoir où les œufs de divers troupeaux sont mélangés où la maladie et l'état microbiologique des œufs individuels peuvent avoir un impact sur tous les autres oiseaux qui éclosent au même moment (Hofacre et al., 2013).

2.3. L'usage comme additifs alimentaires

Dans le but de stimuler la croissance, les médicaments antimicrobiens sont utilisés comme complément alimentaire et sont administrés en continu à des doses sous-thérapeutiques (Guardabassi et Kruse, 2008). De nombreux antimicrobiens ont d'abord été

administrés pour la volaille sur la base de leurs effets de stimulation de la croissance observés : amélioration de l'efficacité alimentaire, des taux de croissance, et réduction de la mortalité (Hughes et Heritage, 2004 ; Graham et al., 2007). L'amélioration de la production se traduit par un avantage économique supérieur au coût du médicament antimicrobien (Hofacre et al., 2013). La distinction entre stimulateur de croissance et utilisation prophylactique n'est pas toujours claire puisque les stimulateurs de croissance contribuent également à la prévention de certaines maladies et peuvent être administrés à cette fin (Guardabassi et Kruse, 2008).

En raison des préoccupations croissantes selon lesquelles l'utilisation d'antimicrobiens pour stimuler la croissance chez la volaille a un impact négatif sur la santé humaine en raison de la résistance aux antimicrobiens, un retrait obligatoire et volontaire des stimulateurs de croissance de la production avicole a été imposé dans de nombreuses juridictions (Hofacre et al., 2013 ; Chauvin, 2009). Avec l'interdiction d'une telle utilisation, il est devenu évident qu'une grande partie de l'effet de stimulation de la croissance est due au contrôle et à la prévention des maladies entériques subcliniques. Dans certains cas, ces antimicrobiens peuvent être les mêmes que ceux approuvés à des fins thérapeutiques ; cependant, le niveau de dose pour la stimulation de la croissance est généralement inférieur à la dose thérapeutique (Hofacre et al., 2013). Les médicaments antimicrobiens les plus couramment utilisés comme facteurs de croissance comprennent les macrolides (tylosine et spiramycine), les polypeptides (bacitracine), les glycolipides (bambermycine), les streptogramines (virginiamycine), les glycopeptides (avoparcine), les quinoxalines (carbadox et olaquinox), les éverninomycines (avilamycine) et des ionophores (monensine et salinomycine) (Guardabassi et Kruse, 2008).

Vu les conséquences engendrées par l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance, les pays européens ont banni via le règlement (ce) N° 1831/2003 du parlement européen et du conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux) l'utilisation des antibiotiques et leurs dérivés, autres que les coccidiostatiques et les histomonostatiques. Ils ne peuvent être mis sur le marché et utilisés comme additifs pour l'alimentation animale à partir du 1er janvier 2006.

3. Modes d'action des antibiotiques

Tous les antibiotiques ont pour principe de perturber une étape d'une réaction biochimique nécessaire au cycle de vie des bactéries, même si le mode d'action varie selon les molécules (**Tableau 1**). Les troubles causés par l'action d'antibiotiques qui peuvent atteindre

directement la bactérie et la lyser sont appelés bactéricides, certains d'autres peuvent empêcher la multiplication et sont appelés bactériostatiques.

4. Principes de l'antibiothérapie en aviculture

La mise en place d'une antibiothérapie suppose le choix du principe actif, de la voie d'administration, de la posologie, du rythme et de la durée de la thérapie (Wilcke, 1990 ; Baggot et Giguère, 2013). Le but est l'atteinte rapide du site infectieux par le principe actif, en concentration suffisante et pendant le temps requis (Baggot et Giguère, 2013) pour permettre aux défenses de l'organisme de limiter l'infection et ainsi obtenir la guérison.

4.1. Les critères de choix d'un antibiotique

Le choix d'un antibiotique est le résultat de plusieurs paramètres qui prises en compte conduisent à la sélection de l'antibiotique le plus approprié, parmi ceux utilisés en médecine vétérinaire et spécifiquement aviaire.

Les paramètres considérés sont liés à l'infection à traiter (bactéries en cause et sites infectieux), aux animaux à traiter (espèces, âge, poids, équipement des bâtiments d'élevage) et enfin aux propriétés de la molécule active et qui soit maintenue pendant une durée suffisante (Baggot et Giguère, 2013).

Le choix de l'antibiotique à administrer est fonction du germe responsable des symptômes et lésions observées. Plusieurs facteurs aident le prescripteur dans son choix en plus des données microbiologiques et cliniques (organisme identifié, antibiogramme, expérience clinique), les indices pharmacodynamiques (concentration minimal inhibitrice, concentration minimal bactéricide, activité antimicrobienne dépendante du temps ou de la concentration) et les considérations pharmacocinétiques (voie d'administration, caractéristique de distribution et d'élimination), on cite notamment le coût du traitement, la valeur de l'animal, et les risques encourus (la toxicité directe de l'hôte, les interactions médicamenteuses indésirables, la destruction de la microflore normale, promotion de l'antibiorésistance, les dommages causés par l'injection de tissus et les résidus de médicaments dans les tissus) (Giguère et al., 2013).

Généralités sur l'utilisation des antibiotiques en aviculture

Tableau 1. Exemples de modes d'action des antibiotiques (Tenover, 2006 ; Giguère, 2013 ; Marinelli et Genilloud, 2014).

Cible	Mode d'action	Conséquence pour la bactérie	Exemples
Paroi	L'inhibition du peptidoglycane, composant principal de la paroi bactérienne par blocage d'une enzyme la transpeptidase ; nécessaire à la synthèse de la paroi bactérienne	Blocage de la synthèse de la paroi et donc de la multiplication bactérienne	Les β -lactamines, les glycopeptides et Fosfomycine.
Membrane	Insertion parmi les phospholipides (lipides constituant la paroi) et imitation des phospholipides. Ce qui perturbe la perméabilité membranaire et modifie la tension de surface, ainsi les bactéries ne peuvent plus créer de membrane cellulaire.	Explosion des cellules bactérienne du a un défaut de perméabilité .	Polypeptides
Ribosomes	Fixation de l'antibiotique sur les ribosomes <i>Inhibiteurs de la sous unité 50S</i> 1-Empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance. 2-Empêchent le transfert de la chaîne en croissance du site A vers le site P. <i>- Inhibiteurs de la sous unité 30S</i> 3-Empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARNt aux ribosomes	Blocage de la synthèse des protéines ou synthèse erronée de protéines toxiques pour la bactérie.	1-Phénicolés 2-Macrolides, Lincosamides, Streptogramines 3-tétracyclines, aminoglycosides,
Métabolisme	Substitution de l'antibiotique au substrat usuel d'un mécanisme <i>Inhibition des acides nucléiques bactériens</i> 1 -Inhibiteurs de l'ARN polymérase 2-Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN <i>Inhibiteurs de la synthèse des folates</i> 3 - action sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques.	Altération de la synthèse des acides nucléiques	1-les rifamycines 2- quinolones 3- Sulfamides,

4.2. Les voies d'administration des antibiotiques

L'élevage des volailles est caractérisé par le regroupement d'un nombre assez important de sujets en une seule unité dite « lot ». Ce mode d'élevage conduit à privilégier des thérapies collectives mises en place à l'encontre des infections susceptibles de diffuser au sein du lot et d'atteindre l'ensemble de la production. Comme montré par Dorrestein (1992), la voie d'administration et le schéma posologique chez les oiseaux sont :

4.2.1. L'administration orale

Cette voie d'administration est particulièrement adaptée au traitement de lots de volailles de chair (poulet de chair, dinde de chair, ...), elle ne nécessite pas une manipulation individuelle d'animaux et donc moins de stress. Elle est préférée en particulier pour les agents antimicrobiens qui sont mieux absorbés par le tractus gastro-intestinal et ceux pour lesquels les préparations parentérales provoquent une irritation des tissus au site d'injection IM pour les autres animaux (Baggot et Giguère, 2013). Deux voies sont utilisées l'eau de boisson et l'aliment.

4.2.1.1. Par l'aliment

L'aliment médicamenteux est un médicament vétérinaire qui tire son originalité de sa composition. En effet il résulte du mélange d'un prémélange médicamenteux et d'un aliment pour animaux (Anses, 2012). Le prémélange contient le principe actif antibiotique et un excipient, diluant ou adsorbant afin de pouvoir réaliser une incorporation homogène (Vermeulen et al., 2002). En élevage, le recours à l'aliment médicamenteux requiert la vigilance de l'éleveur pour éviter tout risque de présence de résidu dans les carcasses lié à la persistance du principe actif dans les circuits d'alimentation après arrêt de la distribution de l'aliment médicamenteux. Un avantage particulier est le stockage d'aliments médicamenteux dans le jabot de nombreux oiseaux, qui sur le plan pharmacologique, ils peuvent simuler un système à libération lente, ce qui réduit les fluctuations des concentrations de médicaments dans les tissus (Dorrestein et Miert, 1988).

Le principal inconvénient de ce mode d'administration est lié à une absorption insuffisante par les animaux malades en raison d'une perte d'appétit, réduisant ainsi les effets des médicaments et augmentant les risques de développement de résistances (Guardabassi et Kruse, 2008). Les risques supplémentaires associés à l'administration orale comprennent la distribution hétérogène du médicament dans l'alimentation, l'interférence des ingrédients alimentaires sur l'activité du médicament et la manipulation ou le dosage

irrationnel du médicament par l'éleveur (Guardabassi et Kruse, 2008). Certains auteurs ont rapporté que laisser les animaux à jeun 1 – 2 h avant administration et 1 – 2 après administration peut améliorer la biodisponibilité du principe actif que l'administration en continue (Hofacre et al., 2013 ; Giguère et al., 2013).

4.2.1.2. Par l'eau de boisson

C'est une voie d'administration pratique pour tout traitement collectif car il ne nécessite pas d'installation spécifique (Vermeulen et al., 2002). Le principal avantage est qu'aucun stress de la capture se produit, un grand nombre des oiseaux peuvent être médicamenté, et l'eau de boisson est consommée même par les volailles anorexiques (Dorrestein et Miert, 1988). Les principaux inconvénients présentés par l'eau de boisson sont les problèmes d'appétence des solutions, les problèmes de solubilité et de stabilité du principe actif et l'administration par l'éleveur du principe actif à l'eau de boisson. Dans une étude rapportée par Dorrestein et Miert (1988), l'ampicilline, l'amoxicilline et le triméthoprim administrées via l'eau de boisson ont été bien acceptés et ont donné des taux sanguins thérapeutiques, par contre La fluméquine, la chlorotétracycline et la doxycycline ont été très mal acceptés : la consommation d'eau et la fréquence de consommation ont été nettement réduites et les niveaux thérapeutiques étaient rarement atteints. Une expérimentation conduite sur la biodisponibilité de l'enrofloxacin chez le poulet de chair en fonction de la dureté de l'eau, a montré l'influence significative de ce paramètre sur les indicateurs pharmacocinétiques (Sumano et al., 2004). Cette biodisponibilité insuffisante est liée aux propriétés physico-chimiques de l'eau (Ca^+ , Mg^+ , pH) dont la connaissance préalable au traitement est indispensable (Vermeulen et al., 2002 ; Sumano et al., 2004). L'incorporation par l'éleveur du principe actif à l'eau de boisson est source de beaucoup d'erreurs affectant essentiellement les calculs faisant intervenir le poids vif des animaux, leur effectif, la dose exprimée en mg/kg et les quantités d'eau consommées par les animaux (Dorrestein et Miert, 1988 ; Vermeulen et al., 2002).

4.2.2. L'administration par voie injectable

La voie injectable est peu appropriée aux volailles de chair puisqu'elle nécessitant une manipulation individuelle de plusieurs milliers d'animaux (Vermeulen et al., 2002). Elle est donc réservée à la vaccination (Dorrestein, 1992 ; de Wit et Montiel, 2022) et aux situations pathologiques graves nécessitant une intervention rapide en cours d'élevage. Pour ces raisons, les traitements administrés par cette voie représentent 1 % du total des traitements pour volailles (Vermeulen et al., 2002). Cette voie d'administration est

privilegiée dans le cas où on a affaire à des traitements individuels de sujets malades uniquement, par contre elle nécessite plus de temps et du personnel pour les traitements collectifs. Des résidus de médicaments et des cas tissus nécrosés suite aux injections ont est rapportés (Vermeulen et al., 2002).

4.2.3. Les autres modalités d'administration

En pratique, il a été rapporté des usages d'antibiotiques chez les volailles par voie externe comme des topiques ou spray (Flammer, 2013), et par nébulisation (Dyer et al., 1987 ; Dorrestein et Miert, 1988).

4.3.Posologie

La dose administrée est fonction de la pharmacocinétique d'un antibiotique (biodisponibilité, absorption, distribution et élimination), de la sensibilité du pathogène (au travers de la concentration minimale inhibitrice) et des caractéristiques pharmacodynamiques de l'antibiotique (Dorrestein et Miert, 1988 ; Guardabassi et Kruse, 2008 ; Giguère et al., 2013).

En cliniques aviaires, la posologie recommandée est exprimée en milligrammes de médicament ou en unité internationale par kilogramme de poids vif. La quantité à administrer et le rythme d'administration d'un antibiotique, doivent permettre d'obtenir l'effet maximal sur la population bactérienne dans l'organisme et pendant une durée suffisante correspondante au blanchissement clinique ou microbiologique. La quantité à administrer correspondante est calculé en fonction du poids moyen des animaux et de l'effectif des sujets. L'administration de l'antibiotique via l'eau de boisson ou l'aliment peut être en continu ou de manière discontinue (Le choix du rythme d'administration est dépendant des propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique).

4.4.Durée d'administration

Les recommandations d'usage des spécialités antibiotiques mentionnent usuellement des durées d'administration de 3 à 6 jours, parfois plus longues dans le cadre d'usage prophylactique, notamment lorsqu'il s'agit d'administration par aliment médicamenteux (Chauvin, 2009). Le raccourcissement de la durée d'administration peut entraîner une recrudescence de l'infection et peut augmenter le risque de sélection d'organismes résistants. En revanche, la durée du traitement ne doit jamais être prolongée inutilement car cela affectera les délais d'attente et amplifiera les effets indésirables sur la flore commensale (Guardabassi et Kruse, 2008).

5. Mesures de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

La quantification des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire repose sur la mesure de la consommation en se basant sur plusieurs types d'unités de mesures. Ces unités peuvent être économiques (chiffres d'affaires des firmes pharmaceutiques), pondérales (poids total ou converti en dose active), liées au traitement (dose définie journalière, dose quotidienne prescrite) ou pratiques (nombre de conditionnements vendus) (Chauvin et al., 2001).

5.1. Unités économiques

Le chiffre d'affaires des ventes des antimicrobiens est une unité de mesure économique qui a été utilisé dans les premières études de quantification par les industriels du médicament. Les données sont exprimées en quantité moyenne de substance par animal ou en kg de poids vif et est généralement complétée par des informations sur la substance et sa forme pharmaceutique (Merle et Meyer-Kühling, 2020). Cette unité peut être utilisée pour comparer l'usage des antibiotiques en médecine humaine et en médecine vétérinaire (Chauvin et al., 2001). Par contre, la comparaison directe des données de ventes entre les pays peut être trompeuse. Les organisations mondiales de santé OMS et OIE ont besoin dans le concept ONE HEALTH de ce type d'unités facilement obtenue et fréquemment utilisées. À l'aide des données sur les ventes, les informations sur la consommation d'antimicrobiens chez les animaux sont collectées dans l'Union européenne et les pays membres de l'Espace économique européen, qui sont documentées et rapportées par chaque pays et publiées dans des rapports annuels (Hommerich et al., 2020).

5.2. Unités pondérales

5.2.1. Le poids total

La consommation ou les ventes totales peuvent être exprimées en poids de substance active, en kilogrammes (kg) ou en tonnes, et au niveau national ou régional. La quantité de matière active en unité pondérale (mg, kg, tonnes ou unité internationale de mesure d'activité) est facilement déduite des échanges d'unités commerciales (boîtes, bidons, flacons...). La composition en matière active de chaque unité commerciale est multipliée par le nombre d'unités vendues ou acquise pour obtenir la masse correspondante de matière active.

La Quantité de matière active en mg de matière active par kg produit (AAc=Amount of Active components) est calculée en divisant la quantité pondérale de

matière active par la masse d'animaux potentiellement consommatrice d'antibiotiques, on obtient les ventes/acquisitions en milligrammes de substances actives par kilogramme de poids vif (Guillot et al., 2014).

5.2.2. Defined Daily Dose (DDD)

En médecine humaine, la DDD d'un médicament est considérée comme la dose moyenne d'entretien chez l'adulte lorsqu'il est utilisé en routine pour l'indication majeure. Elle est l'expression de la dose d'une substance active par patient et par jour. La DDD n'est pas une dose recommandée ou prescrite, mais simplement une unité technique de mesure et de comparaison, pour convertir les chiffres de consommation de médicaments provenant de différentes sources en unités comparables dans le temps et la zone géographique et dans un contexte médical (Chauvin et al., 2001).

L'ADD ou Animal Daily Doses est utilisé en médecine vétérinaire pour substituer la DDD. Elle est définie comme la dose d'entretien moyenne chez une espèce donnée et pour l'indication principale. Comme point de départ, l'ADD est calculé comme la valeur médiane de l'intervalle de la posologie recommandée multipliée par la fréquence par jour de traitement (Jensen et al., 2004 ; Guillot et al., 2014). Le nombre d'ADDkg est calculé en divisant la quantité de matière active par la valeur retenue pour l'ADD (posologie journalière de l'AMM) et correspond au nombre d'animaux traités multiplié par le nombre de jours de traitement (Guillot et al., 2014).

5.2.3. Prescribed Daily Dose (PDD)

Cette unité a été utilisée notamment dans les études lorsque les données sont collectées au stade de la prescription. Le PDD ou dose journalière prescrite est exprimé en poids de principe actif (mg) par kilogramme de poids vif de l'animal par jour. Le PDD décrit habitudes des médecins et reflète les posologies réellement prescrites par kilogramme de poids-vif (Chauvin et al., 2002). Il est souvent difficile à obtenir car il n'est généralement pas disponible en continue ou pour l'ensemble de la population.

L'ACD (Animal Course Dose) correspond à la dose nécessaire pour traiter un kilogramme de poids vif sur la durée totale du traitement (dose journalière multipliée par la durée du traitement). Le nombre d'ACDkg = WAT (Weight of animals treated) est calculé en divisant la quantité de matière active par la valeur retenue pour l'ACD (posologie journalière x durée de traitement de l'AMM) (Guillot et al., 2014).

5.2.4. Le poids vif traité-jour (nDDkg)

Pour une espèce, le poids vif traité-jour (nDDkg) consiste à diviser les quantités de principe active de chaque antimicrobien par la valeur de dose quotidienne (celle rapportée par les A.M.M) ou DDkg pour cet antibiotique (ITAVI, 2019). Le nDDkg est le « poids vif exposé », ou « nombre dekg-jour d'animaux potentiellement traités ».

5.2.5. Le poids vif traité (nCDkg)

Pour une espèce, le poids vif traité (nCDkg) consiste à diviser les quantités de principe active de chaque antimicrobien par la valeur CDkg pour ce médicament. La CDkg représente la quantité de principe active recommandée pour un traitement complet d'un kg de poids vif (en mg/kg de poids vif) comme rapporté dans les A.M.M (ITAVI, 2019).

5.3. Unités commerciales

5.3.1. Unités vendues

Les unités vendues sont identiques au nombre de conditionnement ou d'articles vendus. Cette unité est facilement accessible au sein des entreprises pour le suivi des ventes. Cependant cette mesure est inadaptée à la prescription de volume. Un article peut représenter n'importe quel autre unités (mg, ml, nombre), et peut changer de formulation ou du type de conditionnement (Chauvin et al., 2001).

5.4. Paramètres Descriptifs

5.4.1. Prescription rate

Le taux de prescription est le pourcentage de patients recevant un traitement donné dans une population donnée. Chez les animaux, le taux de prescription est le rapport entre la population à laquelle le traitement est prescrit et une population de référence. Selon les objectifs de l'étude, cette population de référence peut être l'ensemble de la population animale d'un pays ou uniquement les animaux « à risque », c'est-à-dire susceptibles de recevoir le traitement (Chauvin et al., 2001). Le nombre de traitements est un bon indicateur technico-économique, mais la taille et la structure des populations peuvent fluctuer dans le temps.

5.4.2. Nombre de jour de traitement par animal

Le nombre de jours de traitement par animal est obtenu en divisant le nombre d'ADD par le nombre d'animaux totaux (Guillot et al., 2014).

II. Généralités sur les résidus des antibiotiques

1. Définition de résidus des antibiotiques

Selon le décret exécutif no 14-366 du 22 Safar 1436 correspondant au 15 décembre 2014 fixant les conditions et les modalités applicables en matière de contaminants tolérés dans les denrées alimentaires on entend par des résidus de médicament vétérinaire toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leur métabolites, restant dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré (JORADP, 2014).

Les résidus sont des substances qui peuvent apparaître dans les aliments à la suite de l'utilisation de médicaments vétérinaires par les différentes voies d'administration, ce sont des traces indésirables de médicaments ou de produits pharmaceutiques dans le produit fini (Anadón et al., 2018)

2. Les conséquences liées à la présence des résidus d'antibiotique dans les denrées alimentaires

Les risques pour le consommateur et la Santé Publique liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires sont (Reig et Toldra, 2008 ; Baynes et al., 2016 ; Falowo et Akimoladun 2019) : - risque de toxicité directe, - risque allergique, - risque cancérogène, - risque liée à la modification de la flore digestive, - risque de développement de résistances bactériennes aux antibiotiques au sein des populations humaines et animales.

2.1.Toxicité directe des résidus d'antibiotiques

Les antibiotiques ont une toxicité directe extrêmement faible. Par comparaison des quantités de principe actif d'antibiotique détectées dans les aliments d'origine animale, avec les LMR fixées par les organisations internationales, on peut confirmer que leur utilisation est potentiellement sûre (Black, 1984 ; Nahum et al., 2006 ; Tell et al., 2019 ; Rehman et al., 2020). La toxicité directe dû à la présence des résidus d'antibiotiques ne s'exprime qu'après consommation prolongée de denrées alimentaires contenant des résidus du même antibiotique, c'est-à-dire qu'après exposition répétée a de nombreuses faibles doses (Menkem et al.,2019). Certains auteurs évoquent alors une possible toxicité hépatique (Jeon et al., 2008 ; Bacanlı et Başaran, 2019). L'antibiotique une fois dans

l'organisme de l'animal subit des biotransformations et les molécules issues ne sont donc pas tous identiques à la molécule originale et n'ont donc pas toutes les mêmes propriétés. La présence des résidus et leur toxicité est même susceptible d'être modifiée ou non lors des traitements par la chaleur (O'brien et al., 1981 ; Tian et al., 2017). Le risque de toxicité directe dépend de la nature chimique de la molécule d'antibiotique, de la quantité administrée et de la nature des molécules de biotransformation produites.

2.2.Risques allergiques

Les résidus d'antibiotiques sont parfois évoqués comme cause dans les réactions allergiques observées chez l'homme suite à la consommation de denrées d'origine animale (Jeon et al., 2008). Les mécanismes de l'allergie aux résidus d'antibiotiques sont variés et peuvent correspondre aux quatre types de réactions immunologiques de la classification de Gell et Coombs (Demoly et al., 2000).

La classe des bêtalactamines est responsable de nombreuses réaction d'hypersensibilité, la benzylpenicilline est la première molécule rapportée à être responsable d'une allergie chez l'homme (Shepherd, 2003 ; Blumenthal et al., 2019). La toxicité pulmonaire induite par la nitrofurantoïne a été rapportée dans la littérature (Mukherjee, 2021), elle peut se présenter sous la forme d'une réaction aiguë ou d'une pneumonie chronique. La forme aiguë est généralement dans les deux semaines suivant l'exposition, tandis que la variété chronique peut se présenter après des mois. La pathogenèse de cette toxicité aiguë implique probablement une réaction d'hypersensibilité de type III.

2.3.Risques cancérigènes

Le nitrofurane et le nitroimidazole sont connus pour être cancérigènes (Chiu et al., 1978). Si des aliments contenant ces résidus sont ingérés régulièrement, leurs résidus peuvent avoir des effets cancérigènes. Ces antibiotiques sont alors interdits d'utilisation chez le bétail (JORADP, 2016). L'expérimentation a montré que l'utilisation prolongée des nitrofuranes chez les animaux de laboratoire pouvait être à l'origine de modifications génétique et de l'apparition de tumeurs (Davis et al., 2009).

2.4.Risques liés à la modification de la flore digestive

Certains résidus d'antibiotiques encore efficaces contre les bactéries peuvent potentiellement altérer la flore intestinale humaine (Corpet et Brugere, 1995). L'activité

des résidus d'antibiotiques peut lyser certains types de bactéries, qui font partie de la flore intestinale normale, ou diminuer leur pouvoir de croissance dans l'intestin. Ce qui peut favoriser le développement d'autres populations bactériennes pouvant être pathogènes ou opportunistes. On parle ici d'un « abaissement des barrières microbiologiques » (Cerniglia et Kotarski, 1999 ; Martínez et Baquero, 2002) ou d'une « diminution de la résistance à la colonisation » (Van Der Waaij, 1992 ; Vollaard et Clasener, 1994). L'affaiblissement des barrières microbiologiques peut avoir plusieurs conséquences néfastes pour la Santé Publique ou pour l'individu (Cerniglia et Kotarski, 2005).

2.5. Risques de développement de résistances bactériennes aux antibiotiques

L'antibiothérapie humaine ou vétérinaire s'accompagne de l'émergence de résistances aux mêmes antibiotiques chez les bactéries (Chauvin et al., 2002 ; Dorado-García et al., 2016 ; Yang et al., 2020). Ce phénomène reconnu constitue un sujet de grande préoccupation en raison de ses effets directs sur le choix thérapeutiques. En général, le niveau d'utilisation d'antimicrobiens spécifiques est fortement corrélé au degré de résistance vis – à – vis de ces agents (Teale, 2002 ; Chantziaras et al., 2014).

La résistance aux antibiotiques peut être développée par différents mécanismes tels que des mutations dans le génome bactérien et des changements dans la composition en protéine cellulaire (protéome), la formation d'interactions cellulaires bactériennes et de plasmides par transfert horizontal de gènes (Woodford et Ellington, 2007 ; Shousha et al., 2015).

A propos des résidus d'antibiotiques, qui peuvent exister dans les aliments d'origine animale, de très faibles doses d'antibiotiques et de leurs métabolites peuvent encore affecter les bactéries présentes dans le tractus gastro-intestinal des humains (Cerniglia et Kotarski, 2005). Différentes études montrent que les résidus d'antibiotiques, à partir d'une dose donnée, peuvent influencer le degré de résistance aux antibiotiques de la microflore intestinale. Ainsi Brady et al. (1993) ont affirmé *in vitro* que les niveaux d'antimicrobiens ne dépassant pas les LMR qui peuvent apparaître dans le lait ont le fort potentiel de sélectionner des populations bactériennes résistantes aux agents antimicrobiens. Chez les animaux, Lee et al. (2018) ont suggéré que les résidus d'antibiotiques des viandes de poulet et la résistance aux antibiotiques des isolats de viandes de poulet sont étroitement liés à l'utilisations des antibiotiques.

3. Les paramètres fixés pour la protection du consommateur

La présence de résidus de médicaments dans les aliments d'origine animale pose un problème majeur pour la santé humaine, ces paramètres sont donc mis en place pour protéger les consommateurs :

3.1. Dose sans effet (DSE)

C'est la Concentration ou quantité maximale d'une substance qui n'induit aucun effet nocif détectable dans une population qui y est exposée (EFSA, 2021).

3.2. Limite maximale des résidus (LMR)

Selon le journal officiel Algérien la limite maximale de résidus (LMR) est définie comme étant la concentration maximale du résidu d'un pesticide (exprimée en mg/kg) autorisée dans ou sur des produits alimentaires ou des aliments pour animaux. Les limites maximales de résidus (LMR) sont fondées sur des données concernant les bonnes pratiques agricoles (BPA), et les aliments obtenus à partir des produits qui répondent aux limites maximales de résidus applicables sont réputés acceptables sur le plan toxicologique (JORADP, 2016). La limite maximale de résidus pour les médicaments vétérinaires est la concentration maximale de résidu résultant de l'emploi d'un médicament vétérinaire (exprimé en mg/kg ou en microgramme/kg sur la base du poids frais) autorisée dans ou sur un aliment (JORADP, 2016). Le **Tableau 2** indique les LMR de quelques médicaments vétérinaires.

Tableau 2. Limite maximale de résidus de quelques antibiotiques (JORADP, 2016).

Substance pharmacologique active	Espèce animale	Denrées ciblées	LMR µg/kg	Note
Oxytétracycline/ Chlorotétracycline	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	100	Pour les poissons, la LMR muscle concerne « muscle et peau dans des proportions naturelles ». Les LMR pour le foie et le rein ne s'appliquent pas aux poissons. Classification thérapeutique : Agents anti-infectieux/antibiotiques. Le résidu marqueur est la somme de la substance mère et de ses épimères en 4.
		Foie	300	
		Rein	600	
		Lait	100	
		Œufs	200	
		Miel	30	
Néomycine (framycétine inclus)	Bovins, caprins, ovins, poulets, canards, dindes	Muscle	500	Pour les poissons, la LMR muscle concerne « muscle et peau dans des proportions naturelles ». Les LMR pour la graisse, le foie et le rein ne s'appliquent pas aux poissons. Pour les volailles, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles ». Classification thérapeutique : Agents anti-infectieux / antibiotiques. Le résidu marqueur est néomycine B.
		Graisse	500	
		Foie	500	
		Rein	9000	
	Bovins, caprins, ovins	Lait	1500	
	Poules, canards, dindes	Œufs	500	
Toutes les	Muscle	500		

Généralités sur les résidus des antibiotiques

Substance pharmacologique active	Espèce animale	Denrées ciblées	LMR µg/kg	Note
	autres espèces productrices d'aliments	Graisse	500	
		Foie	500	
		Rein	5500	
		Lait	9000	
		Œuf	1 500	
Spectinomycine	Ovins	Muscle	300	<p>Pour les poissons, la LMR muscle concerne «muscle et peau dans des proportions naturelles».</p> <p>Les LMR pour la graisse, le foie et le rein ne s'appliquent pas aux poissons.</p> <p>Pour les volailles, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles ».</p> <p>Ne pas utiliser chez les animaux produisant des œufs destinés à la consommation humaine.</p> <p>Classification thérapeutique : Agents anti-infectieux/antibiotiques.</p> <p>Le résidu marqueur est spectinomycine.</p>
		Graisse	500	
		Foie	2 000	
		Rein	5 000	
		Lait	200	
	Toutes les autres espèces productrices de viande	Muscle	300	
		Graisse	500	
		Foie	1 000	
		Rein	5 000	
		Lait	200	
Colistine	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	150	<p>Pour les poissons, la LMR muscle concerne « muscle et peau dans des proportions naturelles ».</p> <p>Les LMR pour la graisse, le foie et le rein ne s'appliquent pas aux poissons.</p> <p>Pour les volailles, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles ».</p> <p>Classification thérapeutique : Médicaments anti-infectieux/Antibiotiques.</p> <p>Le résidu marqueur est colistine.</p>
		Graisse	150	
		Foie	150	
		Rein	200	
		Lait	50	
		Œufs	300	
Érythromycine	Poulets, poules pondeuses, dindes	Muscle	100	<p>Pour les poissons, la LMR muscle concerne « muscle et peau dans des proportions naturelles ».</p> <p>Les LMR pour la graisse, le foie et le rein ne s'appliquent pas aux poissons.</p> <p>Pour les volailles, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles ».</p> <p>Classification thérapeutique : Médicaments anti-infectieux/Antibiotiques.</p> <p>Le résidu marqueur est érythromycine A.</p>
		Graisse	100	
		Foie	100	
		Rein	100	
	Poules pondeuses	Œufs	50	
		Dindes	Œufs	
	Toutes les autres espèces productrices d'aliments	Muscle	200	
		Graisse	200	
		Foie	200	
		Rein	200	
		Lait	40	
		Œufs	150	
		Miel	30	
Tylosine	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	100	<p>Pour les poissons, la LMR muscle concerne « muscle et peau dans des proportions naturelles ».</p> <p>Les LMR pour la graisse, le foie et le rein ne s'appliquent pas aux poissons.</p> <p>Pour les volailles, la LMR graisse concerne « peau et graisse dans des proportions naturelles ».</p> <p>Classification thérapeutique : Agents anti-infectieux / antibiotiques.</p>
		Graisse	100	
		Foie	100	
		Rein	100	
		Lait	50	
		Œufs	200	
		Miel	60	

(Source : JORADP, 2016)

3.3. Temps d'attente

Il correspond au délai entre la dernière administration d'antimicrobiens aux animaux en utilisation normale et la production d'aliments à partir de ces animaux. Il est conçu pour

garantir que ces aliments ne contiennent pas de résidus d'antibiotiques dépassant les LMR fixées (Khatun et al., 2018).

4. Détection et identification des résidus antimicrobiens.

La détection des résidus d'antimicrobiens dans les aliments d'origine animale et le protocole de surveillance reposent généralement sur un processus en deux étapes : d'une part, le dépistage de la présence de différents groupes d'antimicrobiens (screening), et d'autre part, la confirmation par l'identification de l'agent antimicrobien spécifique dans l'échantillon à analyser.

Une méthode de dépistage doit être capable de détecter des résidus au-dessus de la LMR pour un agent antimicrobien et également de minimiser le nombre de faux positifs. Les principales exigences pour une méthode de dépistage est la facilité d'utilisation, le faible coût de fonctionnement (Javadi et al., 2009), le haut débit (Okerman et al., 1998 ; Pikkemaat et al., 2007), la possibilité d'automatisation, un temps réduit (Fagbamila et al., 2012), un bon couple de sensibilité et spécificité (Pikkemaat et al., 2007) et une capacité de détection excellente.

4.1. Matrice de test

Les matrices ante-mortem et post-mortem peuvent être utilisées pour détecter les résidus antibactériens chez les animaux, mais les matrices post-mortem sont utilisées dans la plupart des méthodes de dépistage microbiologique. Le foie, les reins et les muscles sont utilisés comme matrices post-mortem. Il peut également être utilisé sur le gésier du poulet. Le sérum, l'urine et les œufs ont été utilisée comme une matrice ante-mortem.

Les tests d'inhibition microbienne sont généralement effectués directement sur l'échantillon lui-même, sans isolement préalable. L'échantillon peut être appliqué directement sur le milieu de culture, sur des disques de papier filtre (Mitchell et al., 1998 ; Javadi et al., 2011) ou placés dans des puits creusés dans le milieu de culture (Nonga et al., 2009).

4.2.Méthodes de détection des résidus antimicrobiens dans les aliments d'origine animale

Il existe trois méthodes connues pour détecter les résidus antimicrobiens dans les denrées alimentaires d'origine animale : les méthodes microbiologiques, immunochimiques et chromatographiques.

4.2.1. Méthodes microbiologiques

Elles sont basées sur le principe d'inhibition dans lequel la croissance des souches tests est inhibée par la présence de résidus antibactériens dans l'échantillon à tester. Il s'agit d'une méthode couramment utilisée pour surveiller la présence de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale (Hussein, 2004).

Cette méthode est une méthode peu coûteuse et à haut débit. Pour éviter des résultats faussement négatifs, tous les échantillons contenant des résidus au niveau de la LMR doivent être positifs ; de préférence à 50% la LMR (Korsrud et al., 1998). La plupart des méthodes microbiologiques de détection des résidus antibactériens reposent sur l'inhibition de la croissance par diffusion sur gélose. Certaines méthodes sont basées sur l'inhibition de la croissance en milieu liquide.

4.2.1.1.Souches tests

La limite de détection d'un test microbiologique pour un antimicrobien donné dépend principalement de la sensibilité de la bactérie testée.

Les bactéries sporulantes du genre *Bacillus* sont normalement utilisées spécifiquement :

- *Bacillus subtilis* : cette bactérie est sensible à une large gamme d'antimicrobiens. Elle a été largement utilisée pour de nombreuses études (Koenen- Dierick et al., 1995) et elle est toujours très utilisée.
- Des souches de *Bacillus cereus* ont été utilisées pour rechercher des résidus de tétracycline (Okerman et al., 2001 et Okerman et al., 2004).
- *Bacillus stearothermophilus* a été largement utilisé (Braham et al., 2001). Elle est utilisée dans les kits de test commerciaux tels que Premi® Test et CharmFarm Test.
- Des bactéries en état végétatif (non sporulée) sont utilisées comme souches tests. *Micrococcus luteus* (Okerman et al., 2001) est particulièrement sensible aux beta-lactamines et macrolides (Okerman et al., 1998). *M. luteus* 9341, 9341a et 15957 sont actuellement classés comme *Kocuria rhizophila*.

- Des souches d'*Escherichia coli* (Okerman et al., 2001) sont utilisées pour détecter les résidus de fluoroquinolones.

4.2.1.2. Quelques tests basés sur le principe microbiologique d'inhibition

Ces tests ont le même principe de base d'inhibition. Ils peuvent être préparés en boîtes ou en tubes.

4.2.1.2.1. Test sur boîte

Il s'agit de la couche de gélose nutritiveensemencée, l'échantillon est appliqué sur cette couche ou sur les puits creusés dans la gélose. La croissance bactérienne transformera la gélose en une couche opaque, et si l'échantillon contient des agents antibactériens, il y aura une zone claire de croissance inhibée autour de l'échantillon.

Quelques exemples :

4.2.1.2.1.1. Test d'écouvillonnage sur site (STOP)

Il s'agit d'une méthode de test rapide établie en 1977 par le département américain de l'Agriculture, de la sécurité alimentaire et de l'inspection des aliments (USDA/FSIS) comme outil de surveillance et de détection des antibiotiques dans les carcasses (Dey et al., 2003). Le test STOP utilise le rein comme matrice de test et *Bacillus subtilis* comme organisme de test.

4.2.1.2.1.2. Test d'antibiotiques et de sulfamides pour veaux (CAST)

Le CAST a été développé et introduit dans les abattoirs en 1985 pour la détection des résidus d'antibiotiques et de sulfamides dans les carcasses de veaux de petite taille. CAST a la même procédure avec STOP sauf que l'organisme d'essai est *Bacillus megaterium ATCC 9885*, et la température d'incubation est 45°C (Dey et al., 2005).

4.2.1.2.1.3. Le test des quatre boîtes (FPT)

La FPT est une méthode microbiologique de référence pour le dépistage des résidus d'antibiotiques (Heitzman, 1994). Il peut détecter la présence de plusieurs classes d'antibiotiques en même temps ; ceux-ci comprennent les bêtalactamines, les aminosides, les macrolides, la tétracycline et les sulfamides. Bien que la méthode soit largement connue sous le nom de « méthode des quatre boîtes », de nombreuses variantes sont utilisées et la plupart des laboratoires appliquent une approche spécifique avec un nombre et des types différents de souches bactériennes et donc un nombre différent de boîtes. Il

existe des différences dans le temps d'incubation, la valeur du pH du milieu et la quantité de milieu dans lesquels les bactéries sont cultivées (Hof, 1994 ; Okerman et al., 1998 ; Okerman et al., 2001 ; Okerman et al., 2004 ; Ferrini et al., 2006).

4.2.1.2.2. Tests en tube

Les tests en tube constituent une alternative importante aux méthodes des boîtes. Ces tests utilisent *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* comme organisme indicateur. Les résultats des tests sont disponibles dans les 4 heures et l'utilisation de spores permet une durée de conservation prolongée. Des exemples de ces tests : Premi® Test (DSM), Delvotest® (DSM), Explorer (ZeuImmunotech) et Kidney Inhibition Swab (KIS™) test (Charm Sciences).

4.2.1.2.2.1. Test Premi®

Le test Premi® est un test de dépistage à large spectre développé par DSM, Pays-Bas, pour la détection d'antimicrobiens dans les produits d'origine animale. Le test est un test microbiologique basé sur le principe d'inhibition de la croissance des microorganismes (*Bacillus stearothermophilus*), une bactérie thermophile sensible à de nombreux antimicrobiens (Stead et al., 2004). Le test Premi® a été utilisé dans la détection de résidus antimicrobiens dans la viande et les œufs (Popelka et al., 2005 ; Ezenduka et al., 2011).

4.2.1.2.2.2. Delvotest®

Le test Delvotest est aussi basé sur le principe de l'inhibition. L'organisme de test et la procédure de test sont les mêmes que Premi® Test mais avec une période d'incubation plus courte de 2 heures 30 minutes. Le test sert essentiellement à la détection de résidus antimicrobiens dans le lait.

4.2.2. Méthodes immunochimiques

Il existe différents types de kits ELISA disponibles pour un grand nombre de substances. Ces kits permettent l'analyse d'un grand nombre d'échantillons par kit, ne nécessitent pas d'instrumentation sophistiquée, un temps d'analyse court et sont assez spécifiques et sensibles pour détecter des résidus spécifiques ou un groupe de composés apparentés. Les kits ELISA ont été utilisés dans de nombreuses études pour la détection de la tylosine (Gaudin et al., 2013) et de la tétracycline (De Wasch et al., 1998 ; Lee et al., 2001 ; Kumar et al., 2004 ; Baghani et al., 2019) des sulfamides (Wang et al., 2006 ;

Galarini et al.,2014), les résidus de chloramphénicol (Kolossova et al., 2000) dans la viande et d'autres produits alimentaires d'origine animale.

4.2.3. Méthodes chromatographiques

Ce sont des méthodes chimiques qui permettent la détection à la fois quantitative et qualitative de multi- résidus d'antimicrobiens. Les procédures couramment utilisées pour la détection des résidus de médicaments vétérinaires comprennent la HPLC, la chromatographie en phase gazeuse (GC), la chromatographie sur couche mince (TLC) et la spectrométrie de masse (MS) (McCracken et al., 2000 ; Wang et al., 2021).

La chromatographie en phase liquide (LC) s'est imposée comme la méthode de choix pour la détermination des antimicrobiens qui sont plutôt polaires, non volatils et parfois sensibles à la chaleur (Kennedy et al., 1998 ; Shaikh et Moats, 1993 ; Mishra et al., 2020). La chromatographie liquide haute performance (HPLC) est une technique de séparation, avec une sélectivité et une sensibilité élevée. Avec HPLC, les détections typiques de multi-résidus dans les échantillons de viande sont relativement simples et rapides, nécessitant un nettoyage préliminaire par extraction en phase solide. La HPLC a été utilisée dans la détection des sulfamides (Kartalović et al., 2020), des tétracyclines (Samanidou et al., 2007 ; Furi et al., 2018 ; Olgun et Öztürk, 2020), des beta-lactames et des Macrolides (Nagata et al., 2004 ; Jammoul et El Darra, 2019 ; Duraisamy et al., 2021) et des quinolones (Kirbis et al., 2005 ; Verma et al., 2020) dans les produits alimentaires d'origine animale.

4.2.4. Biocapteurs (Biosensor)

Il s'agit de méthodes modernes pour détecter les résidus de médicaments vétérinaires dans la viande et les produits laitiers. L'instrument est composé d'un élément de reconnaissance biologique (bio-récepteur), qui reconnaît le résidu antimicrobien cible et d'un élément de transduction du signal (transducteur) qui convertit l'élément reconnu en un signal mesurable (Velusamy, 2010). Il est généralement connecté au système de traitement des données (Patel, 2002). L'instrument est rapide, hautement sélectif, peu coûteux, simple et peut être manipulé par un personnel non qualifié (Gaudin, 2017).

Le type de bio-récepteur ou de transducteur utilisé constitue la base de la classification des biocapteurs. Un bio-récepteur peut être une molécule organique (par exemple un anticorps, une enzyme, une protéine ou un acide nucléique) ou un système biologique vivant (par exemple des cellules, des tissus ou des organismes entiers) utilisant un mécanisme de

reconnaissance biochimique (Vo-Dinh et Cullum, 2000). Il y a plusieurs types de biosensor Immunosensors, Enzymicbiosensors Microbialbiosensors (Patel, 2002).

Les biocapteurs utilisés pour la détection de résidus d'antibiotiques tels que les tétracyclines (Korpela et al., 1998 ; Bahl et al., 2005 ; Virolainen et al., 2008), les bêta-lactamines (Ferrini et al., 2008 ; Ben-Yoav et al., 2009), les quinolones (Huet et al., 2008 ; Ben-Yoav et al., 2009), le chloramphénicol (Ferguson et al., 2005 ; Shapiro et Baneyx, 2007) se sont avérés très efficaces et rapides pour détecter simultanément plusieurs résidus, dans un laps de temps très court (Falowo et Akimoladun, 2019).

5. La situation des résidus d'antibiotiques en Algérie

En Algérie, un dispositif de surveillance des résidus et des médicaments dans l'aliment a été mis en place par le Ministère de l'agriculture et du développement rural et de la pêche (MADRP) à partir de l'année de 2012, dont la mise en œuvre a débuté en 2016 avec une élaboration d'un cadre réglementaire qui permet de donner au contrôle des résidus un support législatif régissant l'évaluation du risque, son analyse ainsi que les actions correctives en cas d'une non-conformité (Zamoum, 2019).

Les autorités algériennes ont élaboré l'arrêté interministériel du 15 Ramadhan 1437 correspondant au 20 juin 2016 fixant les listes ainsi que les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires ou de substances pharmacologiquement actives tolérées dans les denrées alimentaires d'origine animale (JORADP, 2016) avec trois annexes :

Annexe I : la liste ainsi que les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires ou substances pharmacologiquement actives tolérées dans les denrées alimentaires d'origine animale.

Annexe II : la liste ainsi que les limites maximales de résidus de coccidiostatiques ou d'histomonostatiques tolérées au sens de l'article 4 de l'arrêté.

Annexe III : la liste des médicaments vétérinaires ou des substances pharmacologiquement active interdite en raison du risque pour la santé du consommateur au sens de l'article 5 de l'arrêté.

Sur terrain, s'il existe des contrôles des résidus d'antibiotiques, ils resteront rares et insuffisants exception faite pour le peu des études réalisées surtout dans le cadre d'investigations par des chercheurs de l'université (Titouche et al., 2013 ; Mohamed-Said, 2015 ; Berghiche et al., 2017 ; Zamoum, 2019 ; Baazize-Amami et al., 2020).

III. Généralités sur l'antibiorésistance bactérienne

1. Notions générales sur l'antibiorésistance

1.1. Définitions

La résistance bactérienne aux antibiotiques dans un contexte de santé publique, a été définie par l'OMS comme une aptitude d'un micro-organisme à se multiplier ou persister en présence de concentrations thérapeutiques d'un agent antimicrobien (WHO, 2002). Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentrations plus élevées en antibiotiques comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées (Muylaert et Mainil, 2013). Elle peut correspondre aussi à la notion d'échec thérapeutique, elle se traduit par l'absence d'amélioration après environ 72 heures de traitement (Weiss, 2002).

1.2. Description de la résistance bactérienne

La résistance est décrite soit en termes phénotypique (modèles de croissance) et/ou génotypique (présence et/ou expression de gènes), et peuvent être classés selon leur origine (résistance intrinsèque/acquise) ou leur type (résistance simple, multiple ou croisée) (Davison et al., 2000).

La résistance phénotypique peut être obtenue sans aucune altération génétique (résistance non héréditaire), elle est associée à des processus spécifiques (Corona et Martinez, 2013) : (a) l'indifférence antimicrobienne se produit lorsque l'antibiotique n'est efficace que dans un état physiologique bactérien spécifique (β -lactamines inefficaces contre les cellules en croissance qui ne se divisent pas et efficaces contre celles qui se divisent) (b) le phénomène de persistance a été décrit chez certaines bactéries qui persiste à l'action antimicrobienne, puis deviennent sensible une fois la croissance reprise (c) la croissance des bactéries en biofilms leurres acquièrent une résistance aux antibiotiques : d'une part elles sont exposées à des gradients en nutriment et oxygènes différents et d'autres part les composés de la matrice peuvent altérer la diffusion de l'antibiotique, (d) modification de la perméabilité aux antibiotiques en réponse à plusieurs facteurs environnementaux et internes tels que la température, la présence d'inducteurs spécifiques, des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou des situations métaboliques spécifiques.

La résistance génétique peut être définie comme le résultat des changements génétiques, acquis par mutation (transfert verticale) ou par absorption de matériel génétique par transfert horizontal à partir d'autres souches bactériennes, codant ainsi un gène altéré. L'expression de ces changements génétiques dans la cellule entraîne des

ajustements à un ou plusieurs mécanismes biologiques des bactéries affectées et détermine finalement le type spécifique de résistance que les bactéries développent (Weiss, 2002 ; Capita et Alonso-Calleja, 2013).

La résistance bactérienne aux antibiotiques peut être qualifiée d'intrinsèque. Ceci est dû à une caractéristique naturelle de certaines bactéries, dépourvues de la cible d'action de l'antibiotique considéré. La cible peut être inaccessible à l'antibiotique par production d'enzymes qui inactivent l'antimicrobien, ou présence de systèmes d'efflux qui diminuer la concentration intracellulaire d'antibiotique (Capita et Alonso-Calleja, 2013).

Il existe 3 types de résistances bactériennes selon le mécanisme de résistance en cause et le nombre d'antibiotiques concernés : (1) lorsqu'un mécanisme de résistance est commun à toute une famille d'antibiotiques il s'agit de résistances croisées (Gnanadhas et al., 2012), (2) Si les souches bactériennes sont résistantes à trois familles d'antibiotiques ou plus du panel, appartenant à des classes d'antimicrobiens différentes : ampicilline (classe des pénicillines), céfotaxime et/ou ceftazidime (classe des céphalosporines), chloramphénicol (classe des phénicol), ciprofloxacine et/ ou acide nalidixique (classe des quinolones), colistine (classe des polypeptides), gentamicine (classe des aminoglycosides), sulfaméthoxazole (classe des sulfamides), tétracycline (classe des tétracyclines) et triméthoprime (classe des triméthoprimes)ellesont considéré comme multirésistantes (D'Costa et al., 2011 ; Hanon et al., 2015), (3) lorsqu'une bactérie est résistante à de multiples antimicrobiens par des mécanismes différents mais codés par des gènes usuellement localisés dans différents locus génétiques (plasmide, transposon), il s'agit de co-résistances (Cantón et Ruiz-Garbajosa, 2011).

2. Mécanismes de la résistance aux antibiotiques

Les populations bactériennes acquièrent une résistance aux antibiotiques par plusieurs mécanismes tels que (Sköld, 2001 ; Tenover, 2006 ; Blair et al., 2015 ; Manage, 2018) :

- Ceux qui minimisent les concentrations intracellulaires de l'antibiotique du fait d'une mauvaise pénétration dans la bactérie ou d'un efflux d'antibiotique ;
- Ceux qui modifient la cible antibiotique par mutation génétique ou modification post-traductionnelle de la cible ;
- Ceux qui inactivent l'antibiotique par hydrolyse ou modification ;
- Ceux qui empreinte une voie métabolique alternative (**Figure 1**).

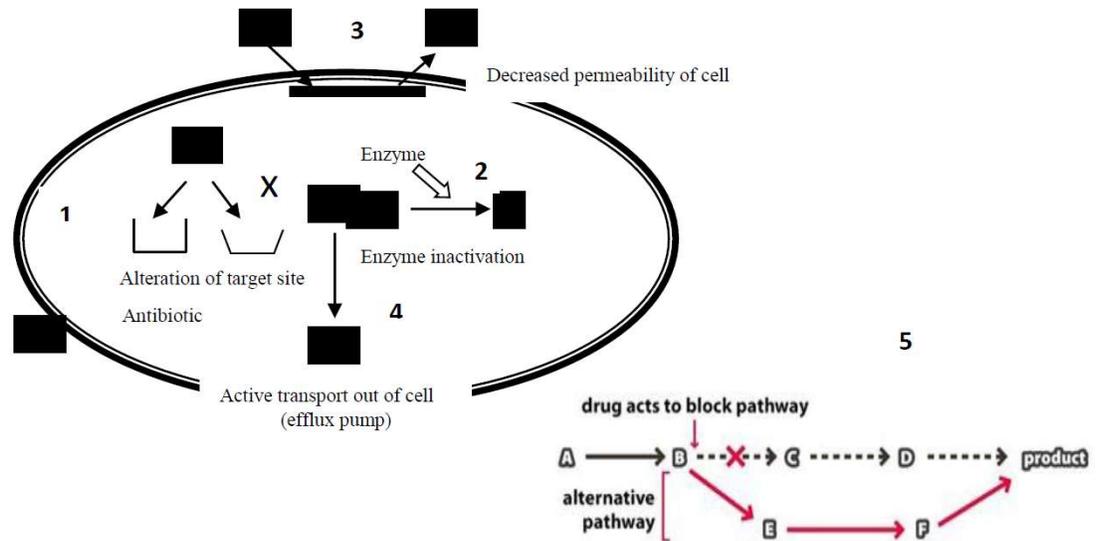


Figure 1. Mécanisme de la résistance aux antimicrobiens (1-Alteration de la cible ; 2- inactivation par un enzyme ; 3-réduction de la perméabilité ; 4- Augmentation de l'efflux ; 5-Utilisation d'une voie métabolique alternative) (Manage, 2018).

2.1. Empêchement d'accès à la cible

2.1.1. *Reduction de la perméabilité.*

Les bactéries Gram-négatives sont moins perméables à de nombreux antimicrobiens vu que leur membrane externe forme une barrière de perméabilité (Corona et Martinez, 2013). Les antimicrobiens hydrophiles traversent la membrane externe en diffusant à travers les porines existant sur la membrane externe. La régulation à la baisse des porines ou le remplacement des porines par des canaux plus sélectifs peut réduire la perméabilité de la membrane externe et limiter ainsi la pénétration des antimicrobiens.

2.1.2. *Augmentation de l'efflux*

Les pompes à efflux bactériennes transportent activement plusieurs antibiotiques hors de la cellule (transport non spécifique). De nombreuses types de pompes ont été caractérisées à la fois chez les bactéries gram-négatifs et gram-positifs. Les gènes codant ces pompes sont portés par le chromosome bactérien, et pour certains elles sont mobilisées sur des plasmides (transfert possible entre bactéries). Les pompes à efflux sont responsables de phénomènes de multirésistance aux antimicrobiens et concerne plusieurs familles d'antibiotiques (Marquez, 2005 ; Manage, 2018, Blair et al., 2015).

2.2. Modifications des cibles antibiotiques par mutation

Une résistance aux antimicrobiens peut se produire suite aux modifications de la structure de la cible qui empêchent une liaison efficace avec la molécule concernée, mais qui permettent néanmoins à la cible de remplir sa fonction normale. Ces modifications sont dû en partie aux mutations dans le gène codant pour une cible d'antibiotique. Les gènes qui codent les cibles de certains antibiotiques existent en plusieurs copies. Ainsi, si une mutation ponctuelle unique dans le gène codant peut conférer une résistance à l'antibiotique, les souches porteuses de cette mutation peuvent alors proliférer. Par exemple, l'utilisation clinique du linézolide a sélectionné la résistance chez *S. pneumoniae* par mutation dans l'une de ces copies, suivie d'une recombinaison à haute fréquence entre allèles homologues, ce qui produit rapidement une population pondérée en faveur du portage de l'allèle mutant (Billal et al., 2011).

2.3. Modification directe des antibiotiques

2.3.1. Inactivation des antibiotiques par hydrolyse

La modification des antibiotiques par catalyse enzymatique est un mécanisme majeur de résistance aux antibiotiques qui est apparu depuis la première utilisation des antibiotiques (Abraham et Chain, 1940). Plusieurs enzymes et sous – classes d'enzymes identifiées peuvent dégrader et modifier les antimicrobiens de différentes classes, notamment les β -lactamines, les aminoglycosides, les phénicolés et les macrolides.

2.3.2. Inactivation d'un antibiotique par transfert d'un groupement chimique

L'empêchement de l'antibiotique de se lier à sa protéine cible peut être obtenu par ajout des groupes chimiques aux sites fonctionnels de l'antibiotique par des enzymes bactériennes. Divers groupes chimiques tel que les groupes acyle, phosphate, nucléotidyle peuvent être transférés. Les enzymes responsables forment une famille vaste et diversifiée d'enzymes de résistance aux antibiotiques : les acétyltransférases, phosphotransférases et les nucléotidyltransférases.

2.4. Utilisation d'une voie métabolique alternative

Les bactéries peuvent produire une voie métabolique alternative qui contourne l'action du médicament. De cette manière, une résistance est observée lors d'antibiothérapie via le sulfamide et le triméthoprime qui inhibent 2 étapes de la voie enzymatique (dihydroptéroate synthétase et dihydrofolate réductase) de la synthèse des folates. Les bactéries peuvent acquérir la propriété de synthétiser le folate par acquisition

d'une nouvelle enzyme qui n'est pas affectée par l'action des sulfamides et du triméthoprim. De même, La résistance élevée aux fluoroquinolones est principalement attribuée à des mutations des gènes *gyrA* et *parC*, qui réduisent la liaison des quinolones au complexe gyrase-ADN. Cette absence de liaison permet à la réplication de l'ADN de se poursuivre en présence de fluoroquinolone en concentrations inhibitrices (Mc Dermott et al., 2003).

3. Modes d'acquisition de la résistance aux antibiotiques

L'acquisition de résistance par les bactéries peut se faire à la suite d'une mutation génétique ou par acquisition de gènes de résistance d'autres organismes par des mécanismes divers tel que la conjugaison. Des mutations répétées dans les gènes conduisent à une perte progressive de la sensibilité aux antimicrobiens.

La multiplication et la diffusion du clone issu de la bactérie ayant présenté la mutation entraîne une diffusion de la résistance acquise par mutation, il s'agit d'une transmission verticale de la résistance. Cette dernière est dépendante des aptitudes du clone porteur de la mutation à se multiplier et diffuser dans l'environnement (O'Brien, 2002). Les gènes de résistances peuvent diffuser entre différentes bactéries d'une manière horizontale par trois mécanismes principaux : transformation naturelle, conjugaison et transduction (Gasson et Fitzgerald, 1994 ; Soler et Forterre, 2020). La transformation naturelle a été identifiée pour la première fois grâce à l'expérience bien connue de Griffiths avec *Streptococcus pneumoniae* en 1928. C'est un mécanisme actif d'absorption d'ADN libre de l'environnement effectué par des cellules bactériennes pêchant l'ADN de la pointe de leurs pili de type IV. Un seul brin d'ADN est activement importé à travers la paroi cellulaire, tandis que l'autre brin est dégradé. Le deuxième mécanisme est la conjugaison, découverte par Lederberg et Tatum (1946) chez *E. coli*, et illustrée par le facteur de fertilité F. La conjugaison implique un contact cellule-cellule entre un donneur et une cellule receveuse pour le transfert de l'ADN. La conjugaison bactérienne permet le passage d'ADN d'une souche donneuse à une souche receveuse par le biais d'un pont intercellulaire et un pore de conjugaison codé par ce plasmide « conjugatif ». Le troisième mécanisme implique des virus et est appelé transduction. Cela a été mis en évidence par Zinder et Lederberg (1952). L'ADN de l'hôte est incorporé de manière incorrecte par les particules virales et, par conséquent, assure le transfert de gènes avec l'infection ultérieure d'un hôte sensible au virus approprié.

Un nouveau mécanisme est récemment décrit : les vésicules membranaires extracellulaires, permettant de véhiculer des molécules (ADN) entre cellules (Cai et al., 2016 ; Domingues et Nielsen, 2017). Le terme « vesiduction » a été proposé pour ce 4-ème mécanisme d'acquisition de gènes (Soler et Forterre, 2020). Les VE sont généralement sécrétées par la membrane cellulaire et par la membrane cellulaire externe (Gram négatif). Ce sont en effet de simples particules sphériques, formées par une membrane lipidique incluant des protéines membranaires de la cellule, et qui contiennent diverses molécules retrouvées dans le cytoplasme (ou dans le compartiment cellulaire à partir duquel est produite la vésicule). Elles peuvent également transporter de l'ADN provenant de la souche bactérienne qui les produit vers d'autres souches.

Plusieurs gènes de résistance à différentes molécules ou familles antibiotiques peuvent être portés par une même structure génétique (transposon, plasmide ou intégrons), elles peuvent diffuser et atteindre des populations bactériennes de milieux, environnements ou niches différentes. Ce mode de diffusion est indépendant de la diffusion d'un clone bactérien ; c'est un mode majeur de transfert de résistances entre des compartiments de l'environnement distants (O'Brien, 2002).

Après chaque exposition aux antimicrobiens, un gène de résistance s'insère dans de plus en plus de plasmides, pénètre dans plusieurs niches, persiste plus longtemps et finalement elle est portée par plusieurs souches bactériennes (O'Brien, 2002).

4. Identification de l'antibiorésistance des bactéries

Le terme de bactéries résistantes à un antibiotique donné, s'emploie après identification, par des méthodes phénotypiques ou génotypiques, d'une résistance acquise qui s'écarte clairement de la distribution de la population sensible normale (Muylaert et Mainil, 2013 ; OIE, 2020). Des tests de laboratoire sont couramment utilisés pour mesurer la sensibilité d'une bactérie à différentes concentrations d'antibiotiques dans un milieu de culture en bouillon ou en gélose, ou sur des disques en papier. Des méthodes moléculaires basées sur la détection des déterminants de résistance dans des isolats bactériens ou directement dans des échantillons cliniques par analyse moléculaire sont très prometteuses pour accroître la sensibilité, la spécificité et la rapidité de la détection de gènes spécifiques de résistances connues (OIE, 2020 ; Gajic et al., 2022). Plusieurs lignes directrices ont été publiées sur les tests de sensibilité qui donnent principalement des niveaux seuils pour les bactéries humaines et animales d'importance clinique.

Les méthodes phénotypiques consistent à mesurer la CMI d'une bactérie : la plus faible concentration d'antibiotiques qui inhibe la croissance bactérienne. Les concentrations qui inhibent 50 % (MIC50) ou 90 % (MIC90) des isolats bactériens peuvent indiquer des changements dans la sensibilité des populations bactériennes. Les bactéries témoins sont incluses dans les tests, mais d'importantes sources de variation peuvent inclure le milieu de culture, l'inoculum bactérien, la préparation antibiotique et les conditions d'incubation. Une standardisation et des contrôles de qualité sont requis pour garantir la validité et l'homogénéité des résultats. Ces derniers peuvent être exprimés de manière semi-quantitative sous la forme de mesures de CMI ou de diamètres d'inhibition, ou bien qualitative sous les appellations de « sensible », « intermédiaire », « résistante » (White et al., 2001 ; OIE, 2020 ; Gajic et al., 2022.). L'appartenance à ces catégories est déterminée par comparaison des valeurs de CMI ou de diamètres à des seuils critiques définis par des groupes d'experts (tels que EUCAST pour l'Europe et le CLSI aux Etats-Unis).

L'application de techniques moléculaires offre la possibilité de déterminer la présence de déterminants génétiques en quelques heures, contrairement à l'évaluation des caractéristiques phénotypiques des bactéries, qui peut nécessiter plusieurs jours. De plus, la résistance phénotypique à un antibiotique peut avoir plusieurs mécanismes de résistance sous-jacents (OIE, 2020 ; Gajic et al., 2022). La réponse apportée est de nature qualitative (présence ou absence), sans relation avec la CMI. Ces méthodes sont rapides par rapport des méthodes phénotypiques nécessitant une phase d'incubation ; elles sont en outre efficaces et fiables, avec une spécificité et une sensibilité élevées.

Partie expérimentale

I. Matériel et méthodes

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'utilisation des antibiotiques dans les élevages de poulets de chair de la wilaya de Ain Defla et d'étudier l'impact de cette utilisation sur l'apparition de la résistance aux antibiotiques chez des isolats d'*Escherichia coli*, et sur la présence éventuelle des résidus d'antibiotiques dans la viande.

1. Description de l'utilisation des antibiotiques

1.1. Population étudiée

Afin de collecter les données de pratique d'utilisation des antibiotiques dans le secteur d'élevage de poulets de chair dans la région d'Ain Defla, dix-huit vétérinaires praticiens ont été visités entre octobre 2019 et juin 2020. Les vétérinaires praticiens visités sont ceux intervenant directement dans le suivi des élevages de poulets de chair.

1.2. Détermination de la taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée sur la base de la formule de l'équation 1 telle que décrite par Toma et al. (2010) :

$$n = \frac{3,84 p(1-p)}{pPr^2} \text{Eq. (1)}$$

n : nombre de sujets dans l'échantillon,

p : fréquence d'utilisation des antimicrobiens dans la littérature,

Pr : précision relative.

Le nombre de bandes d'élevage nécessaires est calculé en tenant compte d'une précision relative de 10 % et d'une fréquence d'utilisation d'antimicrobiens de 85 % (Rahmatallah et al., 2018 ; Zamoum, 2019), tandis que le risque d'erreur α par défaut est fixé à 5 %. L'échantillonnage a été exécuté sur toutes les bandes de poulets de chair qui ont été dénombrées sur une feuille d'Excel de 1 à *n* bande, dont *n* = 228 bandes. Ensuite, un échantillon aléatoire déjà calculé par l'équation 1 a été sélectionné en utilisant la fonction ALEA d'Excel [ALEA.ENTRE. BORNES (1 ;228)].

1.3. Collecte de données

Toutes les données sur l'utilisation d'antibiotiques ont été recueillies rétrospectivement sur toutes les étapes de la production du poulet de chair jusqu'à l'abattage. Elles concernent la prescription d'antibiotiques pendant la période d'élevage (soit pour l'amélioration de production ou pour les traitements contre les infections).

Les données des enquêtes ont été collectées sur la base de questions ouvertes. Le questionnaire a été construit en se basant sur de données de la littérature (Chauvin et al., 2001 ; Jensen et al., 2004 ; OIE, 2019). Il comprend deux parties (**Tableau 3**) :

La première partie a porté sur des informations générales sur l'élevage de poulets de chair telles que le nom de l'éleveur et/ou ses codes d'élevage, l'adresse des bâtiments d'élevage, le vétérinaire traitant, la race de poulets de chair, le nombre d'animaux, la date d'arrivée, les âges et poids à l'abattage, et le taux de mortalité ;

La deuxième partie du questionnaire était consacrée à recueillir des informations sur les prescriptions d'antimicrobiens (prophylaxie ou métaphylaxie) à toutes les étapes de la production de poulets de chair avec indication clinique, le composé actif, le type d'antibiotiques utilisés (le nom commercial et générique) et son conditionnement, la durée d'utilisation de l'antibiotique, âge du poulet, voie d'administration et dose, poids moyen du poulet le jour du traitement. Lorsque le poids du poulet était inconnu, une estimation a été faite à l'aide d'un tableau de croissance tel que rapporté dans la littérature (Hubbard Algérie, 2019 ; Aviagen Group, 2020 ; Cobb-Vantress, 2020).

Une fois le questionnaire été construit, et avant de le distribuer à la population d'études proprement dites, il a été testé auprès de cinq vétérinaires volontaires ce qui a permis de repérer des incohérences dans le contenu et de rendre compte d'erreurs possibles. Les commentaires des volontaires ont été pris en compte pour finaliser le questionnaire.

1.4.Évaluation de l'utilisation des antibiotiques

1.4.1. Fréquence d'utilisation (UF)

Le nombre de traitements effectués a été évalué en fréquence (%) en tenant compte de la présentation du médicament et non du nombre de molécules présentes dans celui-ci. Néanmoins, les fréquences concernant l'utilisation des molécules ont été calculées en fonction des principes actifs constituant le médicament. La durée des traitements (durée entre le début du traitement et la fin du traitement) a été calculée pour chaque traitement.

1.4.2. Indicateur d'utilisation d'antibiotiques

Le **Tableau 4** résume les principaux indicateurs d'usage des antibiotiques calculés à savoir : la quantité du principe actif (AAc) en mg/kg, la dose journalière prescrite (PDD), le poids vif traité-jour ou le nombre de doses quotidiennes (nDDkg), et le poids vif traité (nCDkg).

Tableau 3. Questions inclut dans le questionnaire distribué aux vétérinaires de la wilaya d'Ain Defla exerçant dans le territoire de la wilaya de Ain Defla.

Objet de la question	Réponse type
Première page	
1. Eleveur	Ouverte
2. Adresse	Ouverte
3. Vétérinaire	Ouverte
4. Adresse	Ouverte
5. Date d'arrivée (mise en place)	Ouverte
6. Souche	Ouverte
7. Nombre d'animaux	Ouverte (nombre en tête)
8. Poids à l'abattage	Ouverte (en Kg)
9. Age à l'abattage	Ouverte (en jours)
10. Mortalité	Ouverte (nombre, ou pourcentage)
Deuxième page	
1. Ordre du traitement	Ouverte (Nombre)
2. Date de médication	Ouverte (date de début de traitement ou l'âge des animaux)
3. Nom commerciale	Ouverte
4. Principe actif	Ouverte
5. Concentration	Ouverte (déterminer l'unité)
6. Quantité alloué et conditionnement	Ouverte (nombre de bidons, sachet, flacons, ...)
7. Indication de l'usage	Digestive Respiratoire Locomoteur Mortalité élevée Autres (expliquez)
8. Type d'usage	Prophylactique Thérapeutique
9. Agent pathogène suspect	Ouvert
10. Durée et dose du traitement	Ouverte
11. Poids moyen au jour de début du traitement	Ouvert

Tableau 4 : Indicateurs utilisés dans la quantification des antimicrobiens.

Indicateurs	Unité	Définition	Formule	Source
AAc	mg/kg	Rapport de la quantité pondérale de matière active et la masse d'animaux.	$AAc = \frac{QTAc (mg)}{Tw}$	ANSES (2020a)
PDD	mg/kg/j	La quantité du principe actif (mg) par kilogramme de poids vif de l'animal par jour.	$PDD_{\frac{mg}{kg}/j} = \frac{\left[\frac{QTAc (kg) * 10^6}{ASw (Kg) * NVa} \right]}{TD (d)}$	Chauvin et al. (2002)
nDDkg	-	Rapport de la quantité du principe active et la dose quotidienne (rapportée à la masse totale de volailles abattues).	$nDD_{kg} = \frac{QTAc (mg)}{DDr \left(\frac{mg}{kg} \right)}$	ANSES (2020a)
nCDkg	-	Rapport de la quantité de principe active et la quantité de principe active recommandée pour un traitement complet d'un kg de poids vif (en mg/kg de poids vif) (rapportée à la masse totale de volailles abattues)	$nCD_{kg} = \frac{QTAc (mg)}{DDr \left(\frac{mg}{kg} \right) * TD}$	ITAVI (2019) Sanders et al. (2017)

QTAc = total quantity of active compound (quantité totale du principe actif), AAc = amount of active compound (quantité de principe actif), NVa = number of viable animals (nombre des animaux vivants), ASw = average slaughter weight (poids moyen de poulet), TD = treatment duration (durée de traitement), DDr = daily dose recommended (dose journalière recommandée), Tw = treated weight (Poids traité).

1.5.L'analyse statistique des données

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info TM (version 7. 2. 3. 1). Pour la saisie des données et le traçage des figures, Microsoft Excel 2019 a été utilisé, tandis que l'analyse statistique a été effectuée à l'aide de SAS® University Edition (Version : university.cny.sas.com @sas : university-6p. 2/6p. 2.6198d90b6b19-1-1, SAS Institute Inc., Cary, NC-USA). Une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) a été appliquée et un niveau de probabilité de $p < 0,05$ a été utilisé pour tester la signification statistique des données. En fait, les valeurs p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Le test de Kramer de Tukey a été utilisé pour déterminer la signification des valeurs moyennes pour la comparaison multiple à $p < 0,05$ et $p < 0,001$.

2. Antibiorésistance et résidus des antibiotiques

Un échantillon de bâtiments d'élevage en production a été choisi en fonction de la présence d'un suivi thérapeutique assez régulier et la présence d'un fichier d'utilisation ou de vente des médicaments chez le vétérinaire traitant (échantillon par commodité). Elles font l'objet d'enquêtes sur la conduite d'élevage, la résistance aux antibiotiques et la présence des résidus d'antibiotiques dans la viande après abattage. Au total, l'étude a porté sur 30 bandes d'élevage de poulets de chair réparties sur le territoire de la wilaya d'Ain Defla.

2.1.Conduite d'élevage du poulet de chair

Un questionnaire est formulé aux éleveurs par le biais de leur vétérinaire traitant (Annexe n°03). Il englobe plusieurs volets de la production du poulet de chair dont l'élevage (les caractéristiques de l'élevage, sa localisation et le nombre d'animaux), les éleveurs (les caractéristiques professionnelles), le bâtiment d'élevage (les caractéristiques techniques, l'équipement, et l'aménagement intérieur et extérieur), la biosécurité (les mesures sanitaires mises en œuvre par l'éleveur), la gestion sanitaire du bâtiment (les connaissances et les attitudes des éleveurs en épisodes pathologiques) et les performances (les caractéristiques zootechniques en fin d'élevage). Un autre questionnaire est adressé aux vétérinaires traitant concernant l'utilisation des antimicrobiens.

Les éleveurs ont été interrogés aussi sur les médications de leur élevage effectuées, le cas échéant, chez d'autres vétérinaires.

2.2. Antibiorésistance

2.2.1. Collecte d'échantillons de fientes et de la viande

Au total, 30 échantillons ont été prélevés à partir des poulets appartenant aux éleveurs questionnés. Les prélèvements de fientes fraîches (caeca, contenu intestinal) et des morceaux de viande ont été effectués au moment de l'abattage puis acheminés le plus rapidement possible au laboratoire. Les échantillons ont été transférés au laboratoire dans une glacière à 4 °C. Les échantillons étaient analysés directement à l'arrivée au laboratoire. Cependant, les morceaux de viande étaient conservés à -18 °C jusqu'au moment des analyses des résidus des antibiotiques.

2.2.2. Recherche et isolement d'*Escherichia coli*

La recherche et la détection d'*E. coli* a été effectuée selon la méthode utilisée par Sanders et al. (2002). L'eau peptonée utilisée pour l'enrichissement a été remplacée par du milieu BHIB.

2.2.2.1. Choix de microorganismes

La résistance aux antibiotiques peut être étudiée chez les bactéries pathogènes (cible de l'antibiothérapie). Dans un but d'apprécier le niveau de résistance des bactéries de la flore du sujet, on procède à évaluer la résistance aux antibiotiques de bactéries commensales (Guillot et al., 2014). Ces microorganismes, prédominantes de la partie terminale du tube digestif, avaient été considérés comme indicateurs de résistance aux antibiotiques (Le Minor et Richard, 1993 ; Sanders et al., 2002). Ils peuvent acquérir une résistance (voir des résistances multiples) ou un déterminant de résistance transmis par un autre microorganisme devenu résistant par suite de l'utilisation d'antibiotiques (Wang et al., 2014 ; OIE, 2019).

2.2.2.2. Préparation des échantillons

Le contenu des caeca ou du contenu intestinal était additionné dans un tube contenu de bouillon d'enrichissement (bouillon cœur-cerveille) (Institut Pasteur d'Algérie, API).

2.2.2.3. Isolement d'*E. coli*

Les cultures d'enrichissement étaient incubées à 35 °C pendant 24 h. Après incubation, un volume de 1 mL de la culture a été étalé milieu d'isolement (Mc Conkey Agar) (Institut Pasteur d'Algérie, API), puis incubé à 35 °C pendant 24 h. Les colonies présumées d'*Escherichia coli* sont celles présentant les caractéristiques macroscopiques

suivantes : de couleur rouge – brique entourée d'un halo opaque de précipitations des sels biliaries. Les colonies présumées ont été purifiées toujours sur milieu McConkey dans les mêmes conditions d'isolement. Après purification, les isolats ont été sélectionnés en se basant sur la coloration de Gram, la forme microscopique et la recherche de l'oxydase.

2.2.2.4.Vérification de l'authentification des isolats

Les isolats obtenus présumés à Gram négatif et dépourvus de l'oxydase ont subi une identification biochimique à l'aide du système API 20E contenant 20 tests biochimiques (Annexe n° 01).

2.2.3. Détermination de profil de résistance aux antibiotiques

La sensibilité des isolats d'*E. coli* aux antibiotiques a été déterminée par la méthode Kirby-Bauer de diffusion sur milieu gélose Mueller-Hinton (IPA) conformément aux directives du National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI, 2012).

2.2.3.1.Choix des antibiotiques

Les antibiotiques ont été choisis en se référant au tableau consacré aux *Enterobacteriaceae* tel que recommandé par la standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale régie par la médecine humaine et vétérinaire (A.A.R.N, 2011) et Weinstein et al. (2018).

Les disques d'antibiotiques testés sont les suivants : la Gentamicine (GEN) (10µg), Kanamycine (K)(30µg), la Sulfaméthoxazole + Triméthoprine (SXT) (1.25/23.75 µg), Amoxicilline + Ac. Clavulanique (AUG) (20/10 µg), Amoxicilline (AML) (30 µg), Ampicilline (AMP) (10 µg), Céfalotine (KF) (30 µg), Ticarcilline(TC) (75 µg), Triméthoprine (TR) (10 µg), Colistine (CS) (10 µg), Tétracycline (TE) (30 µg), Doxycycline (DO) (30 µg), Nitrofurantoïne (F) (300 µg), Ofloxacin (OF) (5 µg), Ciprofloxacine (CIP) (5 µg), Chloramphénicol (C) (30 µg) et l'Acide Nalidixique (NA) (30 µg) (**Tableau 5**).

2.2.3.2.Préparation de la suspension bactérienne

La procédure suivie consiste à préparer une préculture d'une nuit à 35 ± 2 °C d'*E. coli* dans le milieu BHIB puis à l'ensemencer sur milieu McConkey gélosé (Weinstein et al., 2018). Après incubation pendant 24 h à la même température, à l'aide d'une anse de platine quelques colonies sont raclées et déchargées dans 5 mL d'eau physiologique stérile

à 0,9 % puis homogénéisées jusqu'à obtention d'une suspension correspondante à 0,5 McFarland comparée avec l'échelle de McFarland. Cet inoculum a été confirmé par le dosage par spectrophotométrie à 625 nm qui nous donne une densité optique de 0,08 à 0,1 (CA-SFM/EUCAST, 2020), cette densité est équivalente à 10^8 UFC/ml.

2.2.3.3. Antibiogramme

Les boîtes de Pétri étaient coulées avec du milieu Müller Hinton gélosé (IPA), à raison de 15 mL par boîte sur une épaisseur de 4 millimètres. Ensuite, à l'aide d'un écouvillon trempé dans la suspension bactérienne, la surface de la gélose a été frottée du haut en bas, en stries serrées. Les disques sont ensuite disposés à raison de 5 disques par boîte de 90 mm. Ensuite, les boîtes étaient incubées à 35 °C pendant 18 h à 24 h.

2.2.3.4. Contrôle de qualité de l'antibiogramme

La souche *E. coli* ATCC 25922 a été utilisée pour le test de contrôle de qualité. Le profil de l'antibiogramme a été comparé avec le profil de l'antibiogramme de cette souche telle que recommandée par le Réseau Algérien de la Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (A. A.R.N, 2011).

2.2.3.5. Lecture et interprétation des profils de résistance

La lecture des diamètres d'inhibition s'effectue par le biais d'un pied à coulisses et les résultats étaient rapportés en millimètres. En comparant les résultats obtenus, aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture, les bactéries sont classées dans l'une des catégories : Sensible, Résistante ou Intermédiaire (**Tableau 5**).

Tableau 5. Lecture et interprétation des zones d'inhibition engendrée par les isolats d'*E. coli* (AARN, 2011 ; Weinstein et al., 2018).

Antibiotique	Abrév.	Charge (µg)	Résistante	Intermédiaire		Sensible
			inf. à (mm)	De (mm)	A (mm)	Sup. à (mm)
Gentamicine	GEN	10	12	13	14	15
Kanamycine	K	30	13	14	17	18
Sulfaméthoxazole + Triméthopriime	SXT	25	10	11	15	16
Amoxicilline + Ac. Clavulanique	AUG	30	13	14	17	18
Amoxicilline	AML	30	13	14	16	17
Ampicilline	AMP	10	13	14	16	17
Céfalotine	KF	30	14	15	17	18
Ticarcilline	TC	75	23	24	30	31
Triméthopriime.	TR	10	10	11	15	16
Colistine	CS	10	10	ND	ND	11
Tétracycline	TE	30	14	15	18	19
Doxycycline	DO	30	14	15	18	19
Nitrofurantoïne	F	300	14	15	16	17
Ofloxacine	OF	5	16	17	22	23
Ciprofloxacine	CIP	5	15	16	20	21
Chloramphénicol	C	30	12	13	17	18
Acide nalidixique	NA	30	13	14	18	19

2.2.4. Détermination de l'indice de la résistance aux antibiotiques

Le profil de l'antibiorésistance était la prévalence globale de la résistance aux antibiotiques, l'indice de la résistance aux antibiotiques (ARi), la prévalence des isolats résistants pour chaque antibiotique et la prévalence des isolats multirésistants.

La prévalence globale des isolats résistants aux antibiotiques est le rapport entre le nombre des isolats considérés comme résistants et le nombre des isolats testés (OIE, 2019).

La prévalence des isolats résistants pour chaque antibiotique est le rapport entre le nombre des isolats résistants et le nombre des isolats testés pour chaque type d'antibiotique.

La prévalence des isolats multirésistants est le rapport entre le nombre des isolats multirésistants et le nombre des isolats testés. Selon D'Costa et al. (2011) et Hanon et al. (2015), se sont considérés comme isolats multirésistants les isolats qui ont montré une résistance à trois familles d'antibiotiques (du panel) ou plus appartenant à des classes d'antimicrobiennes différentes. A défaut de certains disques d'antibiotiques comme la céfotaxime et/ou la ceftazidime (classe des céphalosporines) et le sulfaméthoxazole (classe des sulfamides), le panel utilisé pour cette étude est composé de :

- Classe des pénicillines : l'ampicilline et l'association amoxicilline + Ac. clavulanique ;
- Classe des céphalosporines : Céfalotine ;
- Classe des phénicolés : Chloramphénicol ;
- Classe des quinolones : Ciprofloxacine et/ ou l'acide nalidixique ;
- Classe des polypeptides : Colistine ;
- Classe des aminoglycosides : Gentamicine ;
- Classe des sulfamides et des triméthoprimes : association sulfaméthoxazole + triméthoprime ;
- Classe des triméthoprimes : Triméthoprime
- Classe des tétracyclines : Tétracycline.

L'indice (ARi) de chaque échantillon a été défini comme le rapport entre le nombre d'antibiotiques auxquels chaque échantillon a montré une résistance et le nombre total d'antibiotiques testés pour chaque échantillon (Webster et al., 2004).

2.3. Recherche des résidus d'antimicrobiens dans la viande du poulet de chair

La recherche des résidus dans la viande du poulet a été effectuée par une méthode microbiologique décrite par Okerman et al. (2001). Il s'agit d'une méthode qualitative alternative à la méthode officielle de quatre boîtes. Elle est applicable aux viandes

d'animaux de boucherie et de volaille. Elle a pour principe la mise en évidence de résidus de substances à activité antibactérienne appartenant aux familles des β -lactamines, tétracyclines et fluoroquinolones. Elle est fondée sur le principe de la diffusion en gélose. Les résidus d'antibiotiques sont mis en évidence sans en déterminer leurs quantités et identités précises. Pour ce faire trois souches de référence ont été testées à savoir *Bacillus cereus* (ATCC 10876), *Micrococcus luteus* (ATCC 9341) et *E. coli* (ATCC 25922). Les trois souches bactériennes utilisées ont été fournies par le laboratoire de microbiologie de l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'université Ibn Khaldoun, Tiaret.

2.3.1. Préparation des souches indicatrice

Les souches indicatrices contenues dans des tubes de conservation des souches étaient revivifiées dans du BHIB pendant une nuit à 30 °C pour *Escherichia coli* et *Bacillus cereus* et à 37 °C pour *Micrococcus luteus*. Après incubation, la suspension bactérienne était ajustée à 0,5 McFarland équivalent à 0,08 - 0,1 DO_{625nm}. Ensuite, 0,1 mL de la suspension bactérienne indicatrice était étalée, à l'aide d'écouvillons, sur gélose Müller Hinton coulé au préalable dans des boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre.

2.3.2. Préparation des échantillons

30 échantillons de viande de poulet de chair sont récupérés après abattage des poulets de chair provenant des bâtiments d'élevage qui ont été objets d'étude de l'utilisation des antibiotiques et de l'antibiorésistance. Selon Reyes-Herrera et al. (2005) et Reyes-Herrera et Donoghue (2008), la viande du bréchet est la matrice de choix pour la recherche des résidus des antibiotiques dans les viandes. Les concentrations des résidus d'antibiotiques sont élevées par rapport à d'autres portions (au moins pour les fluoroquinolones). Elles sont aussi stables dans les différentes sections. La viande est volumineuse et dépourvue d'eau ce qui facilite le prélèvement par l'emporte-pièce et l'obtention de disques arrondis de viande.

Les morceaux Les morceaux de viande sont lavés par de l'eau stérilisée pour éliminer au maximum les bactéries de contamination superficielle. Ils ont été mis dans des sacs alimentaires et acheminés le plutôt possible au laboratoire pour être conservés au réfrigérateur à une température de -18 °C jusqu'au moment de l'analyse.

La viande a été échantillonnée alors qu'elle était encore congelée. Des cylindres de la viande congelée d'un diamètre de 6 mm environ, échantillonnés comme décrit par Okerman et al. (1998), ont été coupés en 6 disques, chacun d'environ 2 mm d'épaisseur environ. Deux disques d'un seul échantillon ont été placés aux extrémités opposées de

chacune des trois boîtes, à une distance d'environ 1 cm des bords. Toutes les boîtes ont été soumises à un contrôle qualité :

- Des disques d'antibiotiques de l'ampicilline (AMP 10) ont été placés sur des boîtes ensemencées avec *M. luteus* ;
- De la Tétracycline (Te 30g) et de l'Acide Nalidixique (NA 30g) ont été placés respectivement sur des boîtes ensemencées avec *B. cereus* et avec *E. coli*.

Les boîtes inoculées avec *B. cereus* et *E. coli* ont été incubées pendant une nuit à 30 °C, tandis que les boîtes ensemencées avec *M. luteus* ont été incubées à 37 °C pendant 24 h. Ensuite, ils ont été examinés pour les zones d'inhibition autour des disques de contrôle et autour des échantillons. Lorsque les deux disques de viande sur une plaque présentaient des zones d'inhibition complète de 2 mm ou plus de largeur, le résultat était enregistré comme positif.

3. Détermination de l'impact de l'utilisation des antibiotiques et la conduite d'élevage sur l'antibiorésistance et les résidus des antibiotiques

Pour déterminer l'impact de l'utilisation des antibiotiques et la conduite d'élevage comme facteurs d'exposition sur la prévalence de l'antibiorésistance d'une part et sur la fréquence des résidus d'antibiotiques d'autre part, nous avons été amenés à effectuer du test ANOVA à 1 facteur de comparaison de moyenne, le test Khi-deux de comparaison de fréquence et la corrélation de Pearson. L'analyse statistique des données a été faite par le logiciel IBM SPSS V. 23 et Excel 2019 pour la partie codage des données et calcul du khi-deux et dans le logiciel en ligne SAS ONDEMAND FOR ACADEMICS version 3.81 (Edition Enterprise) pour le calcul des corrélations et du test ANOVA à 1 facteur

II. Résultats et discussion

1. Résultats de l'usage des antibiotiques dans la région de Ain Defla

Parmi les 18 vétérinaires enquêtés, 45 % (8 vétérinaires) ont refusé de collaborer, tandis que 55 % (10 autres vétérinaires) ont accepté de contribuer dans cette étude, dont 90 % suivaient l'utilisation des antibiotiques chez 228 bandes d'élevage de poulets de chair, d'une manière complète et régulière. Cependant, 10 % de vétérinaire ne pratiquait pas un suivi sanitaire régulier. L'enregistrement des prescriptions par le vétérinaire répondait à des besoins surtout commerciaux. À partir de la base de données construite de 228 bandes de poulets de chair, la taille des échantillons à étudier était estimée à 65 bandes.

Toutes les bandes étudiées élèvent 784 750 poulets de chair, dont en moyenne 3 510 (95 % IC [2 912 – 4 110]) sujets par bande avec 400 oiseaux au minimum, 3 000 oiseaux en médiane et 12 000 oiseaux au maximum.

1.1.Fréquence d'utilisation des antibiotiques

Un total de 304 traitements antibiotiques a été enregistré pour tous les élevages de poulets de chair. L'ensemble des traitements d'antibiotiques ont été administrés via l'eau de boisson pour différentes raisons. 25 % des traitements ont été utilisés à des fins prophylactiques (préventives), tandis que 75 % ont été utilisés à des fins métaphylactiques. La fréquence d'administration dépend de l'âge des oiseaux en semaine et de la catégorie de traitement (prophylactiques ou métaphylactique) (**Tableau 6**). La plupart des traitements prophylactiques ont été administrés au cours de la première semaine d'élevage (56,6 %). En revanche, 13,2 % et 14,5 % étaient administrés au cours de la troisième semaine et la quatrième semaine respectivement. L'administration des traitements métaphylactiques dépend de l'état sanitaire des volailles, et non pas de la phase de production.

Tous les poulets ont reçu au moins un traitement antibiotique au cours d'un élevage. On enregistre aussi l'application de 2 traitements (9,23 %), 3 (26,2 %), 4 (20 %), 5 (13,9 %), 6 (10,8 %), 7 (6,15 %) et 8 traitements antibiotiques durant la période d'élevage (6,15 %). En revanche, seuls 6,15 % des élevages (4 élevages) ont reçu plus de 9 fois de traitements antibiotiques (dont maximum 12 traitements) (

Tableau 7). Ainsi, les résultats ont montré que chaque oiseau a reçu en moyenne 4,68 traitements antibiotiques (IC 95 % [4,12 – 5,23], médiane = 4 et 99 = 12). Ainsi, les résultats ont montré que chaque oiseau a reçu en moyenne 4,68 traitements antibiotiques (IC 95 % [4,12 – 5,23], médiane = 4 et 99e = 12).

Tableau 6. Répartition des traitements (Fréquence/Pourcentage) par semaine-âge selon leur type d'utilisation et l'agent pathogène en cause.

	Type du traitement		Pathogène en cause (%)				
	Prophylaxie	Metaphylaxie	Coccidie	<i>E. coli</i>	<i>Mycoplasma</i>	<i>Salmonella</i>	Autres
Sem 1	43	29	4	14	17	28	9
	56.6	12.7	5.63	21.2	31.5	62.2	13.2
Sem 2	2	23	6	8	5	2	4
	2.63	10.1	8.45	12.1	9.26	4.44	5.88
Sem 3	10	25	11	5	4	2	13
	13.2	11.0	15.5	7.58	7.41	4.44	19.1
Sem 4	11	36	12	9	10	5	11
	14.5	15.8	16.9	13.6	18.5	11.1	16.2
Sem 5	6	49	15	18	12	1	9
	7.9	21.5	21.1	27.3	22.2	2.22	13.2
Sem 6	2	29	12	3	4	2	10
	2.63	12.7	16.9	4.55	7.41	4.44	14.7
Sem 7	1	20	6	2	1	3	9
	1.32	8.77	8.45	3.03	1.9	6.7	13.2
Sem 8	1	12	5	3	1	2	2
	1.32	5.26	7.04	4.55	1.85	4.44	2.94
Sem 9	0	5	0	4	0	0	1
	0	2.19	0.00	6.06	0.00	0.00	1.47
Total	76	228	71	66	54	45	68

Tableau 7. Fréquence du nombre de traitements par bande d'élevage de poulets de chair.

Nombre de traitements	Fréquence	Pourcentage
1	1	1.54
2	6	9.23
3	17	26.2
4	13	20.0
5	9	13.9
6	7	10.8
7	4	6.15
8	4	6.15
9	1	1.54
10	2	3.08
12	1	1.54

D'après les résultats de cette étude, l'utilisation métaphylactique visait à utiliser contre des troubles digestifs (55,3 %) et des maladies respiratoires notamment celles attribuées aux Mycoplasmes (17,1 %). Par ailleurs, 75 % des cas de traitement ont été constatés à des fins thérapeutiques avec 49,1 % et 45,6 % pour traiter respectivement des maladies respiratoires et digestives. Au total, les raisons de l'administration d'antibiotiques sont principalement des troubles digestifs (48,0 %) et respiratoires (41,1 %).

Les agents microbiens en cause suspectés étaient les coccidies (23,4 %), *E. coli* (21,7 %), les mycoplasmes associés ou non de virus (17,7 %) et les salmonelles (14,8 %). Comme indiqué dans le **Tableau 8**, les coccidies et les salmonelles étaient impliqués dans les troubles digestifs et de mortalité. Malheureusement, aucune confirmation de l'agent pathogène en cause n'a été pratiquée.

Tableau 8. Répartition des agents pathogènes suspectés en fonction de certains facteurs épidémiocliniques.

Nombre	Digestifs	Locomoteur	Mortalité	Respiratoire	Autres	Total
Fréquence						
Coccidies	62	0	8	0	1	71
	87.32	0.00	11.27	0.00	1.41	23.4
<i>E. Coli</i>	36	0	1	27	2	66
	54.55	0.00	1.52	40.91	3.03	21.7
Mycoplasmes	0	0	0	53	1	54
	0.00	0.00	0.00	98.15	1.85	17.7
Salmonelles	45	0	0	0	0	45
	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	14.8
Autres	3	1	0	45	19	68
	4.41	1.47	0.00	66.18	27.94	22.3
Total	146	1	9	125	23	304

Quant à l'association des antibiotiques, seulement 42,8 % des traitements sont à base d'une association de deux ou plusieurs antibiotiques, dont 60,7 % étaient des associations d'usines, tandis que 39,3 % étaient prescrits par des vétérinaires.

Les résultats de l'enquête ont montré également l'effet de saison sur l'usage des antibiotiques. En effet, l'analyse ANOVA a montré des différences significatives ($p < 0,05$) dans la distribution saisonnière des traitements antibiotiques (**Figure 2**), le printemps semble être la saison où le nombre de traitements était le plus élevé.

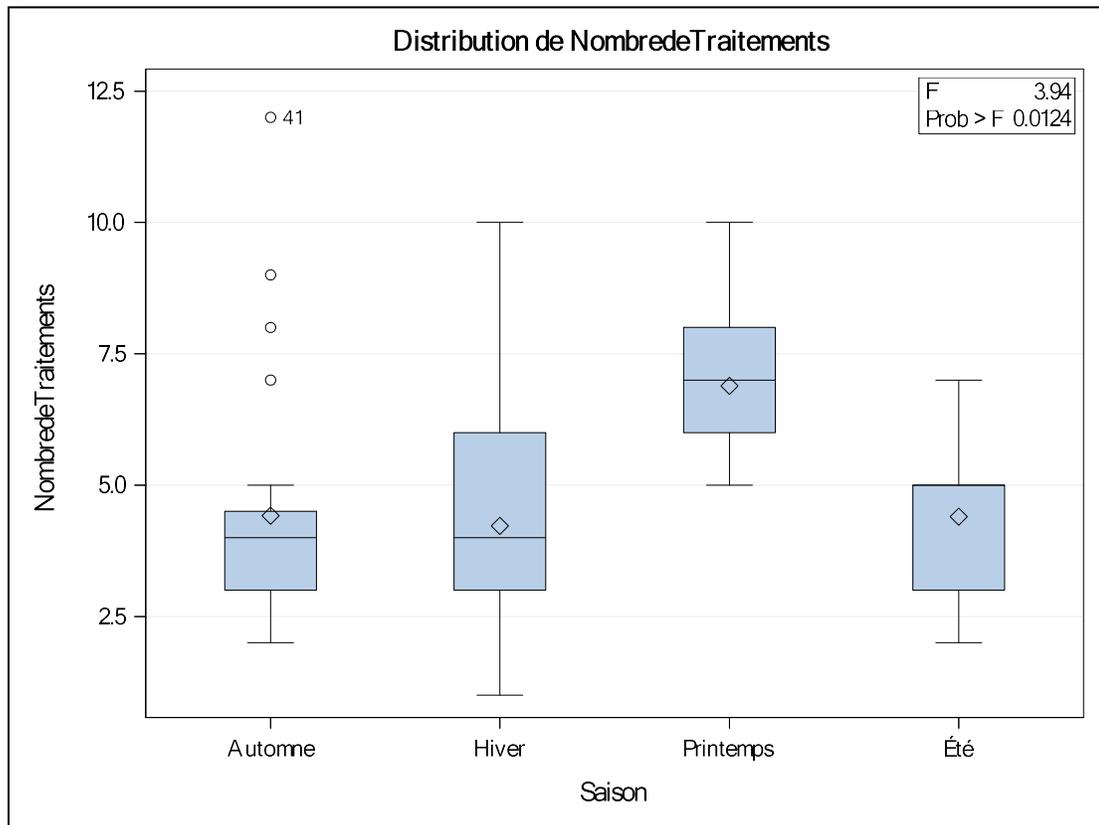


Figure 2. Répartition du nombre de traitements selon les saisons.

1.2.Indicateur de consommation d'antibiotiques

Le **Tableau 9** résume les différentes molécules antibiotiques qui sont utilisées en élevage de poulets de chair dans la région d'Ain Defla. Pour la fréquence d'utilisation par classe des antibiotiques, l'étude a révélé que la classe des quinolones était la classe d'antibiotiques la plus fréquemment utilisée (24,4 %), suivie de la classe des tétracyclines (22,5 %), des sulfamides (20,1 %) et des polypeptides (12,1 %). Les macrolides et les Bétalactamines arrivent en dernier (respectivement 4,02 % et 3,22 %) (**Figure 3**).

L'enquête a révélé que l'enrofloxacin de la famille des quinolones était la molécule la plus couramment utilisée avec une fréquence de 19,6 % (237236 oiseaux) et une exposition moyenne de 4,05 jours (IC 95 % [3,81 - 4,30]). Elle a été suivie par l'oxytétracycline avec une fréquence d'utilisation de 14,5 % (166509 oiseaux) et une exposition moyenne de 3,24 jours (IC 95 % [2,89 - 3,59]).

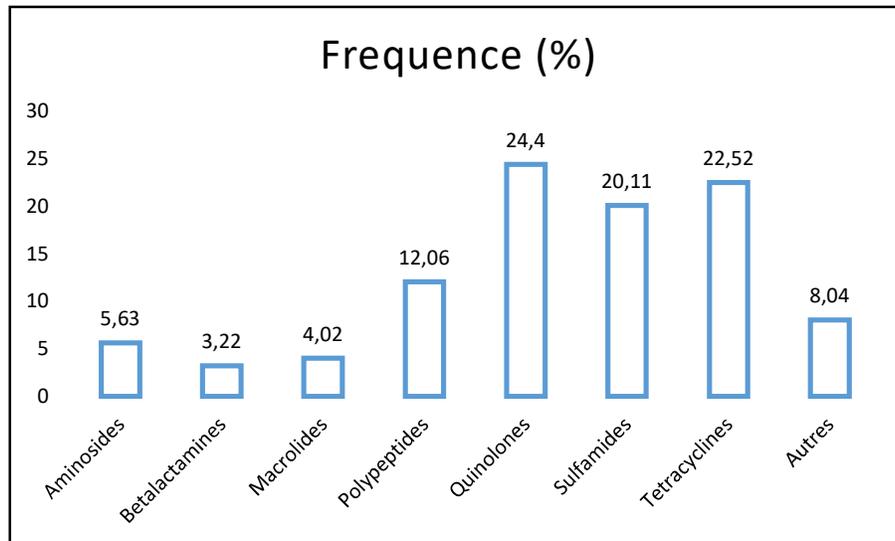


Figure 3. Répartition des traitements antimicrobiens selon leurs classes.

La quantité totale d'antibiotiques (principe actif) administrée dans cette enquête était de 92,8 kg de tous les ingrédients actifs pour 580 415 kg d'équivalent de poulets de chair à l'âge d'abattage. En moyenne, 160 mg de principe actif ont été administrés par kg de viande de poulet produite.

La dose journalière prescrite (PDD) a été calculée pour les différentes molécules antimicrobiennes identifiées (**Tableau 9**). Pour l'enrofloxacin, l'oxytétracycline, l'association sulfamide + triméthoprime, la colistine, la doxycycline, la fluméquine, la tylosine et l'amoxicilline, les PDD (IC 95 %) étaient les suivants : enrofloxacin, 27,6 mg/kg/j (21,7 - 33,5) ; oxytétracycline, 39,5 mg/kg/j (28,7 - 50,4) ; l'association sulfamide + triméthoprime, 48,3 mg/kg/jour (33,7 - 62,7) ; colistine, 416×10^3 UI/kg/j (204×10^3 UI - 627×10^3 UI) ; doxycycline, 48,3 mg/kg/j (34,5 - 62) ; fluméquine, 29,8 mg/kg/j (18,7 - 40,8) ; tylosine, 59,5 mg/kg/j (39,9 - 79,2) et amoxicilline, 36,7 mg/kg/j (19,6 - 53,9). Aucune signification ($p > 0,05$) n'a été trouvée par une régression linéaire effectuée entre la PDD et la durée du traitement.

Le nDDkg et nCDkg ont été rapportés à la masse totale des poulets abattus. Le nDDkg était de 10,5, tandis que le nCDkg était de 2,66. Le nDDkg et le nCDkg pour chaque molécule sont présentés sur la **Figure 4**. Il a été noté que les poulets sont plus exposés à la colistine, à la doxycycline, à l'oxytétracycline et à l'enrofloxacin.

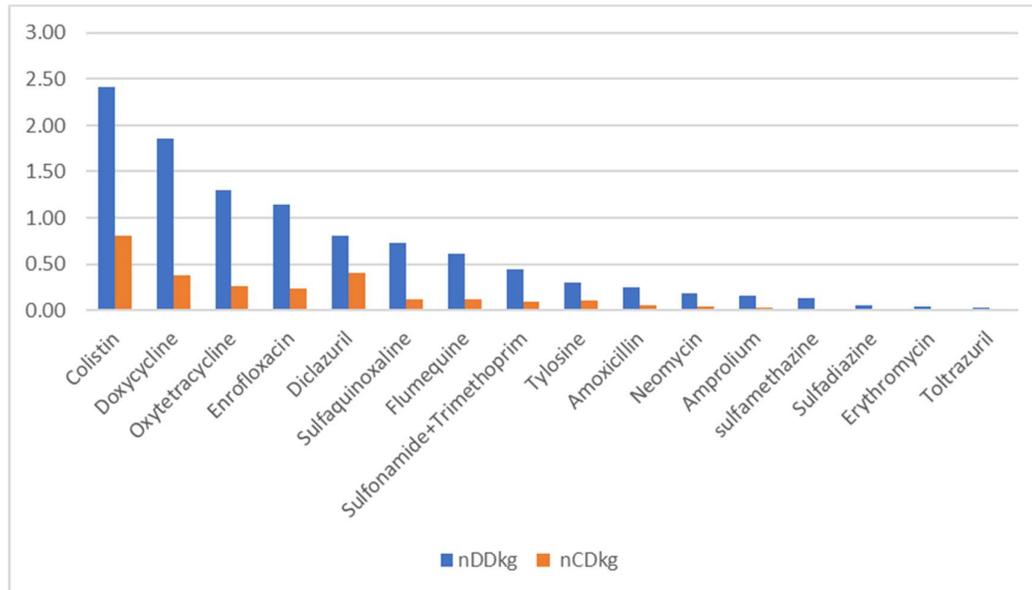


Figure 4. nCDkg et nDDkg rapportée à la masse totale des poulet abattus pour chaque molécule antimicrobienne.

Plusieurs sources d'information ont été suggérées par le Manuel du Code sanitaire pour les animaux terrestres (2019) concernant l'utilisation des antimicrobiens en aviculture (OIE, 2019). Pour mieux comprendre la relation entre l'utilisation des antibiotiques et le développement de la résistance aux antimicrobiens, certaines informations doivent être disponibles telles que les raisons de leur utilisation, le nombre de prescriptions, ainsi que la dose et la durée de chaque traitement (Gyssens, 2001). En effet, en Algérie, il n'existe pas de système de suivi de l'utilisation des antibiotiques dans l'élevage des poulets de chair.

Les données ont été recueillies par le biais d'une enquête de type face à face. Lors de la première visite, les vétérinaires ont été sensibilisés sur le sujet de l'étude. Ils ont sélectionné uniquement les bandes avec des informations complètes sur l'utilisation des antibiotiques, car plusieurs bandes d'élevages n'ont pas une fiche d'utilisation de médicament complète. Ensuite, une seconde visite a été organisée pour une investigation plus pointue. La validation des données n'a pas été possible car elle nécessite une vérification indépendante avec d'autres dossiers de prescription, ce qui est impossible à la présente étude. En effet, les vétérinaires algériens ne sont pas obligés d'enregistrer leurs prescriptions auprès des autorités vétérinaires. Ainsi, les vétérinaires sont considérés comme le moyen le plus fiable d'obtenir des informations précises sur le type de prescription, la posologie, la durée du traitement (jour), l'âge des poulets au moment du traitement et la quantité du principe actif administré, comme le montrent Chauvin et al. (2002) et OIE (2019).

Les résultats de cette enquête ont montré que des antimicrobiens sont administrés au poulet de chair. En effet, 100 % des bandes étudiées ont reçu des traitements antibiotiques pendant au moins 5 jours pendant la période d'élevage. Les raisons suggérées de cette consommation régulière étaient diverses : mauvaises conditions d'élevage, mauvaises pratiques d'élevage, mauvaise qualité des poussins d'un jour, mauvaise qualité de l'alimentation animale, pratiques vétérinaires et absence de contrôle par les autorités chargées de la sécurité des productions animales (Rahmatallah et al., 2018).

La structure de la filière avicole en Algérie rend difficile aux petits éleveurs d'acquérir des bâtiments avicoles maîtrisés. Les éleveurs investissent peu dans leurs outils de production en raison du coût élevé de tels investissements. De plus, les programmes publics de développement de la filière avicole ne concernent que l'amélioration des bâtiments (Mahmoudi et al., 2015 ; Kaci et Kheffache, 2016). Par conséquent, les élevages de poulets de chair sont continuellement sous l'influence des variations saisonnières associées à des mesures de biosécurité insuffisantes ou totalement absentes. Cette situation conduit fréquemment à l'utilisation d'agents antimicrobiens pour résoudre des problèmes liés essentiellement à la conduite de l'élevage. Un autre facteur important en Algérie est la propagation de certains agents pathogènes viraux tels que les virus Newcastle, Gumboro et de la bronchite infectieuse (Berghiche et al., 2018).

Les agents pathogènes viraux entraînent davantage d'infections secondaires par *Escherichia coli*, ce qui augmentera encore l'utilisation de traitements antimicrobiens (Nolan et al., 2017). La mauvaise qualité des poussins d'un jour peut être considérée comme le facteur principal de l'utilisation d'antimicrobiens chez les poulets de chair au cours de la première semaine d'âge. La forte prévalence des infections dues à des bactéries du genre *Salmonella* et *Mycoplasma* et à *Escherichia coli* (**Tableau 8**) au cours de la première semaine d'élevage, conduit à un recours systématique aux antimicrobiens. Cela pourrait expliquer pourquoi 23,7 % (72/304) des traitements ont été administrés au cours de la première semaine d'âge. Ces résultats sont en accord avec une étude similaire accomplie au Maroc (Rahmatallah et al., 2018), où 41,0 % des traitements ont été administrés au cours de la première semaine d'âge. En France, un tiers des traitements recensés en production de poulets de chair ont été administrés durant les 5 premiers jours d'élevage (Chauvin, 2009).

Les vétérinaires peuvent également être reconnus comme des contributeurs potentiels à cette consommation d'antimicrobiens. Plusieurs surdosages ont été observés (**Tableau 9**). En effet, la colistine est préconisée à la posologie de 75×10^3 UI/kg/jour (3,66 mg/kg/jour), la doxycycline à la posologie de 20 mg/kg/jour, l'enrofloxacin à la posologie de 10 mg/kg/jour, la fluméquine à la dose de 9-12 mg/kg/jour, l'amoxicilline à la dose de 20 mg/kg/jour et la tylosine à la dose de 75-100 mg/kg/jour (Bensemmane et al., 1995 ; Fontaine et Cadore, 1995 ; MADR/DSV, 2004 ; ANSES, 2020b). Cela pourrait suggérer que les prescripteurs contribuent à la surutilisation des antimicrobiens. Les vétérinaires doivent appliquer de bonnes pratiques de prescription d'antimicrobiens en insistant sur la nécessité d'un diagnostic précis, d'un choix approprié d'antimicrobiens, de la meilleure dose prescrite et d'un test de laboratoire approprié indiquant que la maladie bactérienne a été confirmée ou peut raisonnablement être suspectée d'être la cause des signes cliniques de la maladie (Passantino, 2007). De plus, les éleveurs doivent être informés que les antimicrobiens sont utilisés en cas de nécessité absolue et doivent s'abstenir de recourir à des traitements prophylactiques excessifs. La formation des vétérinaires et des éleveurs à l'utilisation des antimicrobiens figurait parmi les actions clés développées par le groupe consultatif de l'OMS (WHO-AGISAR), l'EMA et l'EFSA (Aidara-Kane, 2012 ; Murphy et al., 2017).

L'enquête a révélé que la prescription des traitements était beaucoup plus métaphylactique (3/4) que prophylactique (1/4), avec une concentration des traitements prophylactiques durant la première semaine de vie et durant la troisième et quatrième semaine. Cela signifie que l'élevage de poulets de chair en Algérie est soumis à de nombreux défis liés aux pathologies. Les vétérinaires ont expliqué l'utilisation des traitements prophylactiques par le phénomène de la mortalité précoce causée par l'infection à *Salmonella* et à *Escherichia coli*, la forte prévalence des maladies respiratoires (Rahmatallah et al., 2018) et l'exposition à des coccidies durant la troisième et la quatrième semaine d'âge. Pour les traitements métaphylactiques, les raisons principales étaient le contrôle des MRC (45 traitements) souvent compliqués de colibacillose (58 cas), les infections à *Salmonella* (20 traitements), la coccidiose (60 traitements) et d'autres maladies non précisées (telles que l'arthrite avec 45 cas) et la mortalité (9 cas).

Le printemps est la saison où le nombre de traitements était le plus élevé. Il était clair que la majorité des bandes d'élevage de poulets de chair étaient élevées dans des

poulaillers sans système de contrôle climatique. Le printemps est la saison où le nombre des petits éleveurs augmente et par conséquent l'utilisation d'antimicrobiens augmente à son tour.

Concernant les fréquences des traitements antibiotiques, nos résultats ont montré que les antibiotiques les plus utilisés étaient l'enrofloxacin (19,6 % des traitements), l'oxytétracycline (14,5 %), la colistine (12,1 %), l'association sulfamide + triméthoprime (8,80 %), et la doxycycline (8 %). Nos résultats sont similaires à ceux trouvés au Maroc sauf que la colistine est la plus utilisée suivie de l'enrofloxacin (Rahmatallah et al., 2018). En France, les familles de polypeptides, tétracycline et pénicilline occupaient les premières places (Anses, 2020a). En revanche, il est important de noter que l'exposition aux fluoroquinolones est en nette diminution : depuis 2017 on observe une diminution de l'exposition de - 30 % (Anses, 2020a). En Chine, l'amoxicilline est l'antibiotique le plus utilisé (76,5 %) suivi de la norfloxacin, de l'ofloxacin, de la ceftriaxone et de l'oxytétracycline (Xu et al., 2020). Au Vietnam, les sulfamides, les Bétalactamines, les tétracyclines, les aminoglycosides, les ionophores ainsi que la colistine sont couramment utilisés chez les volailles (Kim et al., 2013). De fréquence plus faible (4 % des fermes surveillées), la pénicilline était l'antimicrobien le plus utilisé via l'eau potable au Canada, suivi de la pénicilline-streptomycine et de la Sulfaquinoxaline (Agunos et al., 2017). Les principales raisons de ces différences sont les suivantes : i) les vétérinaires de certains pays ont recommandé l'administration d'antimicrobiens via les aliments (Agunos et al., 2017), par contre cette pratique était interdite (Murphy et al., 2017), ii) la méthode de collecte de données était différente d'une étude à l'autre (fermes, prescripteurs, sociétés de distribution), iii) l'aspect réglementaire et politique de certains pays qui ont développé des stratégies pour réduire la consommation d'antibiotiques comme la France pour le plan Ecoantibio (Anses, 2020a).

Nous avons trouvé que la consommation des différents antimicrobiens par rapport au poids total était de 160 mg/kg. Cette valeur est inférieure à celle trouvée au Pakistan (251 mg/kg) (Mohsin et al., 2019), mais elle est supérieure à celle observée au Maroc avec 63,4 mg/kg (Rahmatallah et al., 2018), et en France avec 38,9 mg/kg (Anses, 2020a). Il convient de noter que la comparaison avec ces résultats est limitée en raison des différences dans la collecte des données et la méthodologie adoptées. Dans notre étude, les données ont été obtenues auprès des prescripteurs et ne concernaient que les

antimicrobiens utilisés en métaphylaxie ou en prophylaxie chez les poulets de chair et non les promoteurs de croissance et les antimicrobiens inclus dans l'alimentation des volailles. La moyenne mondiale actuelle était d'environ 50 mg/kg. Cette concentration a été proposée comme cible potentielle pour les réglementations mondiales sur l'utilisation des antimicrobiens dans le bétail (O'Neill, 2016).

Au sujet du nDDkg et du nCDkg, qui sont des indicateurs d'exposition utilisés en France depuis 1999 (Werner et al., 2018) pour quantifier la masse de viande exposée aux antibiotiques, nous avons constaté que ces valeurs dépassaient largement celles rapportées en France de 0,57 et 0,11 respectivement (ITAVI, 2019). Cette différence peut s'expliquer par le dosage excessif d'antimicrobiens tels que discutés pour le PDD et par une exposition répétée plusieurs fois au cours de la période d'élevage du poulet, en plus de l'absence de systèmes de contrôle de l'utilisation des antimicrobiens et du manque d'administration de substituts aux antimicrobiens tels que les probiotiques.

Tableau 9 : Fréquence, quantité, durée du traitement, nombre de poulets traités et PDD de certains antimicrobiens administrés.

Principe Actif	N Obs	%	Quantité de principe actif				Nombre d'oiseaux traités	Durée du traitement				La dose journalière prescrite (PDD)		
			Moyenne	Somme	Borne inf. de l'IC à 95%	Borne sup. de l'IC à 95%		Moyenne	Somme	Borne inf. de l'IC à 95%	Borne sup. de l'IC à 95%	Moyenne	Borne inf. de l'IC à 95%	Borne sup. de l'IC à 95%
Amoxicilline	12	3,2	0,23	2,80	0,10	0,37	49418	4,50	54	3,99	5,01	36,73	19,56	53,91
Amprolium	8	2,1	0,39	3,08	0,06	0,71	33287	3,38	27	2,61	4,14	28,13	12,75	43,50
Colistine	45	12,1	0,11	5,14	0,05	0,17	154009	3,22	145	2,96	3,49	20,28	9,97	30,59
Diclazuril	18	4,8	0,01	0,24	0,01	0,02	90745	2,00	36	//	//	2,43	0,79	4,07
Doxycycline	30	8,0	0,72	21,57	0,45	0,98	103857	4,10	123	3,64	4,56	48,25	34,50	61,99
Enrofloxacin	73	19,6	0,09	6,67	0,06	0,12	237236	4,05	296	3,81	4,30	27,58	21,68	33,49
Erythromycine	3	0,8	0,15	0,45	- 0,39	0,69	10245	2,33	7	0,90	3,77	21,23	-33,94	76,40
Fluméquine	18	4,8	0,24	4,27	0,17	0,30	39691	3,78	68	3,31	4,25	29,75	18,67	40,83
Néomycine	21	5,6	0,10	2,07	0,07	0,13	106013	2,81	59	2,19	3,43	9,76	4,41	15,10
Oxytétracycline	54	14,5	0,28	15,07	0,21	0,35	166509	3,24	175	2,89	3,59	39,51	28,65	50,36
Sulfadiazine	13	3,5	0,12	1,56	0,08	0,16	37103	3,69	48	2,98	4,41	8,09	6,59	9,59
Sulfamide Triméthoprim	33	8,8	0,35	11,69	0,28	0,43	83873	3,09	102	2,74	3,44	48,23	33,75	62,71
Sulfaquinoxaline	16	4,3	0,22	3,57	0,14	0,31	47132	3,50	56	2,88	4,12	17,05	14,42	19,67
Toltrazuril	4	1,1	0,02	0,09	- 0,01	0,06	17272	2,00	8	//	//	2,24	-1,46	5,94
Tylosine	12	3,2	1,08	12,98	0,55	1,61	49014	3,33	40	2,84	3,83	59,54	39,93	79,15
Sulfaméthazine	13	3,5	0,12	1,56	0,08	0,16	37103	3,69	48	2,98	4,41	8,09	6,59	9,59

2. Enquête descriptive des élevages visités

Cette partie expose les résultats de l'enquête descriptive auprès les éleveurs sur les pratiques d'élevage, l'éleveur, le bâtiment d'élevage, la biosécurité, la gestion sanitaire du bâtiment et les performances zootechniques. Les tableaux de fréquence relatifs aux paramètres étudiés sont attachés en Annexe 04.

2.1.L'élevage

Cette étude a intéressé 30 éleveurs (dont un bâtiment par éleveur) de poulets de chair répartis sur le territoire de la wilaya d'Ain Defla. Ces bâtiments regroupent au total 158700 poulets de chair avec une moyenne de charge de 5290 ± 3350 oiseaux par bâtiment, dont 1600 sujets au minimum et 12000 sujets au maximum. La souche de poulets de chair la plus représentée est Cobb 500 (80 %), tandis que la souche Acres Arbor ne représente que 20 %. L'âge moyen à l'abattage est de $48,53 \pm 3,97$ jours. La répartition des périodes d'abattage (mois) des différents bâtiments étudiés est représentée dans le **Tableau 10**.

Tableau 10: période d'abattage (mois) des différents élevages étudiés.

Mois de vente	Effectifs	Pourcentage
Juillet	1	3,3
Aout	9	30,0
Sept	8	26,7
Octobre	6	20,0
Novembre	3	10,0
Décembre	3	10,0
Total	30	100,0

2.2.Les éleveurs et personnel intervenants

Le nombre des intervenants dans le bâtiment d'élevage du poulet de chair est en moyenne de $1,47 \pm 0,57$ personnes avec un âge moyen de $36,24 \pm 6,61$ ans. Ainsi, leur expérience professionnelle moyenne ne dépasse pas $6,72 \pm 3,32$ ans. Les compétences techniques en matière d'élevage avicole sont pauvres. En effet, 34,5 % des éleveurs sont sans formation tandis que 65,5 % ont reçu une formation banale à partir d'autres éleveurs plus anciens en pratique d'élevage. Par ailleurs, une fraction de 75 % de ces éleveurs ont un niveau d'éducation moyenne ou lycéenne et cet emploi représente le seul revenu disponible pour 56,7 % des éleveurs.

2.3.Le bâtiment

Les bâtiments objets de cette étude sont la propriété des éleveurs dans 66,7 % des locaux dont la plupart ont une capacité d'accueil de 3000 à 10000 sujets (50 %) et seulement 13,3 % dépasse les 10000 sujets en capacité. La totalité de ces bâtiments ne dispose ni de sols bétonnés ni d'aire bétonnée devant leur entrée. Ils sont de type obscur (56,7 %) et semi-obscur (43,3 %). Les bâtiments âgés (plus de 10 ans) représentent 36,7 % des bâtiments étudiés tandis que les plus récents sont estimés à 63,3 %. La fidélité à l'espèce élevée par bâtiment est respectée dans 73,3 % des bâtiments et la présence d'espèces différentes aux mêmes sites d'élevage représentant 28 % des élevages.

La distribution de l'aliment de type granulé (100 %) est manuelle dans 96,7 % des bâtiments, tandis qu'un seul bâtiment représente une distribution automatique. La ventilation est dynamique dans 63,3 % des bâtiments avec présence d'un équipement de refroidissement (Pad-colling et brumisateur) dans 70 % des élevages. L'éclairage est de type permanent sans programme lumineux dans tous les bâtiments objets de l'étude et l'approvisionnement en eau est effectué par réseau privé en 56,7 % des bâtiments. La litière utilisée est de la paille broyée dans 80 % des bâtiments.

2.4.Biosécurité

Les bâtiments inclus dans l'échantillon ont un seul accès. Les mesures d'hygiène du personnel (changement des vêtements, pédiluves et lavage des mains) sont respectées dans 26,7 % des élevages et l'application de la double désinfection n'est effectuée que dans 43,3 % des bâtiments. Les désinfectants utilisés sont représentés surtout par la chaux, le crésyl et l'eau de javel dans la plupart des bâtiments. Quelques substances désinfectantes sont aussi utilisées telles que VIRKON S®, Biocid-30® et TH5®.

L'autopsie des sujets morts est pratiquée dans 96,7 % en cas de troubles dans les bâtiments des poulets de chair tandis que l'autopsie des poussins d'un jour d'âge n'est jamais pratiquée dans 26,7 % des bâtiments. Les animaux sauvages (les rats et les oiseaux) sont bien contrôlés dans 76,7 % des bâtiments et les cadavres d'animaux morts sont ramassés au moins une fois par jour. Néanmoins, ils sont jetés dans la nature sans aucune autre mesure sanitaire. Les déjections issues du nettoyage des bâtiments sont jetées dans la nature dans 86,7 % des élevages.

2.5. Gestion sanitaire de l'élevage

L'âge des vétérinaires ayant traité les élevages de poulets de chair dans la wilaya d'Ain Defla est en moyenne de $37,47 \pm 5,14$ ans avec une expérience professionnelle moyenne de $11,59 \pm 3,86$ ans. Ils exercent le métier de praticien vétérinaire en suivant et traitent les maladies touchant plusieurs espèces. Les décisions de traitement sont prises par les vétérinaires et/ou les éleveurs après autopsie (66,7 %), après symptômes (20 %) et après antibiogramme (10 %). Il y en a un seul élevage (3,3 %) dans lequel l'administration des antibiotiques est systématique en suivant un calendrier établi par son vétérinaire traitant avant même la réception des poussins.

L'administration des antibiotiques est appliquée dans le système d'abreuvement normal dans tous les bâtiments inclus dans cette étude. L'eau d'abreuvement n'est jamais analysée et la chloration de l'eau est appliquée à 26,7 % des élevages. La conscience des éleveurs des risques d'antibiothérapie et la présence du délai d'attente concernent 90 % et 93,3 % des éleveurs respectivement. 90 % des éleveurs étaient conscients des risques de l'antibiothérapie et 93 % savaient qu'un délai d'attente était à respecter après antibiothérapie. La majorité des éleveurs (83,3 %) contactent le vétérinaire en cas d'échec des traitements antibiotiques. Néanmoins, le respect de la dose et la durée des traitements indiqués s'est rapporté chez 56,7 % des éleveurs. Tous les élevages ont reçu un protocole vaccinal qui regroupe la maladie de la Bronchite Infectieuse, la maladie de Gumboro et la maladie de Newcastle

2.6. Les performances zootechniques

La densité moyenne en fin de production est de $8,08 \pm 1,28$ sujet/m² et le taux de mortalité moyenne est de $8 \pm 4,6$ %. L'âge d'abattage moyen est de $48,53 \pm 3,97$ jours et le poids vif moyen à l'abattage est de $2,85 \pm 0,36$ kg.

3. Antibiorésistance

3.1. Isolement d'*Escherichia coli*

Les résultats d'identification des isolats sur galeries API 20 E sont présentés dans le **Tableau 11**. On note que tous les isolats ont un indice de typicité de plus de 0,7 avec une excellente identification pour la majorité des isolats. Il faut noter que la coloration de Gram et le test oxydase effectué pour l'ensemble des isolats indique qu'il s'agit bien de bactéries gram négatives à oxydase négative.

Tableau 11. Résultat de l'identification des isolats via le système Api 20 E.

N° d'isolat	Indice de Typicité	Niveau d'identification	Espèce
Q1	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q2	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q3	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q4	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q5	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q6	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q7	0,91	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q8	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q9	1,00	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q10	0,84	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q11	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q12	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q13	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q14	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q15	1,00	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q16	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q17	0,93	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q18	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q19	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q20	0,93	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q21	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q22	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q23	0,93	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q24	0,93	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q25	0,93	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q26	1,00	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q27	0,73	TB. Ident.	<i>Escherichia coli</i>
Q28	0,95	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q29	0,93	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>
Q30	0,88	Excellent ID	<i>Escherichia coli</i>

Sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques

La sensibilité des isolats d'*Escherichia coli* a été étudiée par la méthode de diffusion sur gélose. Les résultats ont montré que la résistance à l'oxytétracycline et la doxycycline est ressortie chez la totalité des isolats (la prévalence des isolats résistants égale à 100 %). La prévalence de la résistance à la fluméquine (Ac. Nalidixique) était de 90 %, celle de la ticarcilline (70 %), de l'ampicilline (63,3 %), de l'amoxicilline (60 %), de l'ofloxacine (50 %), de la triméthoprine (48,3 %), de la colistine (46,7 %), de la

ciprofloxacine (43,3 %), du kanamycine (36,7 %), de sulfaméthoxazole + triméthoprim (36,7 %), de la céfalotine (36,7 %), de l'amoxicilline + Ac. clavulanique (6,7 %), du chloramphénicol (6,7 %) et du nitrofurantoïne (6,7 %) (**Tableau 12**). La multirésistance (résistance à plus de 2 antibiotiques) constitue un réel problème chez *Escherichia coli*. Une prévalence de 80 % des isolats d'*E. coli* a été enregistrée résistante à au moins trois antibiotiques du panel qui sont testés. En plus, 66,7 % des isolats sont résistants à au moins 4 antibiotiques et 53,3 % sont résistants à au moins 5 antibiotiques. On a un isolat où la résistance touche 8 antibiotiques du panel d'antibiotiques testés (**Tableau 13**).

Tableau 12. Nombre et prévalence des isolats résistantes par principe antibiotique.

Antibiotique	Nombre d'isolats résistante (%)n=30
Gentamicine	0 (0,0)
Kanamycine	11(36,7)
Sulfaméthoxazole + triméthoprim	11(36,7)
Amoxicilline + Ac. Clavulanique	2 (6,7)
Amoxicilline	18 (60,0)
Ampicilline	19 (63,3)
Céfalotine	11 (36,7)
Ticarcilline	21 (70,0)
Triméthoprim.	14 (48,3)
Colistine	14 (46,7)
Tétracycline	30 (100,0)
Doxycycline	30 (100,0)
Nitrofurantoïne	1 (3,3)
Ofloxacin	15 (50,0)
Ciprofloxacine	13 (43,3)
Chloramphénicol	2 (6,7)
Acide nalidixique	27 (90,0)

Tableau 13. Isolats d'*Escherichia coli* multirésistante aux antibiotiques.

Nombre d'antibiotiques	Nombre d'isolats n=30	Prévalence des isolats résistantes	Pourcentage cumulé
1	0	-	-
2	6	20,00	20,0
3	4	13,33	33,3
4	4	13,33	46,7
5	10	33,33	80,0
6	4	13,33	93,3
7	1	3,33	96,7
8	1	3,33	100,0

L'indice ARi a été calculé pour l'ensemble des isolats. Le taux de résistance varie de 17,6 % (3 antibiotiques) à 82,4 % (14 antibiotiques). Plus de 17 isolats (56,7 %) sont résistants à plus de 50 % des antibiotiques étudiés.

Au total, 21 profils ou phénotypes de résistance aux antibiotiques ont été obtenus. Le plus dominant est une combinaison de tétracycline et Ac. Nalidixique avec 5 isolats représentant 16,7 % des isolats testés (**Tableau 14**).

Nos résultats concordent avec les résultats obtenus par différents auteurs à travers le monde, notamment Blanco et al. (1997), Diarrassouba et al. (2007), Hanon et al. (2015), Halfaoui et al. (2017), Zhang et al. (2017), Eltai et al. (2018), Liu et al. (2020), Ohene Larbi et al. (2021).

Les principaux constats étaient : 1) les isolats de *E. coli* présentant un pourcentage élevé de multirésistance aux antibiotiques ; 2) ces isolats d'*E. coli* ont montré un taux élevé de résistance à plusieurs antibiotiques dites anciens, y compris l'ampicilline, la tétracycline et la fluméquine ; 3) les isolats d'*E. coli* avaient des profils de résistance différents.

Tableau 14. Profils de résistance aux antibiotiques chez les isolats d'*Escherichia coli*.

Profil de résistance aux antibiotiques	Nombre d'isolats (%)
AMP ;KF ;CS ;TE ;CIP ; NA	2 (6,66)
TE ; NA	5 (16,66)
CS ;TE ; NA	2 (6,66)
AMP ;CS ;TE ;CIP ; NA	2 (6,66)
AMP ;TE ;CIP ; NA	2 (6,66)
SXT ; AMP; TE; NA	2 (6,66)
SXT ; KF; TE; CIP; NA	1 (3,33)
SXT ; AUG; AMP; KF; CS; TE; CIP; NA	1 (3,33)
SXT ; AMP; KF; TE; NA	1 (3,33)
SXT ; AMP; KF; TE; CIP; NA	1 (3,33)
SXT ; AMP; KF; CS; TE; CIP; NA	1 (3,33)
SXT ; AMP; CS; TE; NA	1 (3,33)
SXT ; AMP; KF; TE; NA	1 (3,33)
SXT ; AMP; KF; CS; TE	1 (3,33)
SXT ; CS; TE	1 (3,33)
AMP ;TE; CIP; C; NA	1 (3,33)
AMP ; CS; TE; C; NA	1 (3,33)
AMP ; KF; TE; CIP; NA	1 (3,33)
TE ; CIP; NA	1 (3,33)
CS ; TE	1 (3,33)
AUG ; AMP; KF; CS; TE; NA	1 (3,33)

Ainsi, Blanco et al. (1997) ont constaté des fréquences élevées de résistance aux antibiotiques des isolats d'*E. coli* provenant des fermes de poulets de chair d'Espagne. La résistance à la tétracycline était de 94 %, aux nouvelles quinolones de 13 % à 24 %, à l'Ac. Nalidixique de 44 % est au sulfamide + triméthoprime de 67 %. Diarrassouba et al. (2007) ont signalé une fréquence élevée de multirésistance aux antibiotiques (70.3 % des isolats

d'*E. coli* étaient résistants à au moins 9 antibiotiques) chez *E. coli* isolé d'élevage de poulets de chair situé au Canada. La résistance impliquait aussi les tétracyclines (75,8 %) et l'amoxicilline (74 %). Hanon et al. (2015) ont constaté en Belgique un pourcentage de résistance aux antibiotiques testés de l'ordre de 93,4 % chez *E. coli* isolés de ferme de poulet de chair. De très hauts niveaux de multirésistance aux antibiotiques intéresse plus de 60 % des isolats étudiés. En Algérie, l'antibiorésistance est rapportée chez tous les isolats étudiés (Halfaoui et al., 2017). Des niveaux de résistance très élevés ont été enregistrés pour l'oxytétracycline (94,12 %), la fluméquine (95,5 %), l'association sulfaméthoxazole – triméthoprim (88,89 %), l'enrofloxacin (86,27 %) et l'ampicilline (83,01 %). En plus, les auteurs ont obtenu 48 profils de résistance différents. En Chine, 89,20 % des isolats d'*E. coli* provenant de poulets de chair ont montré une multirésistance aux antibiotiques et des profils de résistance différents selon la province d'origine. Par antibiotiques, 86,04 % des isolats d'*E. coli* étaient résistants à l'ampicilline, 89,48 % à la tétracycline et 86,42 % au sulfisoxazole (Zhang et al., 2017). Liu et al. (2020) ont constaté à que la multirésistance aux antibiotiques atteignait 91,07 % et que l'ampicilline est le taux le plus élevé de fréquence de résistance (92,86 %) et la céfoxitine le pourcentage plus faible (10,12 %). Au Qatar, 90 % des isolats ont été résistants à au moins un seul antibiotique parmi les antibiotiques étudiés (Eltai et al., 2018). La fréquence de résistance des isolats d'*E. coli* aux antibiotiques est élevée envers l'ampicilline (72,2 %), suivie de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (63,3 %), et de la ciprofloxacine (40 %). Plusieurs phénotypes de résistance aux antibiotiques ont été obtenus, confirmant le caractère de multirésistance d'*E. coli* chez le poulet de chair. Au Ghana, Ohene Larbi et al. (2021) ont signalé que les isolats d'*E. coli* chez le poulet de chair étaient très résistants aux sulfamides et à la tétracycline (95,7% chacun), avec une résistance modérée à l'acide nalidixique (61,7 %) et la ciprofloxacine (23,4 %). La multirésistance aux antibiotiques était caractéristique de 95,8 % (n = 46) des isolats d'*E. coli* chez le poulet de chair et les profils de résistance était nombreux et diversifiés.

Le taux élevé de résistance à la tétracycline peut être dû à une surutilisation des molécules de cette classe, soit à titre prophylactique, soit à titre thérapeutique durant la période d'élevage ou peut-être dû à l'utilisation abondante et pendant longtemps de ces molécules (Zhang et al., 2017). Il convient de noter que la prévalence de l'utilisation des tétracyclines était de 16,8% et le nombre d'ADD était de 1,98 pour la doxycycline et de 0,284 pour l'oxytétracycline. Dans 87,5 % des cas, les tétracyclines (Doxycycline) sont

administrées durant les pathologies respiratoires rebelles, qui persistent et ou réapparaissent après 4 à 5 semaines de la période d'élevage. L'existence d'aliments médicamenteux à base de tétracycline comme facteur de croissance sur le marché algérien a été interdite. Pendant plusieurs années, les effets plus au moins positifs du bannissement des facteurs de croissance sur la résistance aux antibiotiques ont été étudiés, il y a certes une réduction d'utilisation totale d'antibiotiques, mais en même temps, l'utilisation de médicaments thérapeutiques a augmenté et la résistance des principales bactéries n'a pas diminué (Diarrassouba et al., 2007 ; Jensen et Hayes, 2014). La résistance bactérienne au tétracycline est de nature plasmidique, avec la présence de différents déterminants génétiques conduisant à l'acquisition permanente de gènes de résistance par conjugaison ou transformation (Miles et al., 2006). Bien que la doxycycline ait été récemment introduite sur le marché algérien, ces taux de résistance dépassent ceux des antibiotiques dits anciens. De plus, Bartlett et al. (1975) et Eliopoulos et al. (2003) ont indiqué que les gènes utilisés pour coder la résistance à la tétracycline sont les mêmes utilisés avec la doxycycline (*tet* gènes).

Pour les quinolones, le taux de résistance est de 90 % pour la fluméquine (quinolones de 1-ère génération) de 50 % et 43 % pour l'ofloxacine et la ciprofloxacine (quinolones de 2-ème génération). Ceci peut s'expliquer par l'usage excessif de ces antibiotiques puisque la quinolone la plus utilisée est l'enrofloxacin avec une ADD correspond à 0.542 et une fréquence d'utilisation de 20,8 % de l'ensemble des antibiotiques administrés. L'enrofloxacin est souvent administrée durant les pathologies respiratoires associées ou non à une mortalité (75 %). *E. coli* semble être le germe le plus incriminé (71 %). La résistance aux quinolones et aux fluoroquinolones présentées pourrait être attribuée à la présence de multiples mutations dans la cible des quinolones des isolats (DNA gyrase et topoisomérase IV) (Ohene Larbi et al., 2021). Il en résulte généralement des altérations des enzymes cibles (ADN gyrase et topoisomérase IV) et des modifications de perméabilité membranaire de l'antibiotique. Les mutations sont d'abord sélectionnées dans la cible la plus sensible : l'ADN gyrase, chez les bactéries gram-négatives où la topoisomérase IV, chez les bactéries gram-positives. Des mutations supplémentaires dans d'autres cibles et gènes sensibles, contrôlant la biodisponibilité des antibiotiques, renforce encore la résistance. Les isolats les plus résistants présentant des mutations dans plusieurs gènes. La résistance aux quinolones peut également être médiée par des plasmides qui produisent la protéine Qnr, qui protège les cibles des quinolones de l'inhibition. Les gènes

qnr codent pour les protéines à répétition pentapeptidiques (pentapeptide repeat protein), qui se lient à la topoisomérase IV et à l'ADN gyrase et les protègent de l'action létale des quinolones. Les pentapeptide repeat protein interagissent avec les complexes topoisomérase-quinolone après la liaison de l'antibiotique et favorisent la libération de la quinolone. Cela préserve la topoisomérase, lui permettant de compléter son activité normale et de se relier à l'ADN (Vetting et al., 2011, Pham et al., 2019).

La résistance aux Bétalactamines sous classe des aminopenicillines représentés par l'amoxicilline et l'ampicilline est de 60 % 63,3 % respectivement. Cette fréquence de résistance plus ou moins élevée semble être due à l'usage à grande échelle de ces molécules depuis leur apparition dans les années soixante et à l'utilisation de l'antibiotique pendant la période d'élevage de l'étude. La fréquence d'utilisation de cette classe est de 9,6 % dont le nombre d'ADD/MC est de 0,536. Elles sont administrées durant les épisodes de mortalité (50 %) qui sont dus à la colibacillose dans 91,7 % des cas. La résistance à la classe des céphalosporines de 1ère génération représentée par la céfalotine est de 36,7 %. Tandis que celle de la ticarcilline est de 70 %. L'association Amoxicilline + Ac. Clavulanique représente le faible taux de résistance enregistré dans cette famille.

Les antibiotiques β -lactamines agissent comme des substrats'' suicides'' des transpeptidases responsables de la dernière étape de la synthèse des peptidoglycanes dans la paroi cellulaire bactérienne (Edoo et al., 2017). Ils atteignent leurs sites d'action au niveau de l'espace périplasmique en traversant les porines spécialement OmpF et OmpC au niveau de la membrane externe. La synthèse du peptidoglycane nécessite plusieurs enzymes (des peptidases ou transpeptidases) dont plusieurs, appelées PBP (Penicillin Binding Proteins). *Escherichia coli* en possède 12 PBPs, dont cinq PBPs à poids moléculaire élevé avec trois en classe A (PBP1a, PBP1b, et PBP1c) et deux en classe B (PBP2 et PBP3) et sept PBPs à poids moléculaire faible (PBP4, PBP5, PBP6, PBP6b, PBP7, PBP4b, et AmpH). En présence d'antibiotique, ces enzymes exercent leur action sur la molécule d'antibiotique, conduisant à la formation d'un complexe indissociable enzyme – antibiotique (Van Bambeke et Pharm, 2007 ; Sauvage et al., 2008 ; Kocaoglu et Carlson, 2015). Par exemple, la PBP2 est impliquée dans un complexe protéique dynamique spécifique de l'élongation cellulaire tandis que la PBP3 contrôle la formation du septum de division cellulaire (Sauvage et al., 2008).

La résistance bactérienne aux antibiotiques Bétalactamines implique (1) La modification des porines (barrière de perméabilité) par des mutations affectant le locus

ompB qui régule les porines OmpF et OmpC chez *E.coli* (Jaffe et al., 1982), (2) l'hyper expression des pompes d'efflux assurant l'expulsion active des produits du métabolisme comme celui correspondant aux gènes marRAB chez *E.coli*, entraînent une résistance généralement à bas niveau et croisée à différentes familles d'antibiotiques comme les β -lactamines, les quinolones, le chloramphénicol et les tétracyclines (Poole, 2004), (3) la production de bêtalactamases qui inactivent les bêtalactamines en hydrolysant leur cycle β -lactame en clivant la liaison amide de l'antibiotique et engendrant la production de dérivés inactifs (acide pénicilloïque pour les pénicillines et l'acide céphalosporoïque pour les céphalosporines) (Alouache, 2012). La famille des TEM et des SHV-lactamases sont plus répandus chez *E. coli* et sont capables d'inactiver une grande variété d'antibiotiques bêtalactamines, y compris les céphalosporines de troisième génération et les monobactames (Von Baum et Marre, 2005 ; Zango et al., 2019). L'acide clavulanique est un inhibiteur des bêta-lactamases utilisés en application clinique chez l'être humain en association avec l'amoxicilline ou la ticarcilline. Il a une affinité élevée pour les β -lactamases et partage des structures similaires avec la pénicilline. Il est mal hydrolysé par les bêtalactamases et par conséquent exerce la fonction « inhibiteur du suicide » car il est piégé par ces derniers (Zango et al., 2019).

Les bêtalactamases à serine de type pénicillinase et céphalosporinase (AmpA), sont inhibées par l'acide clavulanique. Ces enzymes hydrolysent l'ampicilline, la ticarcilline et de manière moindre la céfalotine (Alouache, 2012). La résistance à l'amoxicilline, l'ampicilline et la ticarcilline varie de 60% à 70% ce qui paraît un peu élevé, et la résistance à la céfalotine est de 36,7%, alors que la résistance à l'association Amoxicilline+Ac, clavulanique est très faible (6,7%). Cela peut être dû à la production de bêtalactamases par ces isolats. Ainsi Diarrassouba et al. (2007) ont déterminé que la résistance à l'amoxicilline détectée sur des isolats d'*E. coli* est dû principalement à la présence de gène plasmidique *bla_{CMY-2}* responsable de la production de bêtalactamases (pénicillinase et céphalosporinase).

La fréquence de résistance au polypeptide est de 46,7 %, certes un pourcentage modéré, mais c'est presque la moitié des isolats sont résistantes à la colistine. La fréquence d'utilisation de la colistine est très élevée par rapport aux autres antibiotiques, elle est estimée à 30,4 % et le nombre d'ADD/MC est de 4,245. Elle est surtout administrée pour le traitement des pathologies digestives (57,9 %) dont l'agent causal suspect est *E. coli*. Une utilisation fréquente avec une résistance modérée semble être due au mécanisme

d'action de la colistine chez les bactéries à Gram négatif en général et plus spécifiquement chez *Escherichia coli*. Ainsi, la colistine cible initialement le LPS dans la membrane externe d'*E. coli* par le biais d'interactions électrostatiques entre l'acide α , γ -diaminobutyrique de la colistine et les groupes phosphate chargés négativement sur la fraction lipidique 'A' du LPS. Il déplace de manière compétitive les cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) des groupes phosphate des lipides membranaires. Elle s'insère alors dans la membrane externe, affectant négativement l'intégrité de cette barrière sans pour autant être létale pour la cellule bactérienne. Après avoir déstabilisé la membrane externe, la colistine se lie aux molécules de LPS situées dans le feuillet externe de la membrane cytoplasmique en attendant leur transport vers la membrane externe. La perturbation résultante de la membrane interne est considérée comme la principale cause de la mort cellulaire (Aghapour et al., 2019 ; Janssen et van Schaik, 2021).

Les mécanismes de résistance à la colistine les plus rencontrés sont ceux qui conduisent à des modifications de la fraction lipide 'A', qui réduisent l'affinité de la colistine pour le lipide 'A' ou inhibent son insertion réussie dans la membrane externe (Janssen et van Schaik, 2021). La modification du lipide 'A' diminue ou supprime l'interaction basée sur la charge avec la colistine par le biais des modifications membranaires qui se produisent par l'ajout de la phosphoéthanolamine cationique (pEtN) ou de 4-amino-L-arabinose sur le lipide 'A', ce qui entraîne une diminution de la charge négative à la surface bactérienne. Par conséquent, l'interaction électrostatique entre la colistine polycationique et le lipopolysaccharide (LPS) est stoppée.

De nombreux gènes et opérons jouent un rôle dans la modification du LPS sont responsables du codage des enzymes qui ont un rôle direct dans la modification du LPS (Zhang et al., 2021, ; Gogry et al., 2021), tels que les gènes *pmrC* et *pmrE* et l'opéron *pmrHFIJKLM* ; les systèmes régulateurs à deux composants (TCS = Two Components System), y compris *PmrAB* et *PhoPQ*, ainsi que *crrAB*, qui régule le système *PmrAB*; le gène *mgrB*, un régulateur négatif des TCS, y compris *pmrAB* et *PhoPQ* ; gènes *mcr* à médiation plasmidique et activateur de la pompe à efflux *AcrAB* régulant le système *PhoPQ*, respectivement.

Les changements apportés à la fraction lipidique 'A' peuvent être médiés par l'acquisition de gènes de résistance à la colistine (*mcr* -1,2,3,4,5,et *mcr*-9). Ici Le LPS est modifié par l'expression de *mcr*-1 en ajoutant le cation pEtN transférase (pEtN transférase). Ces gènes *mcr* transmis par plasmide et connus depuis 2015 (en Chine) sont devenus une

préoccupation sérieuse car ils contribuent à la dissémination de la résistance à la colistine à d'autres bactéries pathogènes (Doumith et al., 2016).

Les modifications du LPS peuvent être médiées aussi par accumulation de mutations conduisant à une expression accrue de gènes chromosomiques qui interviennent dans les modifications du lipide 'A'. Il a été rapporté que ces modifications sur la surface bactérienne se produisent en raison de la surexpression des gènes du système à deux composants (TCS) à médiation chromosomique (PmrAB et PhoPQ) et de la mutation des gènes de biosynthèse du lipide 'A' qui entraînent la perte de la capacité à produire le lipide A et par conséquent la chaîne LPS. Le système PhoP/PhoQ lui-même est régulé par une protéine transmembranaire codée par MgrB. La résistance à la colistine est le plus souvent corrélée à des altérations des gènes chromosomiques (mutations) impliquant l'un ou l'autre de ces systèmes à deux composants (TCS) et/ou le gène *mgrB*. Les mutations dans le système de régulation à deux composants PmrA/B et PhoPQ semblent être l'une des principales causes de résistance à la colistine dans les isolats cliniques d'*E. coli* (Aghapour et al., 2019 ; Gogry et al., 2021). La surexpression de certaines pompes à efflux (entraînant l'expulsion de l'antibiotique de la bactérie vers le milieu extra-cellulaire) à entraîner l'augmentation de la résistance à la colistine. Il a été révélé que la résistance de la colistine a activé les pompes à efflux à d'autres antibiotiques apparentés tels que la rifampicine, la ceftriaxone et l'érythromycine (Srinivasan et Rajamohan, 2013). En revanche, leur absence chez AcrAB-mutant *E. coli* a révélé une augmentation de 8 fois de la sensibilité à la colistine. De plus, il a été observé que PhoPQ du TCS dépend de l'expression des protéines de pompe AcrAB (Parra-Lopez et al., 1993).

La résistance au sulfamide ou aux associations sulfamide – triméthoprimine est estimée à 36,7 % tandis que celle liée au triméthoprimine seul est de 46,7 %. Cette résistance modérée semble due en particulier à la fréquence d'utilisation de ces molécules (10,4 %) et au nombre d'ADD/MC de tout sulfamide (0,429). Ils sont Indiqués souvent pour traiter les troubles pathologiques affectant le système digestif dont l'agent suspect sont les coccidies (100 %) et plus principalement le genre *Eimeria*.

Les sulfamides et le triméthoprimine sont des agents antimicrobiens synthétiques qui inhibent les différentes étapes de la voie de synthèse de l'acide folique. Chacun de ces agents est bactériostatique, alors que l'association d'un sulfamide avec le triméthoprimine conduit à des actions bactéricides synergiques sur les organismes sensibles ; en tant que telle, la combinaison est appelée sulfamide « potentialisé » tel est les cas de

triméthopime/sulfaméthoxazole qui est disponible comme agent unique ou en association dans un rapport 1:5 avec le sulfaméthoxazole (Sköld et Swedberg, 2017 ; Poirel et al., 2018). Le triméthopime inhibe la réduction de la dihydrofolate en tétrahydrofolate tandis que le sulfaméthoxazole inhibe la conversion de l'acide *p*-aminobenzoïque en dihydroptéroate.

Les mécanismes de résistance acquise souvent identifiés chez *E.coli* sont principalement dus (i) à des mutations des gènes codant pour les enzymes cibles (la dihydroptéroate synthase ou la dihydrofolate réductase) ou (ii) à l'acquisition de gènes *sul* codant pour des dihydroptéorate synthétases (insensibles aux sulfamides) ou aux gènes *dfp* codant pour les dihydrofolate réductases (insensibles au triméthopime) (Van Duijkeren et al., 2018).

La résistance aux aminosides (aminoglycosides) est très variable d'une molécule à une autre. Le taux de résistance à la Kanamycine/néomycine est de 36,7 % tandis qu'aucun isolat n'est résistant à la gentamicine. Pour ce dernier, il n'est pas utilisé en médecine vétérinaire. Tandis que la néomycine est une molécule qui rentre dans la composition d'une formulation dite 'Anti - Stress' utilisée autour des périodes de vaccination chez le poulet de chair (80 % des traitements administrés).

Les aminoglycosides sont des antibiotiques qui agissent par inhibition de la synthèse des protéines en se liant, avec une haute affinité, au site A sur l'ARN ribosomique 16S du ribosome 30S (Shakil et al., 2008). L'action des aminoglycosides sur la synthèse protéique se produit une fois que l'antibiotique atteint le cytoplasme. Là, il favorise des erreurs de traduction en induisant une lecture erronée des codons lors de la délivrance de l'ARN de transfert. Cela permet à des acides aminés incorrects de s'assembler en un polypeptide qui est ensuite libéré (Wilson, 2014). Ces protéines erronées s'insèrent et causent des dommages à la membrane cytoplasmique et facilitent l'entrée ultérieure des aminoglycosides. Cela conduit alors à une absorption rapide de molécules d'aminoglycosides supplémentaires dans le cytoplasme, à une inhibition accrue de la synthèse des protéines, à une traduction erronée et à une action létale accélérée (Ramirez et Tolmasky, 2010). Par exemple, la streptomycine inhibe la livraison de l'ARNt aminoacylé (aa-ARNt) au site A du ribosome par le facteur d'élongation Tu (EF-Tu), tandis que l'hygromycine B, la néomycine, la paromomycine et la spectinomycine inhibent la translocation des ARNt (Wilson, 2014).

La résistance aux aminoglycosides prend de nombreuses formes différentes, notamment la modification du site cible via une enzyme (méthyltransférases) ou une

mutation chromosomique, l'inactivation enzymatique et les pompes à efflux. La modification du site cible des aminoglycosides peut arriver par des mutations ciblées impliquant l'ARN 16S et/ou les protéines ribosomiques S5 et S12 chez les bactéries avec un nombre limité de copies d'opérons codant pour l'ARN 16S (*E. coli* en possédant 7 copies) (Poirel et al., 2018). La modification du site cible des aminoglycosides peut également être obtenue par méthylation de la position N7 du nucléotide G¹⁴⁰⁵ et de la position N1 du nucléotide A¹⁴⁰⁸ du site A de l'ARN 16S, entraînant une résistance élevée à l'amikacine, la tobramycine, la gentamicine et la nétilmicine (Krause et al., 2016). Plusieurs méthyltransférases plasmidiques, codés par les gènes *armA*, *rmtA*, *rmtB1*, *rmtB2*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtD2*, *rmtE*, *rmtF*, *rmtG* et *rmtH*, et *NmpA* ont émergé dans des isolats cliniques qui montrent une résistance de haut niveau et à plusieurs aminoglycosides (Poirel et al., 2018).

L'inactivation des aminoglycosides est effectuée par des enzymes qui modifient les antibiotiques, empêchant ainsi leur liaison au site cible. Trois types d'enzymes modifiant les aminoglycosides sont connus à savoir les acétyltransférases, les nucléotidyltransférases et les phosphotransférases (Wilson, 2014 ; Krause et al., 2016 ; Poirel et al., 2018). Chez *E. coli*, les acétyltransférases codées par *aac(3)-II* et *aac(6')-Ib* acétylent l'addition d'un groupe acétyle (CH₃CO) au groupe amine (-NH₂) trouvés aux positions 1, 2, 3, ou 6 de l'aminoglycoside dans une réaction dépendante de l'acétyl-CoA. Les nucléotidyltransférases codés par les gènes *aadB* et *aadA* agissent en ajoutant l'AMP (nucléoside monophosphate) d'un donneur d'ATP aux groupes hydroxyle de l'antibiotique aux positions 2'', 3'', 4', 6 et 9. Les phosphotransférases codées par les gènes *strA* and *strB* catalysent la phosphorylation dépendante de l'ATP des groupes hydroxyle dans le but de diminuer le potentiel de liaison hydrogène de ces radicaux avec des résidus d'ARNr importants (Cox et al., 2015 ; Krause et al., 2016 ; El-Badawy et al., 2017).

En dernier lieu, il a été démontré qu'un transporteur homologue chez *E. coli*, *AcrD*, participe à l'efflux des molécules ce qui permet de diversifier la résistance aux aminoglycosides (Krause et al., 2016).

La fréquence de la résistance au Phénicolés (Chloramphénicol) est très basse (6,7 %), ceci est dû à l'interdiction d'utilisation de cette classe chez les animaux destinés à la production d'aliments destinés à la consommation humaine (JORADP, 2016). Des fréquences de résistance au chloramphénicol de 20 %, 26 % et 39,2 % chez des isolats d'*E.*

coli ont été signalées par Hanon et al. (2015), Blanco et al. (1997) et Halfaoui et al. (2017), respectivement.

La résistance au chloramphénicol chez *E. coli* est médiée par trois mécanismes majeurs : (1) l'inactivation enzymatique par le chloramphénicol acétyltransférases codées par les gènes *cat*, (2) l'efflux actif (gènes *cmlA*, *floR*), et (3) la méthylation de la cible par une méthylase d'ARNr codée par le gène *cfp*. Ces fréquences de résistance détectées peuvent s'aboutir de l'utilisation illégal de cet antibiotique déjà banni ou de la persistance de gènes d'une résistance antérieure (gène *catA3*) (Schwarz et al., 2004).

Une seule souche est résistante à la nitrofurantoïne, un antibiotique de la classe des nitrofuranes. Halfaoui et al. (2017) ont rapporté que tous les isolats étaient sensibles à la nitrofurantoïne. Dans d'autres études, il a été signalé un faible pourcentage d'isolats (7,78 %) modérément résistants (Eltai et al., 2018). D'autre part, la résistance à la nitrofurantoïne s'est avérée être d'environ 47 % (Blanco et al., 2007). Le très faible taux de résistance peut être dû à l'interdiction d'utilisation de cet antibiotique en médecine vétérinaire au titre de la liste des médicaments vétérinaires ou de la substance active pharmacologique interdite en raison du risque pour la santé des consommateurs (JORADP, 2016). Le mode d'action consiste à réduire les nitrofuranes en intermédiaires toxiques qui peuvent interférer avec les enzymes dans la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Dans certains cas, l'action de la nitrofurantoïne ne nécessite pas l'action de la nitroréductase. Ces divers mécanismes et sites d'action de la nitrofurantoïne réduisent la probabilité que les bactéries développent une résistance (McOsker et Fitzpatrick, 1994 ; Giedraitiene et al., 2022). Chez *E. coli*, la résistance à la nitrofurantoïne provient principalement de mutations des gènes *nfsA* et *nfsB* qui codent pour des nitroréductases insensibles à l'oxygène (McOsker et Fitzpatrick, 1994 ; Sandegren et al., 2008).

4. La recherche des résidus des antibiotiques

Sur les 30 morceaux de viande du bréchet analysés en vue de la recherche des résidus des antibiotiques, 18 (60,0 %) échantillons sont positifs tandis que 12 (40,0 %) échantillons sont négatifs (**Tableau 15**). Par famille d'antibiotiques, ce sont les Bétalactamines qui sont le plus détectées avec 14 (46,7 %) échantillons positifs, suivis de la famille des quinolones 7 (23,3 %) échantillons et de la famille des tétracyclines avec 2 (6,7 %) échantillons.

Tableau 15. Prévalence des résidus des antibiotiques dans la viande du poulet de chair.

Présence de résidus	Bêtalactamine		Tétracycline		Quinolone		Tous les résidus	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Positif	14	46,7	2	6,7	7	23,3	18	60,0
Négatif	13	43,3	22	73,3	20	66,7	12	40,0
Douteux	3	10,0	6	20,0	3	10,0	0	0,0

La présence des familles d’antibiotiques associés dans les échantillons de viande est présentée par la **Figure 5**. Dans 26 % des échantillons, la présence des résidus des antibiotiques porte sur 2 familles. La plupart du temps, c’était une seule famille présente (74 %).

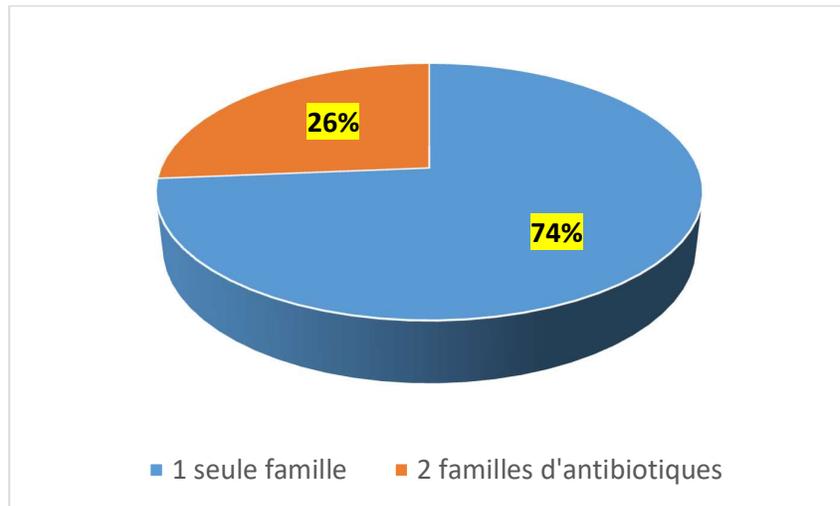


Figure 5. Famille d’antibiotiques associées présentes par échantillon.

En ce qui concerne le nombre d’animaux vendus à la fin de l’élevage ainsi que le poids vif global ou la masse corporelle (MC), 70334 sujets étaient positifs aux résidus d’antibiotiques contre 77177 sujets où les résidus d’antibiotiques sont absents. Ceci correspond à 211079,7 kg de poids vif contre 22992816 kg respectivement (**Tableau 16**). En pourcentage, la masse corporelle abattu, qui est positive à la présence de résidus des antibiotiques, représente 47,86 % de la masse corporelle abattu.

Tableau 16. Présence des résidus d’antibiotiques en fonction du nombre de sujets vendus et de leur poids vif.

		Nbre	Moy.	E. type	Min.	Méd.	Max.	Somme	
Résidus d’antibiotiques	Ech. Négatif	Poids Vendus	12	19160,68	11452,31	4250	19497,17	42864	229928,16
		Ax Vivant	12	6431,43	3345,96	1700	6724,90	11400	77177,12
	Ech. Positif	Poids Vendus	18	11726,65	9448,29	3328	8607	35751,30	211079,65
		Ax Vivant	18	3907,44	2704,11	1280	2835	11000,40	70333,91

Des études antérieures comparables ont été concrétisées en Algérie par Baazize-Amami et al. (2020), Zamoum (2019), Berghiche et al. (2017), Titouche et al. (2013) et Mohamed-Said (2015) dont ils ont mis en œuvre des techniques de recherche microbiologique exception faite pour Zamoum (2019) pour la détection des résidus d'antibiotiques dans la viande du poulet de chair. Ils ont détecté des résidus d'antibiotiques dans 32,39 %, 50,3 %, 34 %, 85,51 % et 60 % des échantillons étudiés respectivement. Il paraît que la prévalence enregistrée ne vient que confirmer la situation de ce problème en Algérie.

En effet, la prévalence de 60 % des résidus d'antibiotiques, chez le poulet de chair, indique que les consommateurs de la wilaya d'Ain Defla et les wilayas voisines sont exposés à des niveaux de résidus d'antibiotiques non conformes dans la viande de poulet de chair qu'ils consomment au quotidien.

On a remarqué aussi que la majorité des échantillons étant positifs aux résidus d'antibiotiques suite au résultat positif dans une boîte parmi les trois (74 %), ceci semblait dû à l'utilisation d'un seul antibiotique en fin d'élevage ou l'utilisation d'une association de deux antibiotiques de la même famille. Ces administrations semblent être faites d'une manière discrète (sans avis du vétérinaire), puisqu'aucune infraction du délai d'attente n'a été rapportée dans les enregistrements de l'utilisation des antibiotiques.

La méthode de détection des résidus d'antibiotiques utilisés est une méthode microbiologique. Elle est essentiellement indiquée pour le dépistage de la présence ou l'absence de substances à activité antimicrobienne dans les aliments. Elle ne peut différencier les familles d'antibiotiques d'une manière correcte. Elle est utilisée pour la détection des résidus d'antibiotiques pendant longtemps et elle est encore largement utilisée puisqu'elle est très rentable en dépistage. Des contraintes financières et matérielles ont été déterminantes pour le choix de cette technique. L'équipement requis par la méthode proposée par Okerman et al. (2001) est relativement facile à acquérir, contrairement aux méthodes chromatographiques ou immunologiques.

La La fréquence élevée des infractions du délai d'attente et de la présence des résidus d'antibiotiques ont été attribuées généralement à l'usage abusif et irrationnel d'agents antibiotiques, au diagnostic erroné, à l'automédication, à l'utilisation d'aliments médicamenteux, au non-respect des délais d'attente et des modalités d'administration des antibiotiques (Titouche et al., 2013 ; Berghiche et al., 2017 ; Baazize-Amami et al., 2020).

5. Facteurs d'exposition associés à l'antibiorésistance et la présence de résidus d'antibiotiques

5.1. Impact de l'utilisation des antibiotiques et la conduite d'élevage sur l'antibiorésistance

L'étude statistique a montré une corrélation significative entre l'exposition aux antibiotiques et le pourcentage des isolats résistants. La prévalence des isolats résistants (indice ARi) est corrélée positivement avec la durée ($r = 0,532$; $p = 0,002$) et le nombre ($r = 0,538$; $p = 0,002$) des traitements antibiotiques administrés. D'autre part, aucune corrélation n'a été constatée avec la quantité globale des antibiotiques administrés, la quantité de principe actif administré en mg/kg (AAc) et le poids vif traité (nCDkg). Une corrélation positive a été observée entre l'âge du vétérinaire traitant et l'indice ARi ($r = 0,500$; $p = 0,029$). Ceci semble incohérent avec ce que doit y avoir. Il peut être expliqué surtout par le recours aux antibiotiques comme traitement de première intention par les vétérinaires les plus anciens. D'ailleurs, c'était une habitude de voir des vétérinaires âgés et plus expérimentés absents des cabinets vétérinaires, laissant les décisions thérapeutiques pour la pathologie aviaire à la guise des éleveurs et assistants. Des corrélations positives et significatives ont été observées entre l'âge des vétérinaires d'une part, le nombre de traitements et l'AAc d'autre part.

Par ANOVA à un facteur, il existe une influence significative de la présence d'un pédiluve à l'entrée du bâtiment ($F = 12,7$; $p = 0,0013$) sur le pourcentage de résistance des isolats aux différents antibiotiques testés (indice ARi). Le taux moyen de résistance est de $22,06 \pm 5,63$ % chez les bâtiments équipés d'un pédiluve à l'entrée tandis qu'elle est de $50,67 \pm 15,7$ % chez les bâtiments non équipés de pédiluves (**Figure 6**). Le type de la litière utilisé a une influence significative sur le taux de résistance moyen ($F = 5,26$; $p = 0,029$). Ainsi, l'indice ARi chez les élevages dont la litière est composée de la paille broyée est de $43,76 \pm 17,32$ % en moyenne et chez les élevages avec une litière formée de copeaux de bois il est de $62,35 \pm 10,68$ % (**Figure 7**).

Les autres facteurs (les modalités d'application de la désinfection, la durée du vide sanitaire, application des mesures relatif à l'hygiène du personnel, l'autopsie des sujets morts et ramassage des cadavres, le contrôle des animaux sauvages, la décision de l'antibiothérapie, les mesure d'administration de l'eau de boisson et des traitement *Per Os*, les traitements alternatives à l'antibiothérapie, le bâtiment d'élevage et ses spécificité, les caractéristiques socio-professionnelles des employés du bâtiments d'élevage) sont étudiés

par le même test statistique. Aucune influence significative sur l'indice ARI des antibiotiques testés n'a été détectée.

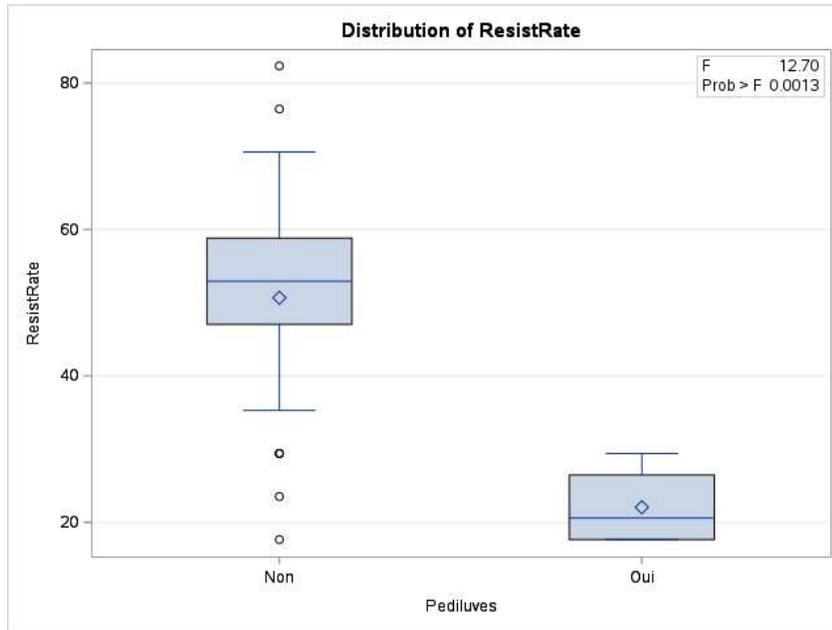


Figure 6. Influence de la présence de pédiluve avant l'entrée du bâtiment sur le pourcentage de la résistance aux antibiotiques.

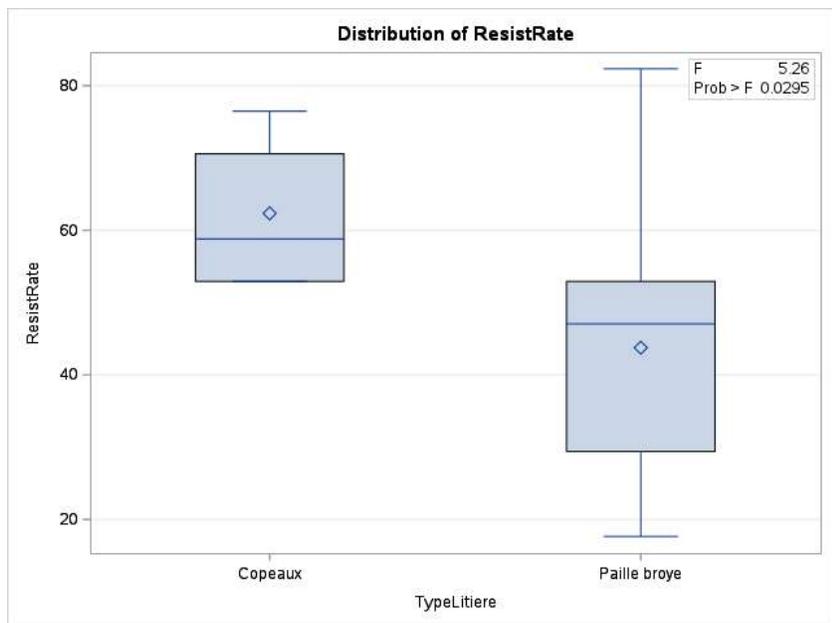


Figure 7. Influence du type de la litière sur le pourcentage de la résistance aux antibiotiques.

5.2. Impact de l'utilisation des antibiotiques et la conduite d'élevage sur les résidus des antibiotiques

L'étude de facteurs d'exposition associée à la fréquence élevée des résidus d'antibiotiques nous semble nécessaire. Nous avons effectué des tests ANOVA à 1 facteur de comparaison de moyenne, le test Khi-deux de comparaison de fréquence et la corrélation de Pearson.

A l'étude statistique par le test ANOVA à 1 facteur, Le nombre moyen de sujets par bâtiment semble influencer la présence de résidus dans la viande des poulets de chair. La différence de moyenne du nombre de sujets par élevage entre grands élevages et petits élevages est significative ($F = 4,68$; $p = 0,039$). Il paraît que les bâtiments avec une taille élevée soient moins sujets aux infractions du délai d'attente que les bâtiments de taille petite ou moyenne. Le nombre moyen de sujets dont la viande est positive aux résidus des antibiotiques est de 3907 ± 2704 sujets et le nombre moyen de sujets dont la viande est exempte de résidus est de 6671 ± 3400 sujets (**Figure 8**).

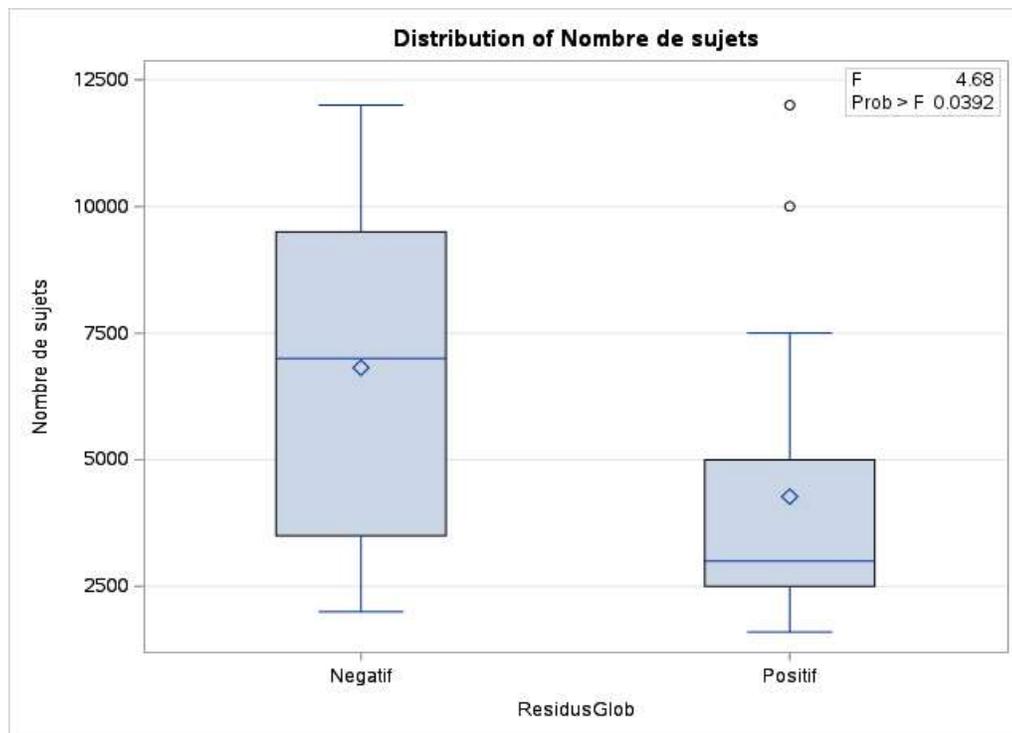


Figure 8. Influence du nombre de sujets par élevage sur la présence des résidus d'antibiotiques.

L'élevage de bandes de taille importante relève du professionnalisme des éleveurs. Ces derniers investissent de plus en plus dans la conception du bâtiment et dans la modernisation des techniques d'élevages. Le nombre des employés est souvent plus élevé, ce qui incite l'éleveur à contrôler plus effectivement l'état de santé de son élevage. D'autre part, Kaneene et Ahl (1987) ont constaté que la présence de résidus dans le lait des bovins augmentait de manière significative avec l'augmentation de la taille du troupeau par ferme. Les fermiers ont recours aux ouvriers temporaire et/ou avec expérience courte.

L'expérience du vétérinaire traitant peut être un facteur déterminant des infractions des délais d'attente et la présence des résidus ($F = 5,85$; $p = 0,023$). Les élevages suivis par des vétérinaires expérimentés (expérience moyenne de $13,07 \pm 4,66$ ans) sont plus exposés au risque de présence des résidus des antibiotiques que les élevages suivis par des vétérinaires ayant moins d'expérience (expérience moyenne de $9,75 \pm 0,86$ ans) (**Figure 9**). Ce paradoxe déjà signalé dans la partie qui traite la résistance aux antibiotiques semble venu du fait que les vétérinaires et les éleveurs intervenant dans l'élevage du poulet de chair ont amélioré dernièrement leur attitude face au stress pathologique. Au lieu de recourir à l'arsenal antibiotique, ils se penchent sur l'amélioration des conditions d'élevage, d'avoir de poussins de 1 jour de meilleure qualité et de l'aliment le mieux complétement. Les vétérinaires plus anciens et plus expérimentés ont trouvé peut-être des difficultés à s'adapter et ils continuent à administrer des antibiotiques même si c'est parfois inutile. Le cas échéant, les vétérinaires plus anciens ont cédé leurs fonctions de prescription des antibiotiques aux assistants et éleveurs. L'association de ces facteurs au coût du traitement en constante augmentation de son prix en ces dernières années ont contribué à limiter le recours injustifié aux antibiotiques.

La quantité d'antibiotiques administrée par un kilogramme de viande issue des élevages étudiés exprimée en AAc (Amount per Actif Components) influence significativement la présence de résidus d'antibiotiques ($F = 4,37$; $p = 0,046$). La présence des résidus est décelée dans la viande issue des élevages ayant reçu une quantité d'antibiotiques plus élevée (AAc moyen de $129,92 \pm 70,07$ mg/kg) que les viandes issues des élevages ayant reçu une quantité faible (AAc moyen de $80,99 \pm 49,36$ mg/kg) (**Figure 10**). Il est tout à fait clair qu'une consommation de grandes quantités d'antibiotiques laissera derrière elle des résidus dont l'élimination prendra du temps et entraîne une infraction des délais d'attente correspondants.

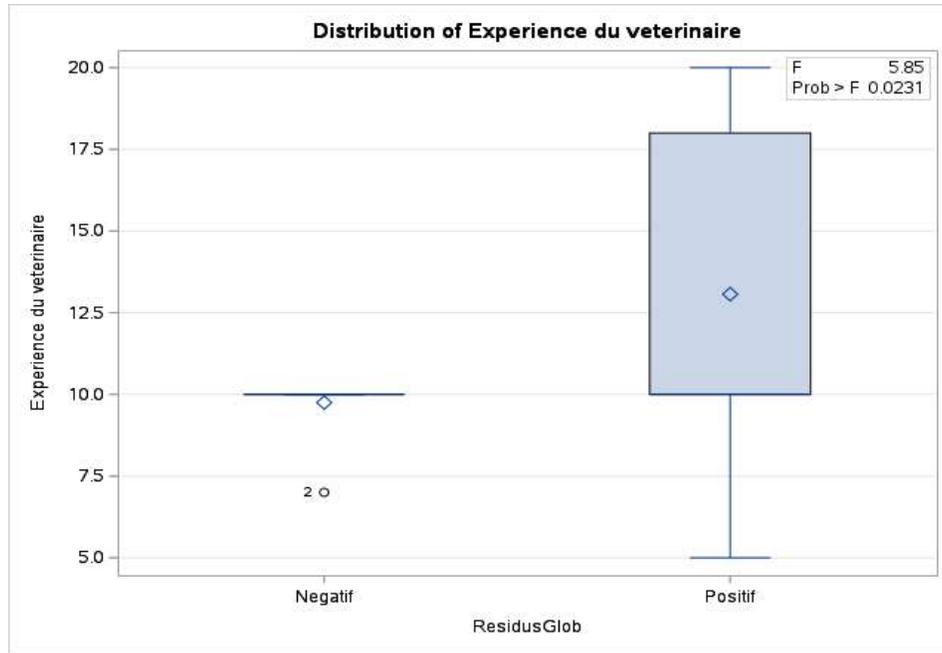


Figure 9. Influence de l'expérience du vétérinaire sur la présence des résidus des antibiotiques.

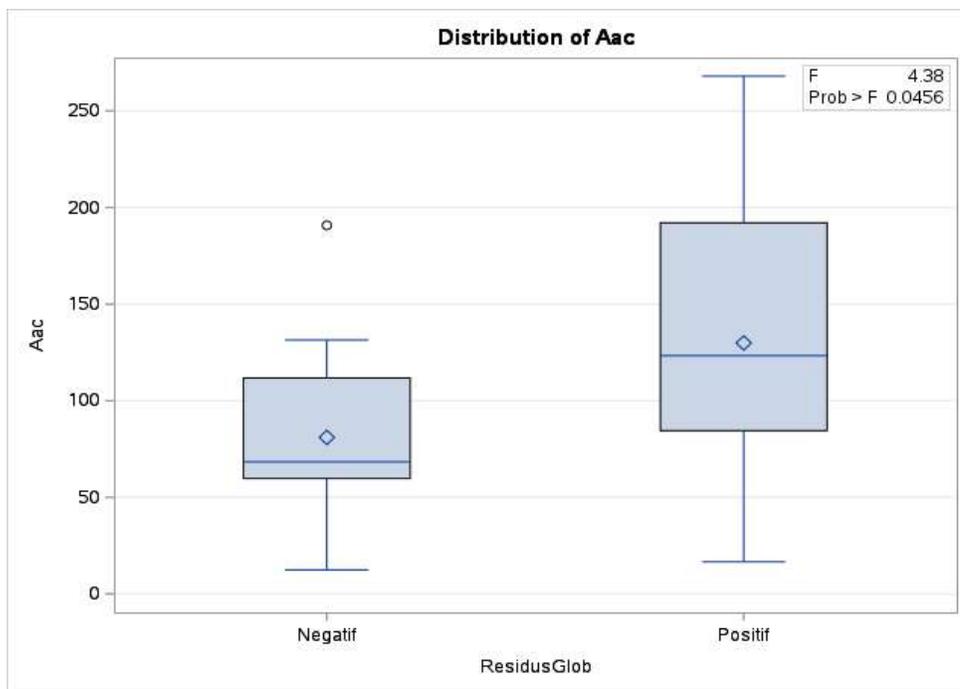


Figure 10. Influence de la quantité d'antibiotiques administrée par kg de poids traite (Aac) sur la présence de résidus

Les autres facteurs d'exposition (âge d'abattage, expérience professionnelle des éleveurs, taux de mortalité, poids moyen final, nombre et durée des traitements antibiotiques, et le pourcentage de résistance aux antibiotiques) sont étudiés par le même

test statistique. Il semble qu'ils n'ont aucune influence sur la présence de résidus des antibiotiques.

L'analyse des facteurs d'exposition à variables qualitatives qui peuvent influencer la présence des résidus a été réalisée par le calcul des fréquences d'exposition et comparaison avec du test khi-deux (dont le calcul de l'Odds Ratio). Aucun facteur d'exposition ne semble influencer la présence de résidus des antibiotiques dans les viandes du poulet de chair (différence non significative entre groupes exposés/non exposés) parmi les facteurs à variables qualitatives étudiés (facteurs relatifs aux caractéristiques des sujets, aux caractéristiques des éleveurs et vétérinaires traitant, aux caractéristiques des bâtiments et sites d'élevage, aux modalités de ventilation, de chauffage et de climatisation, à la durée du vide sanitaire et l'application des mesures sanitaires appropriées, à l'application des mesures liées aux cadavres et au respect des conditions d'administration des antibiotiques).

Conclusion générale, recommandations et perspectives

Conclusion générale

Puisque cette étude est la première en son genre en Algérie, nous avons commencé notre recherche par une étude préliminaire rétrospective de l'utilisation des antibiotiques chez 65 élevages répartis sur le territoire de la wilaya d'Ain Defla. Après, une enquête transversale englobant l'étude de l'utilisation des antibiotiques, l'étude de l'antibiorésistance et l'étude des résidus des antibiotiques a été menée auprès de 30 élevages de poulets de chair situés dans la wilaya de Ain Defla.

Les résultats obtenus ont révélé que l'utilisation abusive et en masse des antibiotiques est un fait réel dans nos élevages. Chaque poulet recevait au moins un seul traitement antibiotique dans sa vie avec une moyenne de 4,68 (IC 95 % [4,12 – 5,23]) traitements administrés par sujet. Les traitements sont administrés via l'eau de boisson à des fins thérapeutiques (75 %) et préventives (25 %) pour une durée moyenne de $3,24 \pm 0,35$ jours. Ils sont administrés sous forme associée (42,8 %) et indiqués le plus souvent pour des pathologies de l'appareil digestif et respiratoire. Les molécules d'antibiotiques les plus utilisées en élevage sont représentées par la colistine, l'enrofloxacin, la doxycycline et l'amoxicilline. Le pic d'administration est situé durant la première, la quatrième et la cinquième semaine d'élevage. La majorité des traitements administrés durant la première semaine étaient à titre préventif. Les indicateurs de consommation des antibiotiques sont nettement plus élevés. La quantité du principe actif consommée (AAc) est estimée à 160 mg/kg de poids vif. La PDD (dose journalière prescrite) était élevée, elle était de 36,7 mg/kg/j pour l'amoxicilline, de 416×10^3 UI/kg/j pour la colistine, de 48,3 mg/kg/j pour la doxycycline et de 27,6 mg/kg/j pour l'enrofloxacin. Les résultats de l'antibiogramme montrent que la résistance à la fluméquine (Ac. Nalidixique) était de 90 %, et la résistance à la famille des tétracyclines touche la totalité des isolats. La prévalence de la résistance aux autres antibiotiques variait de 36,7 % à 70 % pour les autres molécules sauf pour le chloramphénicol (6,7 %), le nitrofurantoïne (6,7 %) et l'association amoxicilline + Ac. clavulanique (6,7 %). La multirésistance est présente chez 80 % des isolats d'*E. coli* dont un isolat est résistant à 8 antibiotiques. La présence des résidus des antibiotiques regarde 60 % des échantillons analysés. Par extrapolation, plus de 47 % des poulets de chair vendus sembleraient en infraction de présence de résidus d'antibiotiques dans leur chair. Par famille d'antibiotiques, ce sont les Bétalactamines qui sont le plus détectées (46,7 %), suivies de la famille des quinolones (23,3 %) et des tétracyclines (6,7 %).

Un lien entre l'usage des antibiotiques, la résistance aux antibiotiques et la présence de résidus d'antibiotiques a été démontrée. Ainsi, la résistance élevée aux antibiotiques (indice ARi) est associée avec la durée des traitements antibiotiques ($r = 0,532$; $p = 0,002$), le nombre des traitements antibiotiques ($r = 0,538$, $p = 0,002$), l'absence d'un pédiluve à l'entrée du bâtiment ($F = 12,7$; $p = 0,0013$) et la litière composée de copeaux de bois ($F = 5,26$; $p = 0,029$). D'autre part, la présence des résidus dans la viande du poulet de chair peut être associée avec la quantité d'antibiotiques administrée (AAc) par kilogramme de poids vif ($F = 4,37$; $p = 0,046$) et le nombre de sujets élevés par bâtiment ($F = 4,68$; $p = 0,039$).

Il est important de signaler que les études de ce genre, dont l'objectif est de confirmer l'existence d'un lien entre l'usage des antibiotiques, la résistance aux antibiotiques et la présence de résidus ont des limites majeures. La nature multifactorielle du développement et de la propagation de la résistance n'a pas été prise en compte. Un portage préalable de souches résistantes par les poussins n'a pas été évalué et des relations avec des pratiques en amont (couvoir, éleveurs, parents voire grands-parents) ne peuvent pas être exclues.

Recommandations

Nous préconisons à l'instar de cette étude :

- 1- D'instaurer un programme de surveillance des usages d'antibiotiques en Algérie en complément des programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques et du programme de surveillance des résidus du médicament vétérinaire lancé dernièrement par l'état Algérienne.
- 2- De limiter l'utilisation des antibiotiques qu'à l'échelle thérapeutique et de limiter les traitements prophylactiques que dans les cas du risque majeur.
- 3- De recourir à l'antibiogramme avant d'instaurer les traitements antibiotiques et de rendre cette procédure obligatoire surtout chez les volailles.
- 4- D'autopsier les poussins d'un jour et d'appliquer un antibiogramme si nécessaire, ceci peut réduire le recours systématique aux antibiotiques durant la première semaine.
- 5- De substituer les traitements à base d'antibiotiques par des probiotiques ou des administrations à base d'extraits d'herbe qui ont prouvé leur efficacité face aux pathologies aviaires.
- 6- De rendre obligatoire la présence devant chaque bâtiment d'élevage de pédiluves, des points de lavage des mains et un vestiaire.

Perspectives

Au terme de ce travail, nous proposons comme perspectives :

1. Une continuation des études de la prévalence des résistances et des résidus d'antibiotiques et ainsi qu'aux usages des antibiotiques.
2. Il serait souhaitable de poursuivre les travaux entrepris à propos des isolats par une caractérisation génotypique.
3. Une évaluation de l'efficacité de certains extraits des plantes médicinales, de probiotiques comme alternative aux antibiotiques dans le but de trouver des solutions au problème de la résistance aux antibiotiques constatés.
4. La recherche et l'évaluation des solutions aux résidus d'antibiotiques présents dans les aliments et surtout la viande.
5. Mener des enquêtes plus poussées pour évaluer l'influence de facteur d'exposition sur le transfert des gènes de résistance et ceci sur une période plus longue, un échantillon plus large et de l'amont à l'aval de la chaîne de production de chaque espèce animale.
6. Une étude plus détaillée des facteurs d'exposition sur une période plus longue et avec un échantillon plus grand intéressant toute la chaîne de production serait de valeur et permet d'évaluer l'influence de chaque facteur sur la prévalence de la résistance et l'indice ARi d'une part et sur la prévalence des résidus d'antibiotiques d'autre part.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abraham, E. P., & Chain, E. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146(3713), 837-837. <https://doi.org/10.1038/146837a0>
2. Aggad, H., Ammar, Y. A., Hammoudi, A., & Kihal, M. (2010). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from chickens with colibacillosis. *Glob. Vet*, 4(3), 303-306.
3. Aghapour, Z., Gholizadeh, P., Ganbarov, K., Bialvaei, A. Z., Mahmood, S. S., Tanomand, A., ... & Kafil, H. S. (2019). Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and drug resistance*, 965-975. <https://doi.org/10.2147/IDR.S199844>
4. Agunos, A., Léger, D. F., Carson, C. A., Gow, S. P., Bosman, A., Irwin, R. J., & Reid-Smith, R. J. (2017). Antimicrobial use surveillance in broiler chicken flocks in Canada, 2013-2015. *PloS one*, 12(6), e0179384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179384>
5. Aidara-Kane, A (2012). Containment of antimicrobial resistance due to use of antimicrobial agents in animals intended for food: WHO perspective. *Rev. Sci. Tech*, 31: 277-287. <https://doi.org/10.20506/rst.31.1.2115>.
6. Alloui, N., & Bennoune, O. (2013). Poultry production in Algeria: Current situation and future prospects. *World's Poultry Science Journal*, 69(3), 613-620. <https://doi.org/10.1017/S0043933913000615>
7. Alouache, S. (2012). Prévalence et caractérisation de la résistance aux agents antimicrobiens chez les bacilles à Gram négatif isolés de l'environnement (Doctoral dissertation, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediène, Alger, Algérie). 161p.
8. Amairi, T. (2021). Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider de Biskra, Algérie). 86p.
9. Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M. R., Ares, I., & Martínez, M. A. (2018). Regulatory aspects for the drugs and chemicals used in food-producing animals in the European Union. In *Veterinary toxicology* (pp. 103-131). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00007->
10. Anses. (2012). Décision du 12 février 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution des aliments médicamenteux modifiée par la décision du directeur général de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 25 octobre 2012
11. Aviagen Group. (2020). Arbor Acres Guide d'élevage du Poulet de Chair. https://eu.aviagen.com/assets/Tech_Center/BB_Foreign_Language_Docs/French_TechDocs/AA-BroilerHandbook2018-FR.pdf
12. Baazize-Amami, D., A.S. Dechicha, A. Tassist, I. Gharbi, N. Hezil, S. Kebbal, W. Morsli, S. Beldjoudi, M.R. Saadaoui and D. Guetarni (2020) Recherche et quantification des résidus d'antibiotiques dans le muscle du poulet de chair et dans le lait dans la région centre d'Algérie. *Rev. Sci. Tech*, 38 :863-877. <https://doi.org/10.20506/rst.38.3.3031>
13. Bacanlı, M., & Başaran, N. (2019). Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology*, 125, 462-466. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
14. Baggot, J. D., & Giguère, S. (2013). Principles of antimicrobial drug bioavailability and disposition. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 41-77. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch4>
15. Baghani, A., Mesdaghinia, A., Rafieiyani, M., Soltan Dallal, M. M., & Douraghi, M. (2019). Tetracycline and ciprofloxacin multiresidues in beef and chicken meat samples using indirect competitive ELISA. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 40(3), 328-342. <https://doi.org/10.1080/15321819.2019.1597735>

16. Bahl, M. I., Hansen, L. H., & Sørensen, S. J. (2005). Construction of an extended range whole-cell tetracycline biosensor by use of the *tet* (M) resistance gene. *FEMS Microbiology Letters*, 253(2), 201-205. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.09.034>
17. Bartlett, J. G., Bustetter, L. A., Gorbach, S. L., & Onderdonk, A. B. (1975). Comparative effect of tetracycline and doxycycline on the occurrence of resistant *Escherichia coli* in the fecal flora. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 7(1), 55-57. <https://doi.org/10.1128/AAC.7.1.55>
18. Baynes, R. E., Dedonder, K., Kissell, L., Mzyk, D., Marmulak, T., Smith, G., ... & Riviere, J. E. (2016). Health concerns and management of select veterinary drug residues. *Food and Chemical Toxicology*, 88, 112-122. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.020>
19. Benameur, Q., Guemour, D., Hammoudi, A., Aoudia, H., Aggad, H., Humblet, M. H., & Saegermang, C. (2014). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from chickens in West of Algeria. *Int. J. Sci. Basic Appl. Res*, 13, 366-370.
20. Bensemmane, A., A. Tber and K. Zarrouk (1995) Dictionnaire des médicaments vétérinaires au Maghreb, Editions du Point vétérinaire, France, 262p.
21. Bentley, R., & Bennett, J. W. (2003). What is an antibiotic? Revisited. *Advances in applied microbiology*, 52, 303-332. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(03\)01012-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(03)01012-8)
22. Ben-Yoav, H., Elad, T., Shlomovits, O., Belkin, S., & Shacham-Diamand, Y. (2009). Optical modeling of bioluminescence in whole cell biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 24(7), 1969-1973. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2008.10.035>
23. Berghiche, A., T. Khenenou, A. Kouzi and I. Labiad (2018) An investigation on the predominant diseases, its diagnosis, and commonly used drugs in the poultry farms in the North-Eastern regions of Algeria. *Vet. World*, 11:986-989. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.986-989>
24. Billal, D. S., Feng, J., Leprohon, P., Légaré, D., & Ouellette, M. (2011). Whole genome analysis of linezolid resistance in *Streptococcus pneumoniae* reveals resistance and compensatory mutations. *BMC genomics*, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-512>
25. Black, W. D. (1984). The use of antimicrobial drugs in agriculture. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(8), 1044-1048. <https://doi.org/10.1139/y84-175>
26. Blair, J., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, 13(1), 42-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
27. Blanco, J. E., Blanco, M., Mora, A., & Blanco, J. (1997). Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian *Escherichia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. *Journal of clinical microbiology*, 35(8), 2184-2185. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.8.2184-2185.1997>
28. Blumenthal, K. G., Peter, J. G., Trubiano, J. A., & Phillips, E. J. (2019). Antibiotic allergy. *The Lancet*, 393(10167), 183-198. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9)
29. Brady, M. S., White, N., & Katz, S. E. (1993). Resistance development potential of antibiotic/antimicrobial residue levels designated as “safe levels”. *Journal of food protection*, 56(3), 229-233. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-56.3.229>
30. Braham, R., Black, W. D., Claxton, J., & Yee, A. J. (2001). A rapid assay for detecting sulfonamides in tissues of slaughtered animals. *Journal of food protection*, 64(10), 1565-1573. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-64.10.1565>
31. Cai, J., Wu, G., Jose, P. A., & Zeng, C. (2016). Functional transferred DNA within extracellular vesicles. *Experimental cell research*, 349(1), 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.10.012>

32. Cantón, R., & Ruiz-Garbajosa, P. (2011). Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Current opinion in pharmacology*, 11(5), 477-485. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.07.007>
33. Capita, R., & Alonso-Calleja, C. (2013). Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Critical reviews in food science and nutrition*, 53(1), 11-48. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.519837>
34. CA-SFM/EUCAST. (2020). Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2020 V.1.1 Avril https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2022/05/CASFM2022_V1.0.pdf
35. Cerniglia, C. E., & Kotarski, S. (2005). Approaches in the safety evaluations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 28(1), 3-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00595.x>
36. Chang, Q., Wang, W., Regev-Yochay, G., Lipsitch, M., & Hanage, W. P. (2015). Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be?. *Evolutionary applications*, 8(3), 240-247. <https://doi.org/10.1111/eva.12185>
37. Chantziaras, I., Boyen, F., Callens, B., & Dewulf, J. (2014). Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(3), 827-834. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt443>
38. Chauvin, A., Madec, F., Le Bouquin, S., & Sanders, P. (2002). Analyse pharmaco-épidémiologique de l'utilisation des antibiotiques. Relation avec la résistance aux antibiotiques. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 155(3), 277-282. <https://doi.org/10.4267/2042/61543>
39. Chauvin, C. (2009). Usage des antibiotiques et résistance bactérienne en élevage de volailles (Doctoral dissertation, Rennes 1), 310p.
40. Chauvin, C., F. Madec, D. Guillemot and P. Sanders (2001) The crucial question of standardization when measuring drug consumption. *Vet. Res*, 32:533-543. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001145>
41. Chauvin, C., P.A. Beloeil, J.P. Orand, P. Sanders and F.A. Madec (2002) Survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. *Prev. Vet. Med*, 55:109-120. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(02\)00091-0](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(02)00091-0)
42. Chiu, C. W., Lee, L. H., Wang, C. Y., & Bryan, G. T. (1978). Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 58(1), 11-22. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(78\)90090-3](https://doi.org/10.1016/0165-1218(78)90090-3)
43. CLSI. (2012). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition. CLSI document M02-A11. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
44. Cobb Vantress Inc (2020) Performances et Recommendations Nutritionnelles. 2020. <https://www.cobb-vantress.com/assets/Cobb-Files/8de5d57070/27811ef0-5d15-11e8-9602-256ac3ce03b1.pdf>
45. Corona, F., & Martinez, J. (2013). Phenotypic Resistance to Antibiotics. *Antibiotics*, 2(2), 237–255. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2020237>
46. Corpet, D. E., & Brugere, H. B. (1995). Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme. *Revue de médecine vétérinaire*, 146(2), 73-82.
47. Cox, G., Stogios, P. J., Savchenko, A., & Wright, G. D. (2015). Structural and molecular basis for resistance to aminoglycoside antibiotics by the adenyltransferase ANT (2'')-Ia. *MBio*, 6(1), e02180-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.02180-14>

48. D'Costa, V. M., King, C. E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W. W., Schwarz, C., ... & Wright, G. D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477(7365), 457-461. <https://doi.org/10.1038/nature10388>
49. Davis, J. L., Smith, G. W., Baynes, R. E., Tell, L. A., Webb, A. I., & Riviere, J. E. (2009). Update on drugs prohibited from extralabel use in food animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(5), 528-534. <https://doi.org/10.2460/javma.235.5.528>
50. Davison, H. C., Woolhouse, M. E., & Low, J. C. (2000). What is antibiotic resistance and how can we measure it?. *Trends in microbiology*, 8(12), 554-559. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01873-4](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01873-4)
51. De Wasch, K., Okerman, L., De Brabander, H., Van Hoof, J., Croubels, S., & De Backer, P. (1998). Detection of residues of tetracycline antibiotics in pork and chicken meat: correlation between results of screening and confirmatory tests. *Analyst*, 123(12), 2737-2741. <https://doi.org/10.1039/A804909B>
52. De Wit, J. S., & Montiel, E. (2022). Practical aspects of poultry vaccination. In *Avian Immunology* (pp. 469-488). Academic Press.
53. Demoly, P., Bousquet, J., Godard, P., & MICHEL, F. B. (2000). Actualités des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments anti-rétroviraux: Allergies médicamenteuses. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 184(4), 761-774.
54. Dey, B. P., Reamer, R. P., Thaker, N. H., & Thaler, A. M. (2005). Calf antibiotic and sulfonamide test (CAST) for screening antibiotic and sulfonamide residues in calf carcasses. *Journal of AOAC international*, 88(2), 440-446. <https://doi.org/10.1093/jaoac/88.2.440>
55. Dey, B. P., Thaler, A., & Gwozdz, F. (2003). Analysis of microbiological screen test data for antimicrobial residues in food animals. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 38(3), 391-404. <https://doi.org/10.1081/PFC-120019904>
56. Diarrassouba, F., Diarra, M. S., Bach, S., Delaquis, P., Pritchard, J., Topp, E., & Skura, B. J. (2007). Antibiotic resistance and virulence genes in commensal *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from commercial broiler chicken farms. *Journal of food protection*, 70(6), 1316-1327. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-70.6.1316>
57. Domingues, S., & Nielsen, K. M. (2017). Membrane vesicles and horizontal gene transfer in prokaryotes. *Current opinion in microbiology*, 38, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.03.012>
58. Dorado-García, A., Mevius, D. J., Jacobs, J. J., Van Geijlswijk, I. M., Mouton, J. W., Wagenaar, J. A., & Heederik, D. J. (2016). Quantitative assessment of antimicrobial resistance in livestock during the course of a nationwide antimicrobial use reduction in the Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(12), 3607-3619. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw308>
59. Dorrestein, G. M. (1992). Formulation and (bio) availability problems of drug formulations in birds. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 15(2), 143-150. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1992.tb01001.x>
60. Dorrestein, G. M., & Miert, A. V. (1988). Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 11(1), 33-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1988.tb00118.x>
61. Doumith, M., Godbole, G., Ashton, P., Larkin, L., Dallman, T., Day, M., ... & Woodford, N. (2016). Detection of the plasmid-mediated mcr-1 gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(8), 2300-2305. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw093>
62. Duraisamy, S., Srinivasan, R., Venkatesh, K., & Padmanabhan, S. (2021). Validation of simple isocratic HPLC assay method for determination of tilmicosin concentration in chicken plasma and meat. *The Pharma Innovation Journal SP-10(7)* : 548 – 553.

63. Dyer, D. C., & Van Alstine, W. G. (1987). Antibiotic aerosolization: tissue and plasma oxytetracycline concentrations in parakeets. *Avian Diseases*, 31(3) 677-679. <https://doi.org/10.2307/1590760>
64. Edo, Z., Arthur, M., & Hugonnet, J. E. (2017). Reversible inactivation of a peptidoglycan transpeptidase by a β -lactam antibiotic mediated by β -lactam-ring recyclization in the enzyme active site. *Scientific Reports*, 7(1), 9136. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09341-8>
65. EFSA. (2021). Dose sans effet nocif observé | Autorité européenne de sécurité des aliments. <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/no-observed-adverse-effect-level-noael>
66. El-Badawy, M. F., Tawakol, W. M., El-Far, S. W., Maghrabi, I. A., Al-Ghamdi, S. A., Mansy, M. S., ... & Shohayeb, M. M. (2017). Molecular identification of aminoglycoside-modifying enzymes and plasmid-mediated quinolone resistance genes among *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates recovered from Egyptian patients. *International journal of microbiology*. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0019-2017>
67. Eliopoulos, G. M., Eliopoulos, G. M., & Roberts, M. C. (2003). Tetracycline therapy: update. *Clinical infectious diseases*, 36(4), 462-467. <https://doi.org/10.1086/367622>
68. Eltai, N. O., Abdfarag, E. A., Al-Romaihi, H., Wehedy, E., Mahmoud, M. H., Alawad, O. K., ... & Yassine, H. M. (2018). Antibiotic resistance profile of commensal *Escherichia coli* isolated from broiler chickens in Qatar. *Journal of food protection*, 81(2), 302-307. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-191>
69. Ezenduka, E. V., Oboegbulem, S. I., Nwanta, J. A., & Onunkwo, J. I. (2011). Prevalence of antimicrobial residues in raw table eggs from farms and retail outlets in Enugu State, Nigeria. *Tropical animal health and production*, 43, 557-559. <https://doi.org/10.1007/s11250-010-9730-z>
70. Fagbamila, I. O., Ngulukun, S. S., Ardzard, S. S., Sati, N., Ajayi, O. T., Ankeli, P. I., ... & Muhammad, M. (2012). Validation of commercial test kit for microbiological screening of antimicrobials in chicken eggs. *Research Journal of Veterinary Sciences*, 5(3), 75-80.
71. Falowo, A.B., & Akimoladun, O. F. (2019). Veterinary Drug Residues in Meat and Meat Products: Occurrence, Detection and Implications. *Veterinary Medicine and Pharmaceuticals*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.83616>
72. FAOSTAT. (2023). Food and Agriculture Organization of the United Nations. Statistics Division. <https://www.fao.org/faostat/en/#home> .
73. Ferguson, J., Baxter, A., Young, P., Kennedy, G., Elliott, C., Weigel, S., ... & Sharman, M. (2005). Detection of chloramphenicol and chloramphenicol glucuronide residues in poultry muscle, honey, prawn and milk using a surface plasmon resonance biosensor and Qflex® kit chloramphenicol. *Analytica Chimica Acta*, 529(1-2), 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2004.11.042>
74. Ferrini, A. M., Mannoni, V., & Aureli, P. (2006). Combined Plate Microbial Assay (CPMA): a 6-plate-method for simultaneous first and second level screening of antibacterial residues in meat. *Food additives and Contaminants*, 23(1), 16-24. <https://doi.org/10.1080/02652030500307131>
75. Ferrini, A. M., Mannoni, V., Carpico, G., & Pellegrini, G. E. (2008). Detection and identification of β -lactam residues in milk using a hybrid biosensor. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(3), 784-788. <https://doi.org/10.1021/jf071479i>
76. Flammer, K. (2013). Antimicrobial drug use in companion birds. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 589-600. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch35>
77. Fontaine, M. and J.L. Cadore (1995) Vade-mecum du vétérinaire, Edition Vigot, France, 1672p.
78. Furi, M., Sinaga, S. M., & Putra, E. D. L. (2018). Analysis of amoxicillin and tetracycline residues in chicken meat using high performance liquid chromatography-mass

- spectrometry. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 1(2), 14-20. <https://doi.org/10.32734/idjpcr.v1i2.434>
79. Gajic, I., Kabic, J., Kekic, D., Jovicevic, M., Milenkovic, M., Mitic Culafic, D., ... & Opavski, N. (2022). Antimicrobial susceptibility testing: A comprehensive review of currently used methods. *Antibiotics*, 11(4), 427. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040427>
 80. Galarini, R., Diana, F., Moretti, S., Puppini, B., Saluti, G., & Persic, L. (2014). Development and validation of a new qualitative ELISA screening for multiresidue detection of sulfonamides in food and feed. *Food Control*, 35(1), 300-310. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.07.014>
 81. Gasson, M. J., & Fitzgerald, G. F. (1994). Gene transfer systems and transposition. Genetics and biotechnology of lactic acid bacteria. *Dordrecht: Springer Netherlands*, 1-51. https://doi.org/10.1007/978-94-011-1340-3_1
 82. Gaudin, V. (2017). Advances in biosensor development for the screening of antibiotic residues in food products of animal origin—A comprehensive review. *Biosensors and Bioelectronics*, 90, 363-377. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.12.005>
 83. Gaudin, V., Hedou, C., & Verdon, E. (2013). Validation of two ELISA kits for the screening of tylosin and streptomycin in honey according to the European decision 2002/657/EC. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(1), 93-109. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.722696>
 84. Giedraitiene, A., Pereckaite, L., Bredelyte-Gruodiene, E., Virgailis, M., Ciapiene, I., & Tatarunas, V. (2022). CTX-M-producing *Escherichia coli* strains: resistance to temocillin, fosfomicin, nitrofurantoin and biofilm formation. *Future Microbiology*, 17(10), 789-802. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0202>
 85. Giguère, S., Prescott, J. F., & Dowling, P. M. (2013). Principles of antimicrobial drug selection and use. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 5, 105. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch6>
 86. Gnanadhas, D. P., Marathe, S. A., & Chakravortty, D. (2013). Biocides—resistance, cross-resistance mechanisms and assessment. *Expert opinion on investigational drugs*, 22(2), 191-206. <https://doi.org/10.1517/13543784.2013.748035>
 87. Gogry, F. A., Siddiqui, M. T., Sultan, I., & Haq, Q. M. R. (2021). Current update on intrinsic and acquired colistin resistance mechanisms in bacteria. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.677720>
 88. Graham, J. P., Boland, J. J., & Silbergeld, E. (2007). Growth promoting antibiotics in food animal production: an economic analysis. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 122(1), 79–87. <https://doi.org/10.1177/003335490712200111>
 89. Guardabassi, L., & Kruse, H. (2008). Principles of Prudent and Rational Use of Antimicrobials in Animals. In *Guide to Antimicrobial Use in Animals* (eds L. Guardabassi, L.B. Jensen and H. Kruse). <https://doi.org/10.1002/9781444302639.ch1>
 90. Guillot, J. F., Bastien, J., Bertin, J., Bousquet-Mélou, A., Bruneau, M., Chauvin, C., ... & Schmidely, P. (2014). Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale (Technical Report, Anses). HAL Id : [hal-01590019](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01590019)
 91. Gyssens, I.C (2001) Quality measures of antimicrobial drug use. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 17: 9-19. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00208-9)
 92. Halfaoui, Z., Menoueri, N. M., & Bendali, L. M. (2017). Serogrouping and antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from broiler chicken with colibacillosis in center of Algeria. *Veterinary world*, 10(7), 830. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.830-835>
 93. Hanon, J. B., Jaspers, S., Butaye, P., Wattiau, P., Méroc, E., Aerts, M., ... & Van der Stede, Y. (2015). A trend analysis of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* from

- several livestock species in Belgium (2011–2014). *Preventive veterinary medicine*, 122(4), 443-452. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.09.001>
94. Heitzman, R. J. (1994). Veterinary drug residues. Residues in food producing animals and their products: Reference materials and methods. EUR 15127 EN.
 95. Hof, H. (1994). Macrolides, a group of antibiotics with a broad spectrum of activity. *Immunitat und Infektion*, 22(2), 66-71. PMID: 7959864
 96. Hofacre, C. L., Fricke, J. A., & Inglis, T. (2013). Antimicrobial Drug Use in Poultry. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 569-587. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch34>
 97. Hommerich, K., Vogel, C., Kasabova, S., Hartmann, M., & Kreienbrock, L. (2020). Standardization of Therapeutic Measures in Antibiotic Consumption Monitoring to Compare Different Livestock Populations. *Frontiers in veterinary science*, 7, 425. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00425>
 98. Hubburd Algeria (2019) BROILER Performance objectives. https://www.hubbardalgerie.com/wpcontent/uploads/2019/11/Broiler_Performance-Objectives_Efficiency-Plus_20190715.pdf
 99. Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S. D., & Zinkernagel, A. S. (2020). Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO reports*, 21(12), e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
 100. Huet, A. C., Charlier, C., Singh, G., Godefroy, S. B., Leivo, J., Vehniäinen, M., ... & Delahaut, P. (2008). Development of an optical surface plasmon resonance biosensor assay for (fluoro) quinolones in egg, fish, and poultry meat. *Analytica Chimica Acta*, 623(2), 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.06.009>
 101. Hughes, P., & Heritage, J. (2004). Antibiotic growth-promoters in food animals. In *FAO Animal Production and Health Paper*, (160).
 102. Hussein, K. (2004). Experimental design for the microbiological four-plate test for the detection of Sulphadimidine residues at the levels of concern. *Bull Vet Inst Pulawy*, 48, 403-407.
 103. Institut technique de l'aviculture (ITAVI) (2019) Réseau professionnel de Références sur les usages d'Antibiotiques en élevage Avicole. <https://www.itavi.asso.fr/content/reseau-professionnel-de-references-sur-les-usages-dantibiotiques-en-elevage-avicole>.
 104. Jaffe, A., Chabbert, Y. A., & Semonin, O. (1982). Role of porin proteins OmpF and OmpC in the permeation of beta-lactams. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 22(6), 942-948. <https://doi.org/10.1128/AAC.22.6.942>
 105. Jammoul, A., & El Darra, N. (2019). Evaluation of antibiotics residues in chicken meat samples in Lebanon. *Antibiotics*, 8(2), 69. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020069>
 106. Janssen, A. B., & van Schaik, W. (2021). Harder, better, faster, stronger: Colistin resistance mechanisms in *Escherichia coli*. *PLoS Genetics*, 17(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009262>
 107. Javadi, A. (2011). Effect of roasting, boiling and microwaving cooking method on doxycycline residues in edible tissues of poultry by microbial method. *Afr. J. Pharm. Pharmacol*, 5(8), 1034-1037. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.104>
 108. Javadi, A., Mirzaei, H., & Khatibi, S. A. (2009). Effect of roasting process on antibiotic residues in edible tissues of poultry by FPT method. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(12), 2468-2472.
 109. Jensen, H. H., & Hayes, D. J. (2014). Impact of Denmark's ban on antimicrobials for growth promotion. *Current opinion in microbiology*, 19, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.020>
 110. Jensen, V. F., Jacobsen, E., & Bager, F. (2004). Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Preventive veterinary medicine*, 64(2-4), 201-215. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2004.04.001>

111. Jeon, M., Kim, J., Paeng, K. J., Park, S. W., & Paeng, I. R. (2008). Biotin–avidin mediated competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect residues of tetracyclines in milk. *Microchemical Journal*, 88(1), 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2007.09.001>
112. JORADP. (2014). Décret exécutif no 14-366 du 22 Safar 1436 correspondant au 15 décembre 2014 fixant les conditions et les modalités applicables en matière de contaminants tolérés dans les denrées alimentaires.
113. JORADP. (2016). Arrêté interministériel du 15 Ramadhan 1437 correspondant au 20 juin 2016 fixant les listes ainsi que les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires ou de substances pharmacologiquement actives tolérées dans les denrées alimentaires d'origine animale.
114. Kaci, A. and H. Kheffache (2016) La production et la mise en marché du poulet de chair dans la wilaya de Médéa (Algérie): Nécessité d'une coordination entre acteurs. *Les Cahiers du Cread*, 118 : 113-132. <https://www.ajol.info/index.php/cread/article/view/176224>
115. Kaneene, J. B., & Ahl, A. S. (1987). Drug residues in dairy cattle industry: epidemiological evaluation of factors influencing their occurrence. *Journal of Dairy Science*, 70(10), 2176-2180. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(87\)80271-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(87)80271-0)
116. Kartalović, B., Petrović, J., Ratajac, R., Vidaković, S., Stojanović, D., Mirčeta, J., & Đorđević, V. (2020). A survey of sulfonamides in meat and honey in Vojvodina Market, Serbia. *Journal of Food Safety and Food Quality*, 71, 1, 10-15, doi:10.2376/0003-925X-71-10. <https://repo.niv.ns.ac.rs/xmlui/handle/123456789/267>
117. Kennedy, D. G., McCracken, R. J., Cannavan, A., & Hewitt, S. A. (1998). Use of liquid chromatography–mass spectrometry in the analysis of residues of antibiotics in meat and milk. *Journal of chromatography A*, 812(1-2), 77-98. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(98\)00048-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(98)00048-X)
118. Khatun, R., Howlader, A. J., Ahmed, S., Islam, N., Alam, K., Haider, S., ... & Hasan, M. A. (2018). Validation of the declared withdrawal periods of antibiotics. *Universal Journal of Public Health*, 6(1), 14-22.
119. Kim, D. P., Saegerman, C., Douny, C., Dinh, T. V., Xuan, B. H., Vu, B. D., ... & Scippo, M. L. (2013). First survey on the use of antibiotics in pig and poultry production in the Red River Delta region of Vietnam. *Food Public Health*, 3(5), 247-256.
120. Kirbiš, A., Marinšek, J., & Flažs, V. C. (2005). Introduction of the HPLC method for the determination of quinolone residues in various muscle tissues. *Biomedical Chromatography*, 19(4), 259-265. <https://doi.org/10.1002/bmc.435>
121. Kocaoglu, O., & Carlson, E. E. (2015). Profiling of β -lactam selectivity for penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* strain DC2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(5), 2785-2790. <https://doi.org/10.1128/AAC.04552-14>
122. Koenen-Dierick, K., Okerman, L., De Zutter, L., Degroodt, J. M., Van Hoof, J., & Srebrnik, S. (1995). A one-plate microbiological screening test for antibiotic residue testing in kidney tissue and meat: An alternative to the EEC four-plate method?. *Food Additives & Contaminants*, 12(1), 77-82. <https://doi.org/10.1080/02652039509374281>
123. Kolosova, A. Y., Samsonova, J. V., & Egorov, A. M. (2000). Competitive ELISA of chloramphenicol: influence of immunoreagent structure and application of the method for the inspection of food of animal origin. *Food and Agricultural immunology*, 12(2), 115-125. <https://doi.org/10.1080/095401000404067>
124. Korpela, M. T., Kurittu, J. S., Karvinen, J. T., & Karp, M. T. (1998). A recombinant *Escherichia coli* sensor strain for the detection of tetracyclines. *Analytical chemistry*, 70(21), 4457-4462. <https://doi.org/10.1021/ac980740e>
125. Korsrud, G. O., Salisbury, C. D. C., Rhodes, C. S., Papich, M. G., Yates, W. D. G., Bulmer, W. S., ... & Ritters, L. (1998). Depletion of penicillin G residues in tissues, plasma and injection sites of market pigs injected intramuscularly with procaine penicillin G. *Food Additives & Contaminants*, 15(4), 421-426. <https://doi.org/10.1080/02652039809374662>
126. Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>

127. Kumar, K., Thompson, A., Singh, A. K., Chander, Y., & Gupta, S. C. (2004). Enzyme-linked immunosorbent assay for ultratrace determination of antibiotics in aqueous samples. *Journal of Environmental Quality*, 33(1), 250-256. <https://doi.org/10.2134/jeq2004.2500>
128. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (2020a) Suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires Anses-Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2019.pdf>.
129. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (2020b) Index of veterinary medicinal products authorized in France. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/> (Accessed on december 5, 2020).
130. Lancini, G., & Parenti, F. (2013). Antibiotics: an integrated view. Springer Science & Business Media. Lee, H. J., Cho, S. H., Shin, D., & Kang, H. S. (2018). Prevalence of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance in Isolates of Chicken Meat in Korea. *Korean journal for food science of animal resources*, 38(5), 1055–1063. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.e39>
131. Le Minor, L., & Richard, C. (1993). Laboratory methods for the identification of enterobacteria. Institut Pasteur. ISBN 2-901320-12-0
132. Lee, H. J., Cho, S. H., Shin, D., & Kang, H. S. (2018). Prevalence of antibiotic residues and antibiotic resistance in isolates of chicken meat in Korea. *Korean journal for food science of animal resources*, 38(5), 1055. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.e39>
133. Lee, H. J., Lee, M. H., & Han, I. K. (2001). Application of ELISA for the detection of sulfamethazine residue in live cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 14(3), 378-381. <https://doi.org/10.5713/ajas.2001.378>
134. Liu, C., Wang, P., Dai, Y., Liu, Y., Song, Y., Yu, L., ... & Wang, F. (2021). Longitudinal monitoring of multidrug resistance in *Escherichia coli* on broiler chicken fattening farms in Shandong, China. *Poultry science*, 100(3). <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.11.064>
135. Mahmoudi, N., H. Yakhlef and A. Thewis (2015) Caractérisation technico-socio-professionnelle des exploitations avicoles en zone steppique (wilaya de M'sila, Algérie). *Cah. Agric*, 24 :161-169. <https://doi.org/10.1684/agr.2015.0752>
136. Manage, P. M. (2018). Heavy use of antibiotics in aquaculture; emerging human and animal health problems—a review. *Sri Lanka J. Aquat. Sci.* 23 (1), 13 – 27. <http://doi.org/10.4038/sljas.v23i1.7543>
137. Marinelli, F., & Genilloud, O. (Eds.). (2013). *Antimicrobials: New and Old Molecules in the Fight Against Multi-resistant Bacteria*. Springer Science & Business Media.
138. Martínez, J. L., & Baquero, F. (2002). Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clinical microbiology reviews*, 15(4), 647-679. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.647-679.2002>
139. Mc Dermott, P. F., Walker, R. D., & White, D. G. (2003). Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance. *International journal of toxicology*, 22(2), 135-143. <https://doi.org/10.1080/10915810305089>
140. McCracken, R. J., Spence, D. E., & Glenn Kennedy, D. (2000). Comparison of extraction techniques for the recovery of veterinary drug residues from animal tissues. *Food Additives & Contaminants*, 17(11), 907-914. <https://doi.org/10.1080/026520300750038081>
141. McOsker, C. C., & Fitzpatrick, P. M. (1994). Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 33(suppl_A), 23-30. https://doi.org/10.1093/jac/33.suppl_A.23
142. Meguenni, N. (2016). Caractérisation phénotypique et génotypique de la résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds chez des souches d'*Escherichia coli* pathogènes aviaires (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou). 147p.
143. Menkem, Z.E., nNgangom, B. L., Tamunjoh, S. S. A., & Boyom, F. F. (2019). Antibiotic residues in food animals: Public health concern. *Acta Ecologica Sinica*, 39(5), 411-415. <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2018.10.004>

144. Merle, R., & Meyer-Kühling, B. (2020). Sales data as a measure of antibiotics usage: Concepts, examples and discussion of influencing factors. *Veterinary Medicine and Science*, 6(1), 154-163. <https://doi.org/10.1002/vms3.205>
145. Messaï, C. R., Aït-Oudhia, K., Khelef, D., Hamdi, T. M., Chenouf, N. S., & Messaï, M. R. (2015). Serogroups and antibiotic susceptibility pattern of avian pathogenic *Escherichia coli* strains responsible for colibacillosis in broiler breeding farms in the east of Algeria. *Afr. J. Microbiol. Res*, 9(49), 2358-2363. <https://doi.org/10.5897/AJMR2015.7600>
146. Miles, T. D., McLaughlin, W., & Brown, P. D. (2006). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from broiler chickens and humans. *BMC veterinary research*, 2(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-2-7>
147. Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural/Direction des services vétérinaires (MADR/DSV) (2004) Dictionnaire des médicaments à usage vétérinaire. Algérie : Editions du Ministère de l'agriculture et du développement agricole, 322 p.
148. Mishra, A., Chhonker, Y. S., Bisen, A. C., Prasad, Y. D., Tulsankar, S. L., Chandasana, H., ... & Bhatta, R. S. (2020). Rapid and Simultaneous Analysis of Multiple Classes of Antimicrobial Drugs by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Its Application to Routine Biomedical, Food, and Soil Analyses. *ACS omega*, 5(49), 31584-31597. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03863>
149. Mitchell, J. M., Griffiths, M. W., McEwen, S. A., McNab, W. B., & Yee, A. J. (1998). Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. *Journal of food protection*, 61(6), 742-756. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-61.6.742>
150. Mohamed Said, R. (2015). Recherche de résidus d'antibiotiques dans la viande de volaille et les œufs dans la région de la Mitidja: Utilisation des probiotiques comme alternative (Doctoral dissertation, Université de Tizi Ouzou, Algérie). 112p.
151. Mohsin, M., T.P. V. Boeckel, M.K. Saleemi, M. Umair, M.N. Naseem, C. He, A. Khan and R. Laxminarayan (2019) Excessive use of medically important antimicrobials in food animals in Pakistan: A five-year surveillance survey. *Global Health Action*, 12(sup1): 1697541. <https://doi.org/10.1080/16549716.2019.1697541>
152. Mølbak, K. (2004). Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans—the public health consequences. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 51(8-9), 364-369. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00788.x>
153. Mukherjee, A. (2021). An Old Foe: Nitrofurantoin Induced Acute Pulmonary Toxicity. In *TP36. TP036 WHAT DRUG CAUSED THAT? CASE REPORTS IN DRUG-INDUCED LUNG DISEASE* (pp. A2150-A2150). American Thoracic Society.
154. Muniesa, M., Colomer-Lluch, M., & Jofre, J. (2013). Could bacteriophages transfer antibiotic resistance genes from environmental bacteria to human-body associated bacterial populations?. *Mobile genetic elements*, 3(4), 739-51. <https://doi.org/10.4161/mge.25847>
155. Murphy, D., A. Ricci, Z. Auce, J.G. Beechinor, H. Bergendahl, R. Breathnach, J. Bureš, J. Pedro, D. Da Silva, J. Hederová, P. Hekman, C. Ibrahim, E. Kozhuharov, G. Kulcsár, E.L. Persson, J.M. Lenhardsson, P. Mačiulskis, I. Malemis, L. Markus-Cizelj, A. Michaelidou-Patsia, M. Nevalainen, P. Pasquali, J.C. Rouby, J. Schefferlie, W. Schlumbohm, M. Schmit, S. Spiteri, S. Srčić, L. Taban, T. Tiirats, B. Urbain, E.M. Vestergaard, A. Wachnik-Święcicka, J. Weeks, B. Zemann, A. Allende, D. Bolton, M. Chemaly, P. Salvador, F. Escamez, R. Girones, L. Herman, K. Koutsoumanis, R. Lindqvist, B. Nørrung, L. Robertson, G. Ru, M. Sanaa, M. Simmons, P. Skandamis, E. Snary, N. Speybroeck, B. Ter Kuile, H. Wahlström, K. Baptiste, B. Catry, P.S. Cocconcelli, R. Davies, C. Ducrot, C. Friis, G. Jungersen, S. More, C.M. Madero, P. Sanders, M. Bos, Z. Kunsagi, J.T. Edo, R. Brozzi, D. Candiani, B. Guerra, E. Liebana, P. Stella, J. Threlfall and H. Jukes (2017) EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA Journal* 15: e04666. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4666>

156. Muylaert, A., & Mainil, J. (2013). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire* (Vol. 156, pp. 109-123). ULg-Université de Liège.
157. Nagata, T., Ashizawa, E., & Hashimoto, H. (2004). Simultaneous determination of residual fourteen kinds of beta-lactam and macrolide antibiotics in bovine muscles by high-performance liquid chromatography with a diode array detector. *Shokuhin Eiseigaku zasshi. Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 45(3), 161-164. <https://doi.org/10.3358/shokueishi.45.161>
158. Nahum, G. G., Uhl, K., & Kennedy, D. L. (2006). Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstetrics & Gynecology*, 107(5), 1120-1138. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216197.26783.b5>
159. Nisha, A.R. (2008). Antibiotic Residues – A Global Health Hazard. *Veterinary World*. 1(12), 375 – 377. <https://doi.org/10.5455/vetworld.2008.375-377>
160. Nolan, L.K., B.H. John, J.P. Vaillancourt, T. Abdul-Aziz and C.M. Logue (2017) Colibacillosis, in: *Diseases of Poultry*, D.E. Swayne (eds), John Wiley & Sons Ltd, 751 - 805p. <https://doi.org/10.1002/9781119421481.ch18>
161. Nonga, H. E., Mariki, M., Karimuribo, E. D., & Mdegela, R. H. (2009). Assessment of antimicrobial usage and antimicrobial residues in broiler chickens in Morogoro Municipality, Tanzania. *Pakistan journal of Nutrition*, 8(3), 203-207. <https://doi.org/10.3923/pjn.2009.203.207>
162. O'Neill, J. (2016). Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. HM Government and Wellcome Trust, UK. https://dlcs.io/file/wellcome/5/b28644797_160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
163. O'Brien, J. J., Campbell, N., & Conaghan, T. (1981). Effect of cooking and cold storage on biologically active antibiotic residues in meat. *Epidemiology & Infection*, 87(3), 511-523. <https://doi.org/10.1017/S002217240006976X>
164. O'Brien, T. F. (2002). Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clinical Infectious Diseases*, 34(Supplement_3), S78-S84. <https://doi.org/10.1086/340244>
165. Ohene Larbi, R., Ofori, L. A., Sylverken, A. A., Ayim-Akonor, M., & Obiri-Danso, K. (2021). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* from broilers, pigs, and cattle in the greater kumasi metropolis, Ghana. *International Journal of Microbiology*, 2021, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2021/5158185>
166. OIE. (2020). OIE Standards, Guidelines and Resolution on Antimicrobial Resistance and the Use of Antimicrobial Agents.
167. Okerman, L., Croubels, S., Cherlet, M., De Wasch, K., De Backer, P., & Van Hoof, J. (2004). Evaluation and establishing the performance of different screening tests for tetracycline residues in animal tissues. *Food additives and contaminants*, 21(2), 145-153. <https://doi.org/10.1080/02652030310001639567>
168. Okerman, L., Croubels, S., De Baere, S., Hoof, J. V., De Backer, P., & De Brabander, H. (2001). Inhibition tests for detection and presumptive identification of tetracyclines, beta-lactam antibiotics and quinolones in poultry meat. *Food Additives & Contaminants*, 18(5), 385-393. <https://doi.org/10.1080/02652030120410>
169. Okerman, L., Hoof, J. V., & Debeuckelaere, W. (1998). Evaluation of the European four-plate test as a tool for screening antibiotic residues in meat samples from retail outlets. *Journal of AOAC International*, 81(1), 51-56. <https://doi.org/10.1093/jaoac/81.1.51>
170. Olgun, F. A. O., & Öztürk, B. D. (2020). Evaluation of tetracycline, oxytetracycline and penicillin G residues in chicken meat samples by high performance liquid chromatography with pda detection. *Cumhuriyet Science Journal*, 41(3), 665-670. <https://doi.org/10.17776/csj.723599>
171. Pacios, O., Blasco, L., Bleriot, I., Fernandez-Garcia, L., González Bardanca, M., Ambroa, A., ... & Tomás, M. (2020). Strategies to combat multidrug-resistant and persistent infectious diseases. *Antibiotics*, 9(2), 65. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020065>

172. Parra-Lopez, C., Baer, M. T., & Groisman, E. A. (1993). Molecular genetic analysis of a locus required for resistance to antimicrobial peptides in *Salmonella typhimurium*. *The EMBO journal*, 12(11), 4053-4062. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1993.tb06089.x>
173. Passantino, A. (2007). Ethical aspects for veterinarians regarding antimicrobial drug use in Italy. *Int. J. Antimicrob. Agents* 29:240-244. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.09.023>
174. Patel, P. D. (2002). (Bio) sensors for measurement of analytes implicated in food safety: a review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 21(2), 96-115. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(01\)00136-4](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(01)00136-4)
175. Pavlov, A.I., Lashev, I., Vachin., Rusea, V. (2008). Residues of antimicrobial drugs in chicken meat and offals. *Trakia Journal of Science*, 6(1), 23-25. <https://www.researchgate.net/publication/267678774>
176. Pham, T. D., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. (2019). Quinolone antibiotics. *Medchemcomm*, 10(10), 1719-1739. <https://doi.org/10.1039/C9MD00120D>
177. Pikkemaat, M. G., Mulder, P. P., Elferink, J. A., De Cocq, A., Nielen, M. W. F., & Van Egmond, H. J. (2007). Improved microbial screening assay for the detection of quinolone residues in poultry and eggs. *Food additives and contaminants*, 24(8), 842-850. <https://doi.org/10.1080/02652030701295275>
178. Poirel, L., Madec, J. Y., Lupo, A., Schink, A. K., Kieffer, N., Nordmann, P., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiology Spectrum*, 6(4), 6-4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0026-2017>
179. Poole, K. (2004). Efflux-mediated multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(1), 12-26. <https://doi.org/10.1128/aac.44.9.2233-2241.2000>
180. Popelka, P., Nagy, J., Germuška, R., Marcinčák, S., Jevinova, P., & De Rijk, A. (2005). Comparison of various assays used for detection of beta-lactam antibiotics in poultry meat. *Food additives and contaminants*, 22(6), 557-562. <https://doi.org/10.1080/02652030500133768>
181. Rahmatallah, N., El Rhaffouli, H., Lahlou Amine, I., Sekhsokh, Y., Fassi Fihri, O., & El Houadfi, M. (2018). Consumption of antibacterial molecules in broiler production in Morocco. *Veterinary medicine and science*, 4(2), 80-90. <https://doi.org/10.1002/vms3.89>
182. Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug resistance updates*, 13(6), 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.08.003>
183. Rehman, K., Kamran, S. H., & Akash, M. S. H. (2020). Toxicity of antibiotics. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment* (pp. 234-252). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818882-8.00016-4>
184. Reig, M., & Toldrá, F. (2008). Veterinary drug residues in meat: Concerns and rapid methods for detection. *Meat science*, 78(1-2), 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2007.07.029>
185. Réseau Algérien de la Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN). (2011). Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale. Avec la collaboration de l'OMS. 6ème Edition.
186. Reyes-Herrera, I., & Donoghue, D. J. (2008). Antibiotic residues distributed uniformly in broiler chicken breast muscle tissue. *Journal of food protection*, 71(1), 223-225. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-71.1.223>
187. Reyes-Herrera, I., Schneider, M. J., Cole, K., Farnell, M. B., Blore, P. J., & Donoghue, D. J. (2005). Concentrations of antibiotic residues vary between different edible muscle tissues in poultry. *Journal of food protection*, 68(10), 2217-2219. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-68.10.2217>
188. Samanidou, V. F., Nikolaidou, K. I., & Papadoyannis, I. N. (2007). Development and validation of an HPLC confirmatory method for the determination of seven tetracycline antibiotics residues in milk according to the European Union Decision 2002/657/EC. *Journal of separation science*, 30(15), 2430-2439. <https://doi.org/10.1002/jssc.200700057>
189. Sandegren, L., Lindqvist, A., Kahlmeter, G., & Andersson, D. I. (2008). Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(3), 495-503. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn222>

190. Sanders, P., A. Perrin-Guyomard and G. Moulin (2017) Évolution de l'utilisation des antibiotiques en production animale. *Cah. Nutr. Diet*, 52 :301-311. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2017.06.002>
191. Sanders, P., Gicquel, M., Humbert, F., Perrin-Guyomard, A., & Salvat, G. (2002). Plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et de la volaille 1999-2001. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 155(3), 267-276. <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=15248311>.
192. Sauvage, E., Kerff, F., Terrak, M., Ayala, J. A., & Charlier, P. (2008). The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS microbiology reviews*, 32(2), 234-258. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00105.x>
193. Schwarz, S., Kehrenberg, C., & Walsh, T. R. (2001). Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International journal of antimicrobial agents*, 17(6), 431-437. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00297-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00297-7)
194. Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Cloeckaert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS microbiology reviews*, 28(5), 519-542. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.04.001>
195. Shaikh, B., & Moats, W. A. (1993). Liquid chromatographic analysis of antibacterial drug residues in food products of animal origin. *Journal of Chromatography A*, 643(1-2), 369-378. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(93\)80573-Q](https://doi.org/10.1016/0021-9673(93)80573-Q)
196. Shakil, S., Khan, R., Zarrilli, R., & Khan, A. U. (2008). Aminoglycosides versus bacteria—a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *Journal of biomedical science*, 15, 5-14. <https://doi.org/10.1007/s11373-007-9194-y>
197. Shapiro, E., & Baneyx, F. (2007). Stress-activated bioluminescent *Escherichia coli* sensors for antimicrobial agents detection. *Journal of biotechnology*, 132(4), 487-493. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2007.08.021>
198. Shepherd, G. M. (2003). Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 70(2), 113-125. PMID: 12634903
199. Sheu, C. C., Chang, Y. T., Lin, S. Y., Chen, Y. H., & Hsueh, P. R. (2019). Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. *Frontiers in microbiology*, 10, 80. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080>
200. Shousha, A., Awaiwanont, N., Sofka, D., Smulders, F. J., Paulsen, P., Szostak, M. P., ... & Hilbert, F. (2015). Bacteriophages isolated from chicken meat and the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Applied and environmental microbiology*, 81(14), 4600-4606. <https://doi.org/10.1128/AEM.00872-15>
201. Sköld, O. (2001). Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Veterinary research*, 32(3-4), 261-273. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001123>
202. Sköld, O. E., & Swedberg, G. (2017). Sulfonamides and trimethoprim. In *Antimicrobial drug resistance* (pp. 345-358). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46718-4_24
203. Soler, N., & Forterre, P. (2020). Vesiduction: the fourth way of HGT. *Environmental Microbiology*, 22(7), 2457-2460. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15056>
204. Souillard, R., Allain, V., Toux, J. Y., Lecaer, V., Lahmar, A., Tatone, F., ... & Ploufragan, F. (2019). Synthèse des pathologies aviaires observées en 2018 par le Réseau National d'Observations Épidémiologiques en Aviculture (RNOEA). *Bull. épidémio santé anim et alim*, 88.
205. Srinivasan, V. B., & Rajamohan, G. (2013). KpnEF, a new member of the Klebsiella pneumoniae cell envelope stress response regulon, is an SMR-type efflux pump involved in broad-spectrum antimicrobial resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(9), 4449-4462. <https://doi.org/10.1128/AAC.02284-12>
206. Stead, S., Sharman, M., Tarbin, J. A., Gibson, E., Richmond, S., Stark, J., & Geijp, E. (2004). Meeting maximum residue limits: an improved screening technique for the rapid detection of antimicrobial residues in animal food products. *Food additives and contaminants*, 21(3), 216-221. <https://doi.org/10.1080/02652030310001647280>

207. Sumano, L. H., Gutierrez, O. L., Aguilera, R., Rosiles, M. R., Bernard, B. M. J., & Gracia, M. J. (2004). Influence of hard water on the bioavailability of enrofloxacin in broilers. *Poultry science*, 83(5), 726-731. <https://doi.org/10.1093/ps/83.5.726>
208. Teale, C. J. (2002). Antimicrobial resistance and the food chain. *Journal of Applied Microbiology*, 92(s1), 85S-89S. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.92.5s1.20.x>
209. Tell, J., Caldwell, D. J., Häner, A., Hellstern, J., Hoeger, B., Journel, R., ... & Vestel, J. (2019). Science-based targets for antibiotics in receiving waters from pharmaceutical manufacturing operations. *Integrated environmental assessment and management*, 15(3), 312-319. <https://doi.org/10.1002/ieam.4141>
210. Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American journal of medicine*, 119(6), S3-S10. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.011>
211. Teuber, M. (2001). Veterinary use and antibiotic resistance. Current opinion in microbiology, 4(5), 493-499. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00297-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00297-7)
212. Tian, L., Khalil, S., & Bayen, S. (2017). Effect of thermal treatments on the degradation of antibiotic residues in food. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(17), 3760-3770. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1164119>
213. Titouche, Y., Houali, K., Yabrir, B., Malki, O., Chenouf, N., Yahiaoui, S., ... & FIȚ, N. (2013). Screening of antibiotics residues in poultry meat by microbiological methods. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 70(1).
214. Toma, B., Dufour, B., Benet, J. J., Sanaa, M., Shaw, A., & Moutou, F. (2010). *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures*. Maisons-Alfort: AEEMA. France, 600p.
215. Van Bambeke, F., & Pharm, S. (2007). Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse. *Syllabus Natl Belge Pharmacol*, 2008, 1-134.
216. Van den Bogaard, A. E., & Stobberingh, E. E. (1999). Antibiotic Usage in Animals: Impact on Bacterial Resistance and Public Health. *Drugs*, 58(4), 589-607. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958040-00002>
217. Van der Waaij, D. (1992). History of recognition and measurement of colonization resistance of the digestive tract as an introduction to selective gastrointestinal decontamination. *Epidemiology and Infection*, 109(3), 315. <https://doi.org/10.1017/s0950268800050317>
218. Van Duijkeren, E., Schink, A. K., Roberts, M. C., Wang, Y., & Schwarz, S. (2018). Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Microbiology spectrum*, 6(2), 6-2. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0019-2017>
219. Van Duin, D., & Paterson, D. L. (2016). Multidrug-resistant bacteria in the community: trends and lessons learned. *Infectious disease clinics*, 30(2), 377-390. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.004>
220. Velusamy, V., Arshak, K., Korostynska, O., Oliwa, K., & Adley, C. (2010). An overview of foodborne pathogen detection: In the perspective of biosensors. *Biotechnology advances*, 28(2), 232-254. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.12.004>
221. Verma, M. K., Ahmad, A. H., Pant, D., Rawat, P., Sharma, S., & Arya, N. (2020). Screening of enrofloxacin and ciprofloxacin residues in chicken meat by high-performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 64-69. <https://doi.org/0.9734/jpri/2020/v32i2130753>
222. Vermeulen, B., De Backer, P., & Remon, J. P. (2002). Drug administration to poultry. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(6), 795-803. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00069-8)
223. Vetting, M. W., Hegde, S. S., Wang, M., Jacoby, G. A., Hooper, D. C., & Blanchard, J. S. (2011). Structure of QnrB1, a plasmid-mediated fluoroquinolone resistance factor. *Journal of Biological Chemistry*, 286(28), 25265-25273. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.226936>
224. Virolainen, N. E., Pikkemaat, M. G., Elferink, J. A., & Karp, M. T. (2008). Rapid detection of tetracyclines and their 4-epimer derivatives from poultry meat with

- bioluminescent biosensor bacteria. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(23), 11065-11070. <https://doi.org/10.1021/jf801797z>
225. Vo-Dinh, T., & Cullum, B. (2000). Biosensors and biochips: advances in biological and medical diagnostics. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 366(6), 540-551. <https://doi.org/10.1007/s002160051549>
226. Vollaard, E. J., & Clasener, H. A. (1994). Colonization resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy, 38(3), 409-414. <https://doi.org/10.1128/aac.38.3.409>
227. Von Baum, H., & Marre, R. (2005). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. *International Journal of Medical Microbiology*, 295(6-7), 503-511. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2005.07.002>
228. Wang, B., Xie, K., & Lee, K. (2021). Veterinary Drug Residues in Animal-Derived Foods: Sample Preparation and Analytical Methods. *Foods*, 10(3), 555. <https://doi.org/10.3390/foods10030555>
229. Wang, J., Stephan, R., Power, K., Yan, Q., Hächler, H., & Fanning, S. (2014). Nucleotide sequences of 16 transmissible plasmids identified in nine multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates expressing an ESBL phenotype isolated from food-producing animals and healthy humans. *Journal of Antimicrobial chemotherapy*, 69(10), 2658-2668. <https://doi.org/10.1093/jac/dku206>
230. Wang, S., Zhang, H. Y., Wang, L., Duan, Z. J., & Kennedy, I. (2006). Analysis of sulphonamide residues in edible animal products: A review. *Food additives and contaminants*, 23(4), 362-384. <https://doi.org/10.1080/02652030500499359>
231. Webster, L. F., Thompson, B. C., Fulton, M. H., Chestnut, D. E., Van Dolah, R. F., Leight, A. K., & Scott, G. I. (2004). Identification of sources of *Escherichia coli* in South Carolina estuaries using antibiotic resistance analysis. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 298(2), 179-195. [https://doi.org/10.1016/S0022-0981\(03\)00358-7](https://doi.org/10.1016/S0022-0981(03)00358-7)
232. Weinstein, M. P., Limbago, B., Patel, J., Mathers, A., Campeau, S., Mazzulli, T., ... & Richter, S. S. (2018). M100 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI, 27, 210-4.
233. Weiss, K. (2002). La résistance bactérienne. *Congrès de formation médicale continue FMOQ Le Médecin du Québec*, 37(3). <https://doi.org/10.1093/emph/eou024>
234. Werner, N., McEwen, S., & Kreienbrock, L. (2018). Monitoring antimicrobial drug usage in animals: methods and applications. *Antimicrobial Resistance in Bacteria from Livestock and Companion Animals*, 569-594. <https://doi.org/10.1128/9781555819804.ch27>
235. White, D. G., Acar, J., Anthony, F., Franklin, A., Gupta, R., Nicholls, T., ... & Costarrica, M. L. (2001). Antimicrobial resistance: standardisation and harmonisation of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 20(3), 849-855. <https://doi.org/10.20506/rst.20.3.1316>
236. Wilcke, J. R. (1990). Therapeutic decisions. Choosing appropriate antimicrobial therapy. *Problems in veterinary medicine*, 2(2), 279-289. PMID : 2134592
237. Wilson, D. N. (2014). Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 35-48. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3155>
238. Woodford, N., & Ellington, M. J. (2007). The emergence of antibiotic resistance by mutation. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(1), 5-18. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01492.x>
239. World Health Organization. (2002). Monitoring antimicrobial usage in food animals for the protection of human health: report of a WHO consultation, Oslo, Norway, 10-13 September 2001. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67431>
240. World Organization for Animal Health (OIE) (2019) Code sanitaire pour les animaux terrestres. https://rr-africa.oie.int/wp-content/uploads/2019/08/fr_csat-voll-2019.pdf
241. Xu, J., Sangthong, R., McNeil, E., Tang, R., & Chongsuvivatwong, V. (2020). Antibiotic use in chicken farms in northwestern China. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0672-6>

242. Yang, D., Van Gompel, L., Luiken, R. E., Sanders, P., Joosten, P., van Heijnsbergen, E., ... & Smit, L. A. (2020). Association of antimicrobial usage with faecal abundance of aph (3')-III, ermB, sul2 and tetW resistance genes in veal calves in three European countries. *International journal of antimicrobial agents*, 56(4), 106131. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106131>
243. ZAMOUM, M. R. (2019). Évaluation des teneurs d'antibiotiques dans la chair de poulet de la région centre : Contribution au Projet Algérien de Surveillance des Résidus et Contaminants dans l'Aliment «PASCRA» (Doctoral dissertation. Univ. Alger, Algérie). 327p.
244. Zango, U. U., Ibrahim, M., Shawai, S. A. A., & Shamsuddin, I. M. (2019). A review on β -lactam antibiotic drug resistance. *MOJ Drug Des. Develop. Ther*, 3(2), 52-58. <https://doi.org/10.15406/mojddt.2019.03.00080>
245. Zhang, P., Shen, Z., Zhang, C., Song, L., Wang, B., Shang, J., ... & Wu, C. (2017). Surveillance of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* from chicken and swine, China, 2008–2015. *Veterinary microbiology*, 203, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.02.008>
246. Zhang, S., Abbas, M., Rehman, M. U., Wang, M., Jia, R., Chen, S., ... & Cheng, A. (2021). Updates on the global dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli*: An emerging threat to public health. *Science of the Total Environment*, 799, 149280. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149280>

ANNEXES



FIGURE 11. IDENTIFICATION BIOCHIMIQUE VIA SYSTEME API 20^E.



FIGURE 12. REALISATION DE L'ANTIBIOGRAMME DES ISOLATS – PREPARATION.



FIGURE 13. REALISATION DE L'ANTIBIOGRAMME DES ISOLATS – RESULTAT.

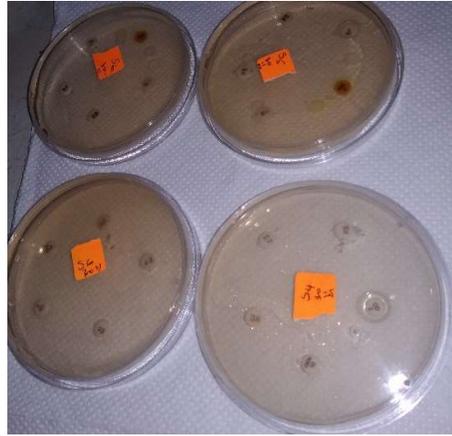


FIGURE 14 : ANTIBIOGRAMME DES SOUCHES TESTS - PREPARATION



FIGURE 15 : ANTIBIOGRAMME DE SOUCHES TESTS – RESULTAT.



FIGURE 16 : OBTENTION DES CYLINDRES DE VIANDE POUR REALISATION DES DISQUES DE 2 A 3 MM



FIGURE 17 : DISQUES DE VIANDES PRET A ETRE DEPISTE



FIGURE 18 : DEPISTAGE DES RESIDUS D'ANTIBIOTIQUE DANS LA VIANDE DE LA VIANDE DU POULET DE CHAIR – PREPARATION.



FIGURE 19 : DEPISTAGE DES RESIDUS D'ANTIBIOTIQUE DANS LA VIANDE DE LA VIANDE DU POULET DE CHAIR – RESULTAT.

Bonjour,

Dans le cadre d'un travail de recherche académique mené a l'**institut des sciences vétérinaire de Tiaret**, nous réalisons une étude dont le but est **de décrire l'utilisation des antimicrobiens en élevage du poulet de chair**.

Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir répondre à ce questionnaire.

Vos réponses seront traitées de manière totalement anonyme. Il est nécessaire de répondre à toutes les questions.

Merci de votre précieuse contribution.

Avant de commencer, veuillez Mr/Mme/Melle nous renseigner sur vos prescriptions, en utilisant le tableau ci – dessous à titre indicatif :

Adresse d'éleveur	L'emplacement du bâtiment.
Adresse du veto	La localité d'exercice.
Indication de l'usage	Digestif/Respiratoire/locomoteur/Mortalité/autres ; précisez.....
Type d'usage	Prophylactique/thérapeutique.
Agent pathogène/maladie	<i>E. coli/ salmonella/ Mycoplasma/ autres ; précisez.....</i>

Numéro du questionnaire :

Informations générales

EleveurAdresse***
Vétérinaire***Adresse***
Nombre d'animaux***Souche***
Date d'arrivée***
Poids à l'abattage***
Mortalité***
Age à l'abattage***

Annexe.....N°2

Tableau à remplir comme l'exemple ci – dessous :

Ordre de médication	1 ^{er} traitement.	2 -ème traitement.	3 -ème traitement.
Date de médication***	12/12/2020		
Nom Commercial***	Baytril		
Principe actif et concentration	Enrofloxacin (10 g/100ml)		
Famille antimicrobienne	Quinolones		
Quantité allouée et Conditionnement vol/poids***	2 fl de 100ml		
Indication et raisons d'usage	Problèmes Respiratoires et mortalité aJ1		
Type d'usage***	Thérapeutique		
Agent pathogène	<i>Mycoplasma</i>		
Dose et durée du traitement***	4j, 10ml/20l		
Poids Moyen au traitement (KG)	0,15		

*** : Obligatoire.

Ordre de médication	1 ^{er} traitement.	2 -ème traitement.	3 -ème traitement.
Date de médication***			
Nom Commercial***			
Principe actif et concentration relatif			
Famille antimicrobienne			
Quantité allouée et Conditionnement vol/poids***			
Indication et raisons d'usage			
Type d'usage***			
Agent pathogène ciblé			
Dose et durée du traitement***			
Poids Moyen au traitement (Kg)			

Ordre de médication	4 -ème traitement.	5 -ème traitement.	6 -ème traitement.
Date de médication***			
Nom Commercial***			
Principe actif et concentration relatif			
Famille antimicrobienne			
Quantité allouée et Conditionnement vol/poids***			
Indication et raisons d'usage			
Type d'usage***			
Agent pathogène ciblé			
Dose et durée du traitement***			
Poids Moyen au traitement (Kg)			

Ordre de médication	7 -ème traitement.	8 -ème traitement.	9 -ème traitement
Date de médication***			
Nom Commercial***			
Principe actif et concentration			
Famille antimicrobienne			
Quantité allouée et Conditionnement vol/poids***			
Indication et raisons d'usage			
Type d'usage***			
Agent pathogène ciblé			
Dose et durée du traitement***			
Poids Moyen au traitement (Kg)			

3.2. Sol bétonné ?

- Oui. Non.

3.3. Aire bétonnée (de 25 m² minimum) à l'entrée du bâtiment :

- Oui. Non.

3.4. L'âge du bâtiment :

- Inf. à 10 ans. Sup à 10 ans.

3.5. La taille du bâtiment :

- inf. à 3000. 3000 – 10000. Sup à 10000.

3.6. Altitude....., longitude :

3.7. Un même bâtiment héberge-t-il toujours la même espèce ?

- Oui. Non.

3.8. Existe –il d'autres productions en parallèle ?

- Aviaire Autres qu'aviaire, précisez.....
.....

3.9. Existe-t-il d'autres élevages avicoles à proximité

- Oui. Non.

3.10. Si la réponse pour la question précédente est oui, quelle est la distance séparant cet élevage du vôtre :

3.11. La distribution de l'aliment :

- Automatique. Manuelle.

3.12. Type d'alimentation

- Granulé Broyé Autre.....

3.13. Ventilation ?

- Statique. Dynamique.

3.14. Équipement de refroidissement du bâtiment :

- Aucun. Pad - cooling. Brumisateur. Les deux.

3.15. Moyens de maîtrise de la température et de la ventilation des locaux

- Satisfaisants Non satisfaisants Sans objet

3.16. Système de chauffages ?

- Suffisant (radiant pour 500 sujets) Insuffisant.

3.17. Système d'éclairage ?

- Permanent. Programme lumineux.

3.18. Origine de l'eau de boisson :

- Réseau public ; Réseau privé ; Mixte.

3.19. Mode de faire-valoir du bâtiment :

- Propriété. Location. Autre.....

3.20. Année de la dernière rénovation du bâtiment :

3.21. Type de litière utilisée :

- Sans objet. Paille broyée. Copeaux. Mixte.
 Autre

4. Biosécurité :

4.1. Accès au bâtiment :

- Un seul accès Plusieurs accès.

4.2. Double désinfection avant réception d'une nouvelle bande ?

- Oui. Non.

4.3. Les désinfectants utilisés :

.....
.....

4.4. Vide sanitaire après la désinfection :

- Inf. à 15 j (.....) Sup à 15 j (.....).

4.5. Changements de vêtements et chaussures avant l'entrée au bâtiment :

- Oui. Non.

4.6. Lavage des mains avant l'entrée au bâtiment :

- Oui. Non.

4.7. Pédiluves avant l'entrée au bâtiment :

- Oui. Non.

4.8. Autopsie des sujets morts :

- Jamais. En cas de problèmes. Systématique.

4.9. Autopsie des poussins 1 jour :

- Jamais. En cas de problèmes. Systématique.

4.10. Contrôle des animaux sauvages :

- Oui. Non.

4.11. Quelle est la fréquence de ramassages des cadavres dans l'élevage ?

- Plusieurs fois par jour. Une fois par jour. Une fois tous les deux jours. Autres.

4.12. Que faites-vous des cadavres ramassés ?

- Incinération puis enfouissement. Enfouissement. On les jette dans la nature. Autres.

4.13. Utilisez-vous des fosses de stockage de déjections avicoles à l'extérieur des bâtiments ou des abris ?

- Oui. Non. Autre.....

5. Gestion sanitaire de l'élevage :

5.1. Age du vétérinaire :

5.2. Expérience du vétérinaire.....

5.3. Exercice :

- Principalement aviaire. Plusieurs espèces.

5.4. Décision du traitement ATB :

- Après Symptômes. Après autopsie. Après antibiogramme.

5.5. Equipement d'administration des traitements :

- Spécifique. Système d'abreuvement normal.
- 5.6. Analyse de l'eau :
- Oui. Non.
- 5.7. Traitement de l'eau de boisson :
- Jamais. Permanente chloration. Si autre, préciser.....
- 5.8. Respect de la dose et de la durée du traitement
- Toujours. Parfois. Non.
- 5.9. Si le traitement antimicrobien a échoué :
- Contacter le véto. Administrer un autre Autre
Atb.
- 5.10. Connaissances de méthodes alternatives aux antimicrobiens par l'éleveur :
- Oui. Non.
- 5.11. Recours à certaines de ces méthodes alternatives :
- Oui. Non.
- 5.12. Connaissances sur la présence d'un délai d'attente avant abattage :
- Oui. Non.
- 5.13. Consciences de l'éleveur sur les risques de l'utilisation des antimicrobiens sur la santé ?
- Conscient. Inconscient.
- 5.14. Protocole vaccinal :
-
-

6. Performances

- 6.1. Age à l'abattage ?
- 6.2. Quantité d'aliment consommé durant la période (Qtz) d'élevage.....
- 6.3. Taux de Mortalité.....
- 6.4. Séjour à l'abattoir.....
- 6.5. Densité à l'abattage.....
- 6.6. Poids moyen final.....
- 6.7. Prix de revient ?.....
- 6.8. Prix de vente.....
- 6.9. Coût total.....
- 6.10. Coût des médicaments vétérinaires.....

Tableau 17. Fréquence des souches de poulets de chair.

N : 1.3		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Souche	Cobb 500	24	80,0	80,0
	Acres Arbor	6	20,0	20,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 18 : le niveau de formation des éleveurs et employés.

N : 2.3		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Niveau de formation en aviculture	Sans Formation	10	33,3	34,5
	Formation banale	19	63,3	65,5
	Formation spécialisée	0	0,0	0,0
	Total	29	96,7	100,0
Manquant	Système	1	3,3	
Total		30	100,0	

Tableau 19 : le niveau scolaire des éleveurs et employés.

N : 2.5		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Niveau d'éducation	Sans niveau	2	6,7	7,1
	Primaire	5	16,7	17,9
	Moyen	13	43,3	46,4
	Secondaire	8	26,7	28,6
	Universitaire	0	0,0	0,0
	Total	28	93,3	100,0
Manquant	Système	2	6,7	
Total		30	100,0	

Tableau 20 : le métier d'aviculteur est le seul emploi.

N : 2.6		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Seul emploi	Non	13	43,3	43,3
	Oui	17	56,7	56,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 21 : Type du bâtiment.

N : 3.1		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Type de bâtiment d'élevage	Semi-obscur	13	43,3	43,3
	Obscur	17	56,7	56,7
	Clair	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 22 : présence de sol bétonné dans les bâtiments d'élevage.

N : 3.2		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Sol bétonné	Non	30	100,0	100,0
	Oui	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 23 : présence d'aire bétonnée devant l'entrée des bâtiments d'élevage.

N : 3.3		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Aire bétonnée de 25 m	Non	30	100,0	100,0
	Oui	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 24 : l'âge des bâtiments d'élevage.

N : 3.4		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Age du bâtiment	Inf. a 10 ans	19	63,3	63,3
	Sup. a 10 ans	11	36,7	36,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 25 : la taille des bâtiments d'élevage.

N : 3.5		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Taille du bâtiment	inf. a 3000	11	36,7	36,7
	Entre 3000 et 10000	15	50,0	50,0
	Sup a 10000	4	13,3	13,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 26 : la fidélité à l'espèce des bâtiments d'élevage.

N : 3.7		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Fidélité à l'espèce	Non	8	26,7	26,7
	Oui	22	73,3	73,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 27 : existence d'autres productions animales en parallèle.

N : 3.8		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Autres productions	Non	18	60,0	72,0
	Oui	7	23,3	28,0
	Total	25	83,3	100,0
Manquant	Système	5	16,7	
Total		30	100,0	

Tableau 28 : existence d'élevage avicoles a proximité.

N : 3.9		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Elevage avicole de proximité	Non	8	26,7	26,7
	Oui	22	73,3	73,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 29 : type de la distribution de l'aliment aux volailles.

N :3.11		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Distribution de l'Aliment	Automatique	1	3,3	3,3
	Manuelle	29	96,7	96,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 30 : types de l'aliment distribué.

N :3.12		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Type d'aliment	Granule	30	100,0	100,0
	Broye	0	0,0	0,0
	Autres	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 31 : propriété de la ventilation dans les bâtiments d'élevage.

N : 3.13		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Ventilation	Statique	11	36,7	36,7
	Dynamique	19	63,3	63,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 32 : Equipements de refroidissement présent au niveau des bâtiments.

N : 3.14		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Equipement de Refroidissement	Aucun	9	30,0	30,0
	Pad-colling	20	66,7	66,7
	Brumisateur	1	3,3	3,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 33 : qualité de la maitrise de la ventilation et de la température au niveau des bâtiments.

N : 3.15		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Moyen de maitrise ventilation/Température	Satisfaisants	22	73,3	73,3
	Non satisfaisants	6	20,0	20,0
	Sans objet	2	6,7	6,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 34 : qualité du système de chauffage.

N : 3.16		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Système de chauffage	Suffisant	28	93,3	93,3
	Insuffisant	2	6,7	6,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 35 : type du système d'éclairage utilisé dans les bâtiments d'élevage.

N : 3.17		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Système d'éclairage	Permanant	30	100,0	100,0
	Programme lumineux	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 36 : origine de l'eau de boisson.

N : 3.18		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Origine de l'eau de Boisson	Réseau public	8	26,7	26,7
	Réseau prive	17	56,7	56,7
	Mixte	5	16,7	16,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 37 : le mode de faire-valoir du bâtiment du poulet de chair.

N : 3.19		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Mode de faire-valoir du bâtiment	Propriété	20	66,7	66,7
	Location	10	33,3	33,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 38 : les différents types de litière utilisée dans les bâtiments d'élevage.

N : 3.21		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Type de litière utilisée	Paille broyé	25	83,3	83,3
	Copeaux de bois	5	16,7	16,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 39 : Type d'accès au bâtiment d'élevage.

N : 4.1		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Accès au bâtiment	Un seul accès	30	100,0	100,0
	Plusieurs accès	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 40 : réalisation d'une double désinfection avant la réception d'une nouvelle bande d'élevage du poulet de chair.

N : 4.2		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Double désinfection avant réception	Non	17	56,7	56,7
	Oui	13	43,3	43,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 41 : durée du vide sanitaire.

N : 4.4		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Durée du vide sanitaire	Inf. a 15j	12	40,0	40,0
	Sup. a 15j	18	60,0	60,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 42 : changement des vêtements avant l'entrée au bâtiment d'élevage.

N : 4.5		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Changement des vêtements avant entrée au bâtiment	Non	22	73,3	73,3
	Oui	8	26,7	26,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 43 : Lavage des mains avant entrée au bâtiment.

N : 4.6		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Lavage des mains avant entrée au bâtiment	Non	22	73,3	73,3
	Oui	8	26,7	26,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 44 : présence de pédiluve avant l'entrée au bâtiment d'élevage.

N : 4.7		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Pédiluve avant entrée au bâtiment	Non	26	86,7	86,7
	Oui	4	13,3	13,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 45 : réalisation des autopsies des sujets morts en période d'élevage.

N : 4.8		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Autopsie des sujets morts	Jamais	1	3,3	3,3
	En cas de problèmes	29	96,7	96,7
	Systématique	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 46 : réalisation d'autopsie du poussin d'un jour.

N : 4.9		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Autopsie poussin d'un jour	Jamais	8	26,7	26,7
	En cas de problèmes	22	73,3	73,3
	Systématique	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 47 : contrôle de l'accès des animaux sauvages au niveau des bâtiments d'élevage.

N : 4.10		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Contrôle des animaux sauvages	Non	7	23,3	23,3
	Oui	23	76,7	76,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 48 : fréquence de ramassage des sujets morts pendant la période d'élevage du poulet de chair.

N : 4.11		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Fréquence de ramassage des cadavres	Plusieurs fois par jour	3	10,0	10,0
	Une fois par jour	27	90,0	90,0
	Une fois tous les deux jours	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 49 : destination des cadavres ramassés.

N : 4.12		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Destination des cadavres ramassés	Jetées dans la nature	30	100,0	100,0
	Incinération puis enfouissement	0	0,0	0,0
	Enfouissement	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 50 : utilisation de fosses de stockage des déjections.

N : 4.13		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Fosses de stockage de déjections	Non	26	86,7	86,7
	Oui	2	6,7	6,7
	Autres	2	6,7	6,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 51 : espèces suivis par le médecin vétérinaire traitant.

N : 5.2		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Type d'exercice du vétérinaire	Principalement Aviaire	0	0,0	0,0
	Autres espèces suivis	27	90,0	100,0
Manquant	Système	3	10,0	
Total		30	100,0	

Tableau 52 : circonstances des décisions de traitement par antibiotique.

N : 5.4		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Décision du traitement par antibiotique	Après symptômes	6	20,0	20,0
	Après Autopsie	20	66,7	66,7
	Après antibiogramme	3	10,0	10,0
	Programme de traitement	1	3,3	3,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 53: équipement d'administration des antibiotiques.

N : 5.5		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Equipement d'administration d'antibiotique	Sys abreusement normal.	30	100,0	100,0
	Spécifique	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 54 : réalisation d'analyses de l'eau de boisson.

N : 5.6		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Analyse de l'eau d'abreuvement	Non	30	100,0	100,0
	Oui	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 55 : traitement de l'eau de boisson.

N : 5.7		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Traitement de l'eau de boisson	Jamais	22	73,3	73,3
	Chloration permanente	8	26,7	26,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 56: Respect de la dose et de la durée des traitements par antibiotiques.

N : 5.8		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Respect de la dose et de la durée du traitement	Toujours	17	56,7	56,7
	Parfois	13	43,3	43,3
	Non	0	0,0	0,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 57 : mesures à prendre en cas d'échecs des traitements par antibiotiques.

N : 5.9		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Echec du traitement	Contact veto	25	83,3	83,3
	Admin autre ATB	4	13,3	13,3
	Autres	1	3,3	3,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 58: Connaissance de l'éleveur de méthodes thérapeutiques alternatives aux antibiotiques.

N : 5.10		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Connaissance de méthodes alternatives aux ATB	Non	7	23,3	23,3
	Oui	23	76,7	76,7
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 59 : Recours à des méthodes thérapeutiques alternatives aux antibiotiques.

N : 5.11		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Recours à des méthodes alternatives aux ATB	Non	15	50,0	50,0
	Oui	15	50,0	50,0
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 60 : connaissance de l'éleveur a propos des délais d'attente avant abattage.

N : 5.12		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Connaissance sur la présence du délai d'attente	Non	2	6,7	6,7
	Oui	28	93,3	93,3
	Total	30	100,0	100,0

Tableau 61 : consciences de l'éleveur sur les risques de l'utilisation des antibiotiques.

N : 5.13		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Conscienses de l'éleveur sur les risques d'utilisation ATB	Conscient	27	90,0	90,0
	Inconscient	3	10,0	10,0
	Total	30	100,0	100,0

ANNEXES

Tableau 62: statistiques descriptive des variables quantitatives concernant les propriétés des élevages retenues dans l'échantillon.

	N	Minimum	Maximum	Somme	Moyenne		Ecart – type
	Statistiques	Statistiques	Statistiques	Statistiques	Statistiques	Erreur std.	Statistiques
Nombre de sujet par bâtiment	30	1600	12000	158700	5290	611,71	3 350
Nombre des employés par bâtiment	30	1	3	44	1,47	0,10	0,57
Age des employés	25	25	55	-	37,24	1,32	6,61
Expérience des éleveurs	29	1	15	-	6,72	0,62	3,32
Age du vétérinaire traitant	19	28	50	-	37,47	1,18	5,14
Expérience du vétérinaire	27	5	20	-	11,59	0,74	3,86
Age d'Abattage	30	41	56	-	48,53	0,72	3,95
Taux de mortalité	30	3,00	20,00	-	7,9907	0,84	4,60
Séjour à l'abattoir	15	1	6	-	3,07	0,36	1,39
Densité à l'abattage	24	6,00	10,00	-	8,0833	0,26	1,28
Poids Moyen a la vente	28	2,20	3,80	-	2,8482	0,07	0,36
Distance entre le bâtiment et les élevages à proximité	21	30	2000	-	418,10	128,89	590,66
Nombre de sujet vendus (vivants)	30	1280	11400	147511	-	-	-
Poids des sujet vendus	30	3328	42864	441007,81	-	-	-
Nombre de traitements administres	30	1	8	95	3,17	0,25	1,37
Durée globale des traitements	30	5	23	371	12,37	0,76	4,18