

N° d'ordre :020

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences vétérinaires

## **Mémoire de fin d'études**

Pour l'obtention du **diplôme de Docteur Vétérinaire**

### **THÈME**

---

**Larves d'*Hermetia illucens* comme source de peptides antimicrobiens alternatives aux antibiotiques et de protéines en élevage : Revue bibliographique**

---

**Présenté par :**

Melle : **BENHABLES Manel**

Soutenu publiquement, le **08-07-2024** devant le jury :

Mme. **BOUHAMED R**

**MCA (ENSV)**

**Présidente**

**M. DJEZZAR R**

**MCB (ENSV)**

**Promoteur**

**M. GOUCEM R**

**MAA (ENSV)**

**Examineur**

## **Déclaration sur l'honneur**

Je soussigné, BENHABILES Manel, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris Internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

**Signature**

## **Remerciements**

*Je remercie tout d'abord Dieu le tout puissant de m'avoir  
donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste  
travail*

*En second lieu, je tiens à remercier mon encadreur Mr :*

*Redha DJEZZAR*

*Pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période  
du travail*

*Je remercie également :*

*Mme. BOUHAMED. R, d'avoir accepté de présider le jury  
d'évaluation de ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de  
mon profond respect.*

*Et Mr. Goucem. R, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Qu'il trouve ici les expression de mon profond respect.*

*Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé, et tous  
ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce  
travail.*

***Merci...***

## Dédicaces

*Je dédie ce travail à :*

*Mes chers parents, ma sœurs et mes frères*

*Pour leur amour, soutien, et encouragements durant toute  
mes années d'études.*

*Que Dieu les protège.*

*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour pouvoir  
réaliser ce travail*

*Tous ceux qui me sont chers,*

*Tous ceux qui m'aiment,*

*Tous ceux que j'aime,*

*Tous les enseignants qui m'ont suivi tout au long de mon  
parcours éducatif.*

## Résumé

Compte tenu de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques de nombreuses souches bactériennes dans la production animale, les peptides antimicrobiens semblent être une alternative tentante comme substances qui limitent et inhibent la croissance et le développement des agents pathogènes, ainsi qu'une option en médecine vétérinaire comme substituts potentiels aux antibiotiques, dont l'administration doit être limitée dans l'Union européenne. Les peptides antimicrobiens (PAM) sont un type de molécule effectrice utilisée par le système immunitaire inné de l'hôte pour se protéger contre l'invasion d'agents pathogènes. La plupart des PAM ne provoquent pas l'acquisition de résistance par les bactéries ; ils peuvent être utilisés comme alternative aux antibiotiques, contribuant ainsi à la création d'une nouvelle génération d'antimicrobiens. En raison de leur grande variété, les insectes sont des producteurs potentiellement prolifiques de nouveaux PAM. *Hermetia illucens* (la mouche soldat noire ; MSN) est un charognard et peut survivre en présence de nombreuses bactéries.

Dans cette revue bibliographique sont abordés, des informations générales sur les PAM du la MSN, leurs mécanismes d'action, leurs interactions, ainsi que des études, in vitro sur leurs effets sur les micro-organismes et in vivo sur les effets de la farine de larves d'*Hermetia illucens* comme complément alimentaire.

**Mots clés :** *Hermetia illucens*, peptides antimicrobiens, alternative aux antibiotiques, insectes, mouche soldat noire

## Abstract

Given the increase in antibiotic resistance of many bacterial strains in animal production, antimicrobial peptides appear to be a promising alternative as substances that limit and inhibit the growth and development of pathogens, as well as an option in veterinary medicine as potential substitutes for antibiotics, the use of which is to be limited in the European Union. Antimicrobial peptides (AMPs) are a type of effector molecule used by the host's innate immune system to protect itself from pathogen invasion. Most AMPs do not cause bacteria to acquire resistance; they can be used as an alternative to antibiotics; thus contributing to the creation of a new generation of antimicrobials. Due to their great diversity, insects are potentially prolific producers of new AMPs. *Hermetia illucens* (the black soldier fly; BSF) is a scavenger and can survive in the presence of many bacteria.

This literature review discusses general information on BSF AMPs, their mechanisms of action; their interactions, as well as in vitro studies on their effects on microorganisms and in vivo studies on the effects of *Hermetia illucens* larval meal as a feed additive.

**Keywords:** *Hermetia illucens*; antimicrobials peptides; alternative to antibiotics; insects; black soldier fly

## ملخص

نظرا لتزايد مقاومة المضادات الحيوية عند العديد من سلالة البكتيريا عند الحيوانات، تبرز البيبتيدات المضادة للميكروبات كبديل واعد للحد من نمو وتطور مسببات الأمراض وكبحها. فضلا عن كونها خيارا في الطب البيطري كبدائل محتملة للمضادات الحيوية، والتي يجب الحد من استخدامها في الإتحاد الأوروبي.

البيبتيدات المضادة للميكروبات هي نوع من الجزيئات الفعالة التي يستخدمها نظام المناعة الفطرية لدى المضيف للدفاع عن نفسه ضد غزو مسببات الأمراض. لا تؤدي معظم البيبتيدات المضادة للميكروبات إلى إكتساب البكتيريا للمقاومة، ويمكن إستخدامها كبديل للمضادات الحيوية مما يساهم في إناء جيل جديد من مضادات الميكروبات. بسبب تنوعها الكبير، تعد الحشرات منتجا محتملا للبيبتيدات المضادة للبكتيريا الجديدة. ذباب الجندي الأسود هو من الحشرات الكاسحة التي يمكنها البقاء على قيد الحياة في وجود العديد من البكتيريا.

تتناول هذه الدراسة معلومات عامة حول البيبتيدات المضادة للميكروبات الخاصة بذبابة الجندي الأسود، وآليات عملها وتفاعلاتها، بالإضافة إلى دراسات مختبرية حول تأثيراتها على الكائنات الحية الدقيقة ودراسات حية حول تأثيرات دقيق يرقات الجندي الأسود كإضافات غذائية.

**كلمات مفتاحية:** ذبابة الجندي الأسود، البيبتيدات المضادة للبكتيريا، بدائل المضادات الحيوية، الحشرات

## **Liste des figures**

**Figure 01 :** Les mécanismes de résistance aux antimicrobiens dans les cellules bactériennes

**Figure 02 :** cycle de vie de la mouche soldat noire

## **Liste des tableaux**

**Tableau 01 :** Les peptides antimicrobiens d'*Hermetia illucens*

## *Liste des abréviations*

**APC** : Antibiotiques Promoteurs de Croissance

**RAM** : Résistance aux Antimicrobiens

**C. jejuni** : Campylobacter jejuni

**SARM** : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

**E. coli** : Escherichia coli

**S. aureus** : Staphylococcus aureus

**PAM** : Peptides Antimicrobiens

**H. cecropia** : Hyalophora cecropia

**BLSE** : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu

**P. aeruginosa** : Pseudomonas aeruginosa

**T. castaneum** : Tribolium castaneum

**T. Molitor** : Ténébrion Molitor

**MSN** : Mouche Soldat Noire

**HI** : Hermetia Illucens

**M. flavus** : Mariniluteicoccus flavus

**CMI** : Concentrations Minimales Inhibitrices

## *Table des matières*

<b>Introduction Générale.....</b>	<b>1-2</b>
<b>Chapitre 01 : Les antibiotiques et l'antibiorésistance en aviculture.....</b>	<b>3-8</b>
<b>I. Les antibiotiques :.....</b>	<b>3-4</b>
I.1. Généralités.....	3
I.2. L'utilisation des antibiotiques en aviculture .....	3-4
<b>II. L'antibiorésistance.....</b>	<b>4-8</b>
II.1. Définition.....	4
II.2. Evolution, source et transmission de l'antibiorésistance.....	4-5
II.3. Mécanismes d'acquisition de l'antibiorésistance .....	5-6
II.4. L'antibiorésistance chez les bactéries des volailles.....	6-7
a. <i>Salmonella enterica</i> .....	6-7
b. <i>Campylobacter spp</i> .....	7
c. <i>Escherichia coli</i> .....	7
d. <i>Enterococcus spp</i> .....	7
e. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la pénicilline.....	7-8
<b>Chapitre 02 : Les alternatives naturelles aux antibiotiques en aviculture .....</b>	<b>9-13</b>
<b>I. Les additifs alimentaires .....</b>	<b>9</b>
I.1. Les huiles essentielles .....	9
I.2. Les extraits des plantes .....	9-10
I.2. Les acides organiques .....	10
I.2. Les probiotiques .....	11
I.2. Les prébiotiques .....	11-12
I.2. Les symbiotiques .....	12
I.2. Les enzymes .....	12

<b>II. Les peptides antimicrobiens.....</b>	<b>13</b>
<b>Chapitre 03 : Les peptides antimicrobiens des insectes .....</b>	<b>14-21</b>
<b>I. Généralités.....</b>	<b>14</b>
<b>II. Les principaux types de peptides antimicrobiens d'insectes .....</b>	<b>14-17</b>
<b>II.1. Cécropines .....</b>	<b>14</b>
<b>II.2. Défensines .....</b>	<b>15</b>
<b>II.3. Attacines .....</b>	<b>15</b>
<b>II.4. Moricines .....</b>	<b>15-16</b>
<b>II.5. Dorsocines .....</b>	<b>16</b>
<b>II.6. Diptéricines .....</b>	<b>16</b>
<b>II.7. Jelleines .....</b>	<b>16-17</b>
<b>II.8. Mélittine .....</b>	<b>17</b>
<b>II.9. Metchnikowin .....</b>	<b>17</b>
<b>III. Mécanismes d'action des PAM des insectes.....</b>	<b>17-18</b>
<b>IV. Applications des PAM d'insectes .....</b>	<b>18-21</b>
<b>IV.1. Applications des PAM d'insectes dans le domaine médical .....</b>	<b>18-19</b>
<b>IV.2. Applications des PAM d'insectes pour la santé du bétail .....</b>	<b>20</b>
<b>IV.3. Applications proposées des PAM d'insectes dans la chaîne alimentaire .....</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre 04 : Les PAM d'<i>Hermetia illucens</i> comme alternative aux ATB...22-29</b>	
<b>I. La mouche soldat noire (<i>Hermetia illucens</i>) .....</b>	<b>22-23</b>
<b>I.1. Description de l'insecte .....</b>	<b>22</b>
<b>I.2. Cycle de vie de la mouche soldat noire .....</b>	<b>22-23</b>
<b>II. Les peptides antimicrobiens d'<i>Hermetia illucens</i> .....</b>	<b>24-29</b>
<b>II.1. Diversité des peptides antimicrobiens chez <i>Hermetia illucens</i> .....</b>	<b>24</b>
<b>II.2. Les propriétés antimicrobiennes des PAM d'<i>Hermetia illucens</i> .....</b>	<b>24-26</b>
<b>II.3. Les effets des PAM d'<i>Hermetia illucens</i> sur les micro-organismes dans les études in vitro .....</b>	<b>26-28</b>

<b>II.4. Les effets de la farine de larves d'<i>Hermetia illucens</i> comme complément alimentaire (études in vivo) .....</b>	<b>28-29</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>30</b>
<b>Perspectives .....</b>	<b>31</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>32-52</b>

# *Introduction*

La croissance de la population mondiale et l'amélioration du niveau de vie dans les pays en développement sont liées à l'augmentation de la consommation et de la demande de sources de protéines d'origine animale et à l'augmentation des besoins en protéines qui ont désespérément besoin d'une production animale accrue (Kim et al., 2019). L'âge d'or des antibiotiques a commencé avec leur découverte. Par conséquent, les éleveurs ont utilisé de manière irrationnelle des antibiotiques dans l'alimentation animale pour améliorer les performances de production animale et assurer un rendement élevé des sources de protéines d'origine animale. (Nguyen et al., 2016) cependant, l'utilisation d'antibiotiques dans l'alimentation animale a entraîné la dissémination de la résistance aux médicaments parmi les bactéries et une diminution de la qualité des produits carnés (Thakur et al., 2017). Les humains s'approcheront progressivement du manque de médicaments pour guérir les infections, et ce manque finira par présenter un risque pour la santé publique mondiale (Lopez-Gálvez et al., 2021).

La résistance aux antimicrobiens est une menace pour la santé mondiale, et l'utilisation des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens dans la production animale en sont l'une des sources contributives. La volaille est l'un des types de viande les plus consommés dans le monde. Les troupeaux de volailles sont souvent élevés dans des conditions intensives en utilisant de grandes quantités d'antimicrobiens pour prévenir et traiter les maladies, ainsi que pour stimuler la croissance. Les agents pathogènes de la volaille résistants aux antimicrobiens peuvent entraîner l'échec du traitement, entraînant des pertes économiques, mais aussi être une source de bactéries/gènes résistants (y compris les bactéries zoonotiques) qui peuvent représenter un risque pour la santé humaine. Ainsi, des études approfondies visent à identifier des alternatives fiables aux antibiotiques (El-Hack et al., 2020 ; Agnolucci et al., 2020 ; Shirzadi et al., 2020)

Afin d'étoffer l'arsenal de thérapeutiques en matière d'anti-infectieux, les chercheurs se penchent sur de nouvelles molécules, et les PAM sont des candidats très prometteurs. En effet, leur action antibactérienne est très étudiée pour développer de nouveaux médicaments. Un des avantages est leur large spectre d'activité contre de nombreuses bactéries à Gram positif et négatif, mais également contre les champignons et certains virus enveloppés.

Des études récentes ont démontré que les insectes sont une source durable d'alimentation animale dans de nombreux pays du monde en raison de leur capacité à fournir des ingrédients nutritionnels. (Makkar ,2018). Notamment, l'insecte mouche soldat noire les larves de MSN (MSN; *Hermetia illucens* (Diptera : *Stratiomyidae*) avant le stade pré-nymphal peuvent être

exploitées comme une source à haute teneur en chitine, PAM et mélanine et est une source de protéines et d'huile de haute qualité. (Liu et al,2019 ; Ushakova et al,2019)

La mouche soldat noire se nourrit de substrats en décomposition et affiche une capacité surnaturelle à survivre dans des conditions défavorables en présence de micro-organismes abondants, par conséquent, MSN est l'une des sources les plus prometteuses pour l'identification des PAM.

Dans cette revue bibliographique, nous fournissons des informations générales sur les PAM d'*Hermetia illucens*, décrivons leur valeur médicale potentielle, discutons du mécanisme de leur synthèse et de leurs interactions, et considérons le développement d'une résistance bactérienne aux PAM par rapport aux antibiotiques, dans le but de fournir un candidat pour la substitution des antibiotiques dans l'élevage ou, dans une certaine mesure, pour bloquer le transfert horizontal des gènes de résistance dans l'environnement, ce qui est bénéfique pour le bien-être humain et animal.

### I. Les antibiotiques :

#### I.1. Généralités :

Le terme "antibiotiques" fait référence à des substances d'origine naturelle qui inhibent ou tuent les bactéries (Etebu et al, 2016), tandis que les "antimicrobiens" ont émergé avec le développement de substances naturelles, semi-synthétiques et synthétiques capables d'inhiber la prolifération des bactéries, des champignons et des parasites (Kourkouta et al, 2018).

Les antibiotiques peuvent être classés selon leurs structures moléculaires, leur mode d'action, leur spectre d'activité, leurs origines ou leur voie d'administration (Etebu et al, 2016). La plupart des antibiotiques sont produits par des actinomycètes filamenteux (souches de *Streptomyces*). D'autres bactéries (*Bacillus* et *Pseudomonas*) et des champignons (*Penicillium*) synthétisent également des molécules antibiotiques (Hutchings et al, 2019).

Les principaux mécanismes d'action des antibiotiques comprennent l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire, la rupture de la structure ou de la fonction de la membrane cellulaire, l'inhibition de la structure et de la fonction de l'acide nucléique, l'inhibition de la synthèse des protéines, et le blocage de voies métaboliques clés de la synthèse de l'acide folique (Dowling et al, 2017).

#### I.2. L'utilisation des antibiotiques en aviculture :

Les antibiotiques sont utilisés dans la production animale depuis plus de cinquante ans en tant qu'agents thérapeutiques prophylactiques ou en tant que promoteurs de croissance (Al Sattar et al, 2023). Par conséquent, la mauvaise utilisation et la surutilisation de ces antimicrobiens ont favorisé l'établissement de réservoirs microbiens porteurs de déterminants de la résistance aux antimicrobiens (RAM) chez le bétail, y compris la volaille. Comme certains des antimicrobiens appliqués aux animaux sont les mêmes que ceux administrés aux humains, la dissémination de la RAM pose une menace sérieuse pour le traitement efficace des infections bactériennes graves chez les humains, entraînant des coûts médicaux plus élevés, des séjours hospitaliers prolongés et une augmentation de la mortalité (Rodrigues et al, 2022 ; Hudson et al, 2019).

L'utilisation des APC (Antibiotiques Promoteurs de Croissance) a contribué à l'évolution et à la propagation de La RAM dans la microbiote intestinale (Nazeer et al, 2021 ; Luiken et al, 2019), incitant certains pays à interdire leur application dans la production animale.

## Chapitre 01 : Les antibiotiques et l'antibiorésistance en aviculture

---

Les APC sont des antibiotiques administrés à des doses sub-thérapeutiques, visant à modifier le microbiote intestinal de l'animal pour obtenir de meilleures performances. La dissémination des APC contribue à la sélection de bactéries intestinales, réduisant la concurrence pour les nutriments et améliorant les taux de croissance des animaux. Certains auteurs défendent ces avantages, arguant qu'ils sont importants dans les premiers stades de production ou qu'ils sont utiles en présence de conditions d'hygiène suboptimales (Rushton et al, 2015), tandis que d'autres rapportent qu'ils augmentent la productivité, soulignant l'importance d'une bonne gestion dans la production animale (Hudson et al, 2017).

### II. L`antibiorésistance :

#### II.1. Définition :

La résistance aux antimicrobiens (RAM) est une préoccupation majeure de santé publique dans le monde entier [1]. Elle se produit lorsque des germes comme les bactéries et les champignons développent la capacité de vaincre les médicaments conçus pour les tuer. Cela signifie que les germes ne sont pas tués et continuent de se développer. Les infections résistantes peuvent être difficiles, voire impossibles, à traiter. [2]

Au cours des dernières décennies, la mauvaise utilisation des antibiotiques chez les humains et les animaux producteurs d'aliments a entraîné l'émergence et la dissémination de bactéries résistantes aux antibiotiques (Kraemer et al, 2019 ; Hailu et al, 2021 ; Deblais et al, 2020).

De plus, l'utilisation de doses sous-thérapeutiques d'antibiotiques chez les animaux destinés à l'alimentation comme stimulateurs de croissance, de doses thérapeutiques pour le contrôle et le traitement des maladies infectieuses (Kassem et al, 2016 ; Kassem et al, 2016) ont également contribué au développement de micro-organismes résistants aux antimicrobiens.

#### II.2. Evolution, source et transmission de l`antibiorésistance :

Malgré des preuves convaincantes que la découverte des antimicrobiens a été révolutionnaire pour le contrôle de nombreuses maladies graves et mortelles, l'un des principaux inconvénients associés à leur utilisation prolongée est que de nombreuses bactéries pathogènes peuvent développer ou acquérir des caractéristiques de résistance au fil du temps par une grande variété de mécanismes (Christaki et al, 2020). Par exemple, *S. aureus* était initialement sensible à la pénicilline ; cependant, il est devenu résistant au fil du temps en raison du développement et de la production de pénicillinase qui inactive l'impact inhibiteur de la pénicilline (Truman et al, 2019).

La RAM peut être causée par :

- (1) des mutations génétiques microbiennes, ([Peterson et al, 2018](#)).
- (2) des traitements antibiotiques incomplets, permettant à certains agents pathogènes de survivre et de développer une résistance aux antibiotiques, ([Collignon et al, 2019](#)).
- (3) surutilisation d'antibiotiques, ([Alduhaidhawi et al, 2022](#)).
- (4) utilisation d'antibiotiques à des doses inférieures à celles recommandées,
- (5) consommation de produits animaux contenant des résidus d'antibiotiques,
- (6) utilisation d'engrais contenant des antibiotiques en agriculture et/ou en élevage animal.

Cependant, le chevauchement environnemental continu entre le bétail et l'activité humaine offre de nombreuses opportunités pour la transmission de bactéries résistantes aux antimicrobiens ou le développement de leurs gènes de RAM dans les deux sens ([Hassell et al, 2017](#)).

La RAM peut être transmise par :

- (1) contact étroit direct entre homme et bétail, ([Ventola et al, 2015](#) ; [Terefe et al, 2020](#)).
- (2) ingestion d'aliments et d'eau contaminés,
- (3) déchets biologiques contaminés,
- (4) transport/importation de produits animaux à travers le monde,
- (5) transfert clonal de bactéries résistantes ou transmission horizontale de gènes de RAM, ([Alduhaidhawi et al, 2022](#))
- (6) sol, fumier d'animaux, eaux usées et eaux usées, ou vecteurs tels que les invertébrés (insectes et punaises) et les animaux sauvages. ([Hendriksen et al, 2019](#)).

### II.3. Mécanisme d'acquisition de l'antibiorésistance

La résistance mondiale croissante aux antibiotiques chez les bactéries est entraînée par une variété de mécanismes, à la fois intrinsèquement ancestraux à la biologie d'un pathogène ou par des mécanismes émergents, déclenchés par la pression sélective croissante exercée par la surutilisation et la mauvaise utilisation des antibiotiques dans les secteurs humain, vétérinaire et agricole. ([Murugaiyan et al, 2022](#)).

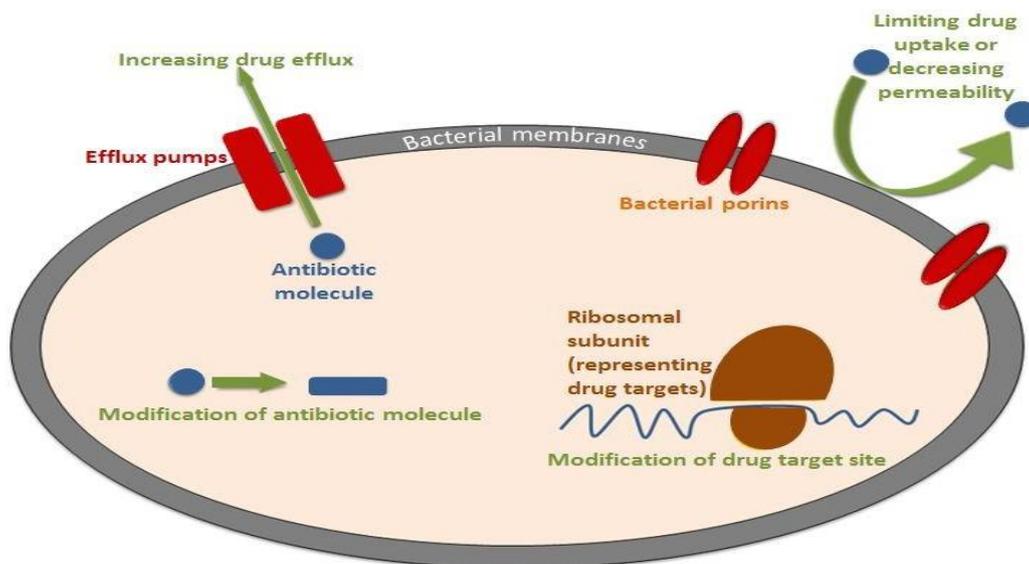
Au moins quatre mécanismes de résistance antimicrobienne bactérienne ont été bien définis :

- (1) Dégradation enzymatique des antibiotiques, par exemple la synthèse bactérienne de  $\beta$ -lactamases qui dégradent la classe d'antibiotiques  $\beta$ -lactamines ;

## Chapitre 01 : Les antibiotiques et l'antibiorésistance en aviculture

- (2) Modification de la cible de l'antibiotique, c'est-à-dire que la cible est modifiée de telle sorte que l'antibiotique ne peut plus se lier à son site d'action ;
- (3) Contrôle de l'entrée du médicament par des mutations dans les molécules de porine de la paroi cellulaire bactérienne et des modifications membranaires ;
- (4) Activation de systèmes de pompe d'efflux capables de pomper les antibiotiques hors de la cellule avant que les interactions antibiotique-cible ne se produisent. (Murugaiyan et al, 2022).

La figure ci-dessous illustre Mécanismes de résistance aux antibiotiques dans les cellules bactériennes.



**Figure 01 :** Les mécanismes de résistance aux antimicrobiens dans les cellules bactériennes. (Helmy et al, 2023)

### II.4. L'antibiorésistance chez les bactéries des volailles :

Les agents pathogènes les plus pertinents dans cette industrie, et associés à la résistance aux médicaments antimicrobiens, comprennent *Salmonella enterica*, *Campylobacter spp.* (Notamment *C. jejuni*), *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* Et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (bikowska et al, 2020 ; de Saraiva et al, 2022).

#### a. *Salmonella enterica* :

Les *Salmonella* sont des bactéries gram-négatives, anaérobies facultatives appartenant à la famille des Enterobacteriaceae, et sont considérées comme des commensaux de la microbiote intestinale des mammifères, oiseaux, reptiles, amphibiens, poissons et crustacés (Cosby et al, 2015)

Selon les études révisées par Saraiva et al., 2022, Des fréquences de résistance plus élevées ont été observées envers l'acide nalidixique, l'amoxicilline, l'ampicilline,

## Chapitre 01 : Les antibiotiques et l'antibiorésistance en aviculture

---

l'érythromycine, la pénicilline G, le sulfaméthoxazole et la tétracycline, tandis que des sensibilités plus élevées ont été associées aux aminosides spectinomycine et gentamicine.

### **b. Campylobacter spp :**

*Campylobacter spp.* Sont des bactéries omniprésentes que l'on peut trouver dans divers environnements, notamment le sol et l'eau, et comme commensaux du tractus gastro-intestinal de la volaille. Malgré cela, ils peuvent provoquer des maladies chez les animaux et les humains et constituent une cause importante de maladies d'origine alimentaire dans le monde ([Sahin et al, 2015](#)).

Les études sur le profil de résistance aux médicaments antimicrobiens de *Campylobacter spp* isolés de poulets de chair, de poules pondeuses, de carcasses de poulet et de viande de poulet ont révélé de hautes fréquences de résistance à l'acide nalidixique, à l'ampicilline, à la céphalexine, à la ciprofloxacine, à l'érythromycine, gentamicine et tétracycline ([de Saraiva et al, 2022](#)).

### **c. Escherichia coli :**

*E. coli* est un bacille gram-négatif appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* ([Daneshmand et al, 2019](#)). C'est une espèce bactérienne importante dans la triade humain-animal-environnement, car elle est un habitant commensal du tractus digestif des animaux, y compris des oiseaux, étant largement disséminée via le matériel fécal ([Islam et al, 2021](#)). Cette espèce est souvent étudiée comme un marqueur d'antibiorésistance.

Les *E. coli* isolés des volailles peuvent être résistants aux aminoglycosides, aux groupes  $\beta$ -lactamines (pénicillines et céphalosporines) et aux fluoroquinolones ([de Saraiva et al, 2022](#)).

### **d. Enterococcus spp :**

Les espèces d'*Enterococcus* sont omniprésentes et sont commensales du microbiote gastro-intestinal des humains et des animaux ([Dea et al, 2019](#)). Certaines souches d'entérocoques sont connues pour être pathogènes, notamment chez les oiseaux ([Souillard et al, 2022](#)).

Des études précédemment réalisées ont identifié des niveaux élevés de résistance aux aminoglycosides (streptomycine), aux tétracyclines (doxycycline et tétracycline) et aux quinolones (ciprofloxacine et enrofloxacin) chez les entérocoques isolés de la volaille ([de Saraiva et al, 2022](#)).

### **e. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline**

*S. aureus* est considéré comme l'espèce de staphylocoque la plus commune et pathogène isolée chez les volailles. Les staphylocoques sont des habitants naturels de la peau et des

## **Chapitre 01 : Les antibiotiques et l'antibiorésistance en aviculture**

---

muqueuses des oiseaux en bonne santé, étant ubiquitaires dans l'environnement avicole (bikowska et al, 2020 ; de Saraiva et al, 2022). La présence de *S. aureus* résistant aux antimicrobiens chez les animaux de production est une préoccupation mondiale pour la santé affectant à la fois les humains et les animaux (Lee et al, 2020).

Les staphylocoques provenant de la volaille peuvent être résistants à l'amoxicilline, à l'amoxicilline-acide clavulanique, à l'ampicilline, à la céfoxitine, au kanamycine, à la pénicilline et à la tétracycline. (De Saraiva et al, 2022).

### I. Les additifs alimentaires :

Les additifs alimentaires sont des produits naturels non nutritifs ajoutés à l'alimentation de base en tant que composants mineurs de l'alimentation pour améliorer la qualité de l'alimentation et des aliments d'origine animale et améliorer les performances et la santé des animaux. Ils favorisent également l'ingestion, l'absorption, l'assimilation des nutriments et la croissance des animaux en affectant des processus physiologiques tels que la fonction immunitaire et la résistance au stress (Jet et al, 2021).

Il a été rapporté que les additifs alimentaires pourraient être utilisés comme alternatives aux antibiotiques pour les poulets de chair afin de réduire les taux de mortalité et améliorer les performances sans compromettre l'environnement et la santé des consommateurs (Mehdi et al, 2018). Les additifs alimentaires couramment testés chez les volailles sont les groupes d'additifs alimentaires phytogéniques comprenant les huiles essentielles (Mehdi et al, 2018 ; Suganya et al, 2016 ; Qidong et al, 2021 ; Mohamed et al, 2022), les extraits de plantes (Reda et al, 2021), les acides organiques (Polycarpo et al, 2017). Et d'autres comme les prébiotiques (Letlhogonolo et al, 2020), les probiotiques (Letlhogonolo et al, 2020), et enzymes (Reda et al, 2020).

#### I.1. Les huiles essentielles

L'huile essentielle est classée comme l'essence végétale ou les dérivés benzéniques ou terpéniques obtenus par distillation de l'eau et/ou de la vapeur (El-Tarabily et al., 2021 ; Abd El-Hack et al., 2022b,c) Les huiles essentielles sont précieuses en raison de leurs capacités antimicrobiennes, antivirales, antioxydantes et antiparasitaires.

Dans la production de poulets de chair, les huiles essentielles démontrent le potentiel de traitement curatif dans diverses situations. Les huiles essentielles améliorent la production avicole en augmentant l'activité des enzymes digestives, en réduisant le nombre de produits de fermentation, en réduisant le nombre de pathogènes, en améliorant la digestion des nutriments, en améliorant l'accessibilité intestinale des nutriments importants, et en renforçant la capacité antioxydante et la fonction immunitaire (Alagawany et al., 2021b ; Abd El-Hack, et al, 2022b).

#### I.2. Les extraits des plantes

Les extraits de plantes et les épices jouent un rôle significatif dans l'amélioration à la fois de la productivité et de l'état de santé des espèces aviaires (El-Saadony et al., 2021g). Les impacts positifs des extraits de plantes ou des substances actives dans

## **Chapitre 02 : Les alternatives naturelles des antibiotiques en aviculture**

---

l'alimentation des oiseaux peuvent impliquer la stimulation de l'appétit et l'augmentation de l'ingestion d'aliments, améliorer la production d'enzymes digestives endogènes, stimuler l'immunité et avoir des activités antivirales, antibactériennes, anthelminthiques et antioxydantes. Les dérivés d'isoprène, les flavonoïdes, les glucosinolates et autres métabolites végétaux peuvent affecter la fonction physiologique et chimique de l'intestin des oiseaux. L'impact stabilisateur sur le microbiome intestinal peut être accompagné d'un métabolisme intermédiaire des nutriments (El-Saadony et al, 2021h ; Reda et al, 2021b; Saad et al. 2021a, b, c)

De nombreux agents pathogènes différents menacent la production avicole et animale, entraînant de graves pertes économiques (Attia et al., 2021, 2021a ; Hegazy et al., 2021 ; Salem et al., 2021a, 2022 ; Soliman et al., 2021). En raison de la limitation de l'utilisation de certains antibiotiques, des effets résiduels dangereux et du rapport coût-efficacité, l'utilisation d'additifs alimentaires à base de plantes gagne du terrain dans la production avicole. Les herbes, les épices et leurs extraits (plantes) peuvent être utilisés à diverses fins (Suganya et al., 2016 ; Abou-Kassem et al., 2021b). Ils ont des propriétés antibactériennes, coccidiostatiques (Djezzar et al, 2014) et anthelminthiques, favorisent la prise alimentaire, stimulent la réponse immunitaire et agissent comme antioxydants. Noix de muscade, cannelle, clous de girofle, cardamome, coriandre, cumin, anis, céleri, persil, fenugrec, poivron, poivre, raifort, moutarde, gingembre, ail, oignon, romarin, thym, menthe, shatavari, jivanti, shatavari et curcuma sont les additifs alimentaires à base de plantes les plus couramment utilisés dans l'alimentation des volailles (Suganya et al., 2016).

### **I.3. Les acides organiques :**

Les acides organiques sont des acides faibles qui ont un groupe acide carboxylique (R-COOH) et des valeurs nutritionnelles et des effets antimicrobiens dans les aliments pour animaux (Chahardoli et al, 2020). Les acides organiques sont utilisés dans les aliments pour animaux depuis de nombreuses années en raison de l'interdiction de l'utilisation d'antibiotiques (Polycarpo et al, 2017).

Les acides organiques les plus couramment utilisés dans l'alimentation des poulets sont les acides acétique, butyrique, citrique, formique, propionique, malique, tartrique et lactique (Letlhogonolo et al, 2020 ; Melaku et al, 2021 ; Hajati et al, 2018).

L'inclusion d'acides organiques dans l'alimentation des poulets de chair a été démontrée pour améliorer la digestibilité des protéines et des glucides, lutter contre les bactéries pathogènes (Yadav et al, 2016), et améliorer le taux de conversion alimentaire, l'utilisation des nutriments et le taux de croissance des poulets de chair (Qaisrani et al, 2015).

### I.4. Les probiotiques :

Les probiotiques sont ‘des souches vivantes de micro-organismes strictement sélectionnés qui, lorsqu'ils sont utilisés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte’ (Indikova et al, 2015). De même, les probiotiques sont des bactéries bénéfiques qui peuvent combattre les agents pathogènes dans le tractus gastro-intestinal des poulets comme l'entérite nécrotique subclinique (Shini et al, 2020), stimuler la croissance (Al-Khalaifa et al, 2019), et améliorer l'immunité de l'hôte (Murate et al, 2015 ; Guyard et al, 2016 ; Qamar et al, 2020). Les souches probiotiques ont également permis d'améliorer l'efficacité alimentaire, la protection intestinale, la capacité antioxydante et l'apoptose (Wu et al, 2019), l'utilisation des nutriments (Singh et al, 2019), la digestibilité de l'énergie, la disparition des polysaccharides non-amylacés (Wealleans et al, 2017), et le profil microbien du caecum et de la litière (De Cesare et al, 2019).

Les micro-organismes les plus utilisés comme additifs alimentaires dans la production de volailles sont des souches bactériennes, principalement des *Bifidobacterium* à Gram positif, et des groupes de bactéries lactiques tels que *Bacillus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*. Cependant, des souches de champignons et de levures sont également utilisées, principalement des espèces *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces Aspergillus* et *Candida*. (Djezzar et al, 2019 ; Patel et al, 2015 ; Bajagai et al, 2016 ; Zommiti et al, 2020).

### I.5. Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des glucides indigestibles par l'animal hôte mais peuvent être utilisés par des micro-organismes intestinaux utiles (Mohamed et al, 2020 ; Murate et al, 2015). Les prébiotiques se trouvent dans différentes sources alimentaires telles que l'avoine, l'orge, les pissenlits, la chicorée, les graines de chia, les graines de lin, l'oignon, l'ail, les amandes et l'artichaut (Davani-Davari et al, 2019). Les algues vertes (*Chlorophyta*) sont également considérées comme prébiotiques en raison de la présence de polysaccharides sulfatés solubles dans l'eau ; ils modulent la microbiote intestinale et l'immuno- modulation, et possèdent des propriétés antioxydantes, antibactériennes, anti-hyperlipidémiques et antidiabétiques (Wassie et al, 2021).

En général, les effets bénéfiques des prébiotiques sont l'altération des micro-organismes intestinaux, ce qui permet d'augmenter leur nombre, d'augmenter la digestibilité, de réduire les bactéries pathogènes, d'augmenter l'absorption des minéraux et des vitamines, de maintenir un pH intestinal optimal, et de maximiser l'utilisation des nutriments (Djezzar et al, 2017 ; Murate et al, 2015 ; Mazanko et al, 2018).

### I.6. Les symbiotiques

Les symbiotiques sont des combinaisons de probiotiques et de prébiotiques développées pour contourner certains des défis associés à la survie des probiotiques dans les intestins. Tirant parti des caractéristiques des probiotiques et des prébiotiques, il a été démontré que les symbiotiques ont un effet plus important sur le microbiote que les probiotiques ou les prébiotiques utilisés séparément, avec une production accrue d'acide lactique et d'acides gras à chaîne courte et une réduction de la concentration en acides gras ramifiés (Gibson et al, 2017 ; Slizewska et al, 2020). Les avantages des symbiotiques vont au-delà de l'amélioration de la croissance et de la santé du microbiote ; ils incluent également la limitation du développement de la résistance aux antibiotiques (Abdel-Wareth et al, 2019).

### I.7. Les enzymes

Les enzymes sont des catalyseurs des processus biochimiques qui sont composés de protéines, d'acides aminés avec des minéraux et des vitamines (Alagawany et al, 2018). Les enzymes sont les additifs les plus importants et utiles dans l'industrie de l'alimentation animale (Ojha et al, 2019). Ils peuvent être obtenus à partir de plantes, d'animaux et de micro-organismes (Velázquez et al, 2021). Les enzymes, en tant qu'additifs alimentaires dans la production de poulets de chair, sont produites par fermentation de champignons et de bactéries et sont utilisées pour maximiser l'efficacité de la conversion alimentaire. Bien que les animaux produisent des enzymes endogènes qui interviennent dans la digestion, ils ne dégradent pas efficacement les aliments et profitent de tous leurs composants nutritionnels ; par conséquent, des enzymes exogènes sont complétées pour augmenter les performances des animaux (Alagawany et al, 2018 ; Ojha et al, 2019).

Les pectinases, amylases, cellulase, galactosidases,  $\beta$ -glucanases, xylanases, les enzymes phytases, protéases et lipases associées sont les enzymes exogènes couramment utilisées dans l'industrie de l'alimentation animale (Ojha et al, 2019 ; Velázquez et al, 2021). Ces enzymes exogènes sont principalement utilisées chez les animaux monogastriques tels que les volailles et les porcs (Ugwuanyi et al, 2016).

L'utilisation d'enzymes dans l'alimentation des poulets a entraîné une efficacité élevée de l'utilisation de l'aliment, une réduction de la viscosité du digesta, une digestion et une absorption améliorées des nutriments, ainsi qu'une augmentation de l'ingestion d'aliments et du gain de poids. (Ojha et al, 2019 ; Mabelebele et al, 2017).

### II. Les peptides antimicrobiens :

Les peptides antimicrobiens (PAM) sont de petites protéines que l'on peut trouver dans presque tous les organismes vivants. Ils ont évolué comme mécanisme de défense de l'hôte contre les micro-organismes et sont importants pour l'immunité innée (Rodrigues et al, 2022 ; Line et al, 2022). Généralement, les PAM sont de petites molécules (<10 kDa) avec 12 à 50 acides aminés, présentant une activité antimicrobienne à large spectre contre les bactéries, les champignons, les protozoaires et les virus (Cruz et al, 2022). Les PAM présentent plusieurs avantages : ils peuvent présenter plusieurs modes d'action, sont facilement dégradés dans la nature, présentent une accumulation réduite, contribuent à l'amélioration de l'immunité de l'hôte, ont la capacité de neutraliser l'activité de nombreux micro-organismes et semblent présenter une faible fréquence de résistance (Rodrigues et al, 2022 ; Roque-Borda et al, 2021).

La majorité des PAM agissent en perturbant la membrane bactérienne via plusieurs mécanismes, notamment l'électroporation, la dépolarisation membranaire non lytique, la déstabilisation membranaire, la formation de pores, l'amincissement ou l'épaississement de la membrane, et le ciblage des lipides oxydés (Magana et al, 2020). Cependant, certains PAM peuvent également interagir avec des cibles intracellulaires, en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire, des protéines et de l'acide nucléique, et en interférant avec le renouvellement métabolique bactérien (Cunha et al, 2019).

En raison de leur effet bactériostatique ou bactéricide, les PAM peuvent être utilisés dans le contrôle prophylactique, ou pour le traitement, des infections bactériennes, tout en favorisant la croissance des poulets. Il a été démontré que les PAM réduisent significativement les charges bactériennes pathogènes dans l'intestin aviaire, tout en augmentant la population de bactéries bénéfiques et en modulant la microbiote intestinale (Rodrigues et al, 2022 ; Daneshmand et al, 2019).

L'utilisation des PAM synthétiques et recombinants comme additifs alimentaires peut entraîner des avantages pour la production avicole en favorisant l'immuno- modulation, en contrôlant les éclosions potentielles de pathogènes, en réduisant le développement de la résistance aux antimicrobiens et en diminuant le risque de consommation de pathogènes alimentaires résistants aux antibiotiques par les humains (Nazeer et al, 2021). De plus, les PAM peuvent agir de manière synergique avec les antimicrobiens conventionnels, permettant l'amélioration de l'activité antimicrobienne de ces composés. [3]

## Chapitre 03 : Les peptides antimicrobiens des insectes

---

### I. Généralités :

Les PAM d'insectes sont divisés en trois groupes en fonction de leur séquence et de leurs structures d'acides aminés : **(a)** les cécropines, les peptides linéaires avec une hélice  $\alpha$  mais dépourvus de résidus de cystéine ; **(b)** Les défensines avec 6 à 8 résidus cystéine conservés possèdent un réseau stabilisant de 3 ou 4 ponts disulfure et 3 domaines constitués par une boucle amino-terminale flexible ; et **(c)** des peptides avec une surreprésentation des résidus Proline et/ou Glycine (**Makarova et al, 2018**). Les PAM d'insectes les plus explorés sont les cécropines, la drosocine, les attacines, les diptéricines, les défensines, les ponéricines, la drosomycine et la méchnikowine. Cependant, d'autres nouveaux peptides peuvent encore être découverts (**Mylonakis et al, 2016 ; Zhang et Gallo, 2016**). Les défensines peuvent tuer sélectivement les bactéries à Gram positif, tandis que les cécropines sont actives contre les deux types (**Jozefiak et al, 2017**). Actuellement, il n'existe toujours pas de PAM dérivés d'insectes sur le marché. Cependant les PAM d'insectes peuvent être exploités comme alternative aux antibiotiques (**Jozefiak et al, 2017**).

### II. Les principaux types de peptides antimicrobiens d'insectes

#### II.1. Cécropines

Le premier peptide antimicrobien à avoir été identifié chez un insecte est la cécropine, trouvée chez un papillon, *Hyalophora cecropia*, dans les années 1980 (**Zhang et Gallo, 2016**). La famille des cécropines d'insectes comprend des peptides  $\alpha$ -hélicoïdaux amphipathiques et cationiques, produits sous forme de séquences pro-peptidiques qui sont traitées par protéolyse pour produire des formes actives matures de 35 à 55 résidus. Les cécropines sont caractérisées par des rapports hydrophobes d'environ 0,4 et un domaine amphipathique basique N-terminal lié à un segment C-terminal plus hydrophobe, par l'intermédiaire d'une région charnière flexible riche en proline et en glycine (**Brady et al, 2019**).

Les cécropines d'insectes sont également appelées sarcotoxines, lépidoptères et bactéricidines. (**Mylonakis et al, 2016**), et sont classés en plusieurs types sur la base de leur structure, à savoir (Cécropine-A, Cécropine-B, Cécropine-C, Cécropine-D). (**Wu et al, 2018**).

Les cécropines présentent une grande sélectivité pour les membranes bactériennes, principalement contre les bactéries Gram-négatives, et une faible tendance à générer une résistance, ce qui en fait des sources attrayantes pour de nouvelles stratégies antimicrobiennes (**Manniello et al, 2021**).

## Chapitre 03 : Les peptides antimicrobiens des insectes

---

### II.2. Défensines

Les défensines sont de petits peptides cationiques d'une masse moléculaire comprise entre 3 et 5 kDa. Riches en cystéines, ces peptides sont typiquement pourvus de 3 ponts disulfures intramoléculaires (Amerikova et al. 2019).

Les défensines d'insectes sont des polypeptides immunitaires naturels produits par le corps adipeux et l'hémolymphe lors de blessures accidentelles et d'invasion de micro-organismes pathogènes, et sont largement distribuées dans divers ordres d'insectes tels que les diptères, les hyménoptères, les odonates, les hémiptères, les lépidoptères et les coléoptères. Les défensines agissent principalement contre les bactéries Gram-positives, mais certaines sont également efficaces contre les bactéries Gram-négatives ou les champignons. Il a également été rapporté que les défensines d'insectes ont des activités antivirales et antitumorales. (Hanaoka et al, 2016).

### II.3. Attacines

Les attacines riches en résidus glycine ont été identifiées pour la première fois dans l'hémolymphe de *H. cecropia*. Elle a une masse moléculaire d'environ 20-23 kDa et un point isoélectrique de 5,7-8,3. Elle est plus efficace contre les bactéries gram-négatives. Elle se distingue en plusieurs types de A à F et est classée en deux catégories principales : les attacines acides et les attacines basiques. Elles sont également signalées chez divers insectes, à savoir *Helicoverpa armigera*, *Glossina morsitans*, *Heliothis virescens*, *Trichoplusia ni*, *Musca domestica* et *Manduca sexta*. (Lu et al, 2016).

### II.4. Moricines

Les peptides de moricine, initialement isolés de l'hémolymphe de la larve de *Bombyx mori* sous provocation bactérienne et découverts plus tard chez plusieurs autres espèces de papillons nocturnes, sont considérés comme étant exprimés uniquement chez les membres de l'ordre des lépidoptères (Xu et al., 2019).

La Moricine, est un peptide cationique de 42 acides aminés de long, une hélice  $\alpha$  avec des acides aminés chargés dans la moitié N-terminale à des intervalles de trois à quatre résidus d'acides aminés (Nazeer et al, 2020). La moricine a été signalée comme un antimicrobien potentiel avec un large spectre d'activité (Xu et al, 2019).

Quelques souches de nombreuses espèces pathogènes de microbes ont montré une sensibilité remarquable à la moricine, alors que de nombreuses souches ont montré une résistance à la moricine, ce qui indique que les activités antimicrobiennes de la moricine

## Chapitre 03 : Les peptides antimicrobiens des insectes

---

peuvent ne pas être spécifiques au genre ou à l'espèce, mais sont spécifiques à la souche. La spécificité de la souche pathogène des PAM peut limiter l'utilisation de la moricine en tant qu'antimicrobien similaire aux antibiotiques, et nécessite un test de sensibilité avant d'indiquer leur utilisation. (Singh et al, 2023).

### II.5. Drosocines

Elles ont été identifiées pour la première fois chez *Drosophila melanogaster* et sont conservées dans l'ensemble du genre *Drosophila* (19 résidus d'acides aminés). (Wu et al, 2018). Les drosocines sont très résistantes aux bactéries gram-négatives, et certaines drosocines riches en proline, c'est-à-dire les drosocines glycosylées, présentent une activité potentielle contre *E. coli* (Bluhm et al, 2016). Les drosocines sont très efficaces contre les bactéries et les champignons grâce à certains peptides formant des pores, qui les aident à pénétrer dans la membrane cellulaire. (Rahnamaeian et al, 2016).

### II.6. Diptéricines

Les diptéricines appartiennent à une famille de PAM riches en glycine que l'on trouve dans l'hémolymphe des diptères. Le membre le plus important de la famille est la diptéricine A, qui est principalement active contre les bactéries Gram-négatives (Wu et al, 2018).

### II.7. Jelleines

La famille des jelleines est un groupe de quatre peptides (jelleines I-IV) isolés à l'origine de la gelée royale de l'abeille mellifère (*Apis mellifera*), mais détectés par la suite dans certains échantillons de miel. (Lima et al, 2024).

Les jelleines sont constituées de 8 à 9 résidus d'acides aminés avec une charge nette hypothétique de 2+ ou 3+ et la plupart de ces résidus sont hydrophobes (38 à 50 %), ce qui est cohérent avec d'autres PAM connus (Lima et al, 2023).

La jelleine-I est active contre les bactéries gram-positives (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* et *Listeria monocytogenes*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subs. *Enterica* serovar *Paratyphi*, *Fusarium nucleatum* et *Citrobacter sakazakii*) d'intérêt médical (Jia et al, 2018 ; Jia et al, 2021 ; Jia et al, 2023 ; Zhou et al, 2021; Shen et al, 2023 ; Kim et al, 2020 ; Martins et al, 2020 ; Petrin et al, 2019 ; Jia et al, 2019). La jelleine-I a également été efficace contre des isolats cliniques de bactéries multi-résistantes telles que *S. aureus* résistant à la méticilline (Zhou et al, 2021). *E. coli*

## Chapitre 03 : Les peptides antimicrobiens des insectes

---

productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et *P. aeruginosa* résistant à la pipéracilline (Zhou et al, 2021).

### II.8. Mélittine

La mélittine est une toxine peptidique présente dans le venin d'abeille et efficace contre les bactéries (Jamasbi et al, 2018 ; Chen et al, 2016). Ce peptide a une structure linéaire avec 26 résidus d'acides aminés (Jamasbi et al, 2018 ; Lee et al, 2016). La mélittine a un fort effet antibactérien contre une variété de bactéries, notamment *Borrelia burgdorferi* (Socarras et al, 2017), *Listeria monocytogenes* (Wu et al, 2016), *S. aureus* et *P. aeruginosa* (Leandro et al, 2015 ; Picoli et al, 2017). RV-23, un peptide apparenté à la mélittine, présente une forte activité antibactérienne contre *E. coli* et *S. aureus* (Zhang et al, 2016).

### II.9. Métchnikowin

Il s'agit d'un peptide riche en proline de 26 résidus d'acide aminé identifié chez *D. melanogaster*. La métchnikowine est active contre les bactéries gram-positives et les champignons et ne présente aucune activité contre les bactéries gram-négatives. (Mohideen et al, 2021).

Bien que l'on pense généralement que les peptides courts riches en proline traversent la membrane plasmique bactérienne et perturbent les chaperons ou les ribosomes, la cible moléculaire précise des métchnikowines dans les bactéries est inconnue (Rahnamaeian et al, 2016). En revanche, l'effet antifongique de la métchnikowine chez *Fusarium graminearum* reflète la capacité du peptide à interagir avec la  $\beta$  (1,3) glucanosyl-transférase Gel1 et à inhiber l'activité de la succinate-coenzyme Q réductase (Bolouri Moghaddam et al, 2017b).

## III. Mécanismes d'action des PAM des insectes :

Les peptides antibactériens sont actifs contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, les champignons, les parasites eucaryotes et les virus, ainsi que contre les cellules cancéreuses. Parmi les mécanismes d'action des peptides antibactériens, on distingue l'interférence dans le métabolisme cellulaire, le ciblage des composants cytoplasmiques et la perturbation de la membrane cellulaire. Ces mécanismes d'action conduisent à la mort cellulaire (Ongey et al, 2018).

On peut distinguer quatre modèles parmi les mécanismes d'activité membranaire des peptides. Le premier est le modèle "barrel stave" caractéristique des peptides à structure  $\alpha$ -hélice ou  $\beta$ -sheet basé sur la création de canaux spécifiques. Les peptides se lient à la membrane cellulaire et s'insèrent dans le noyau hydrophobe de la membrane. Cela provoque des pores et

## Chapitre 03 : Les peptides antimicrobiens des insectes

---

des fuites de matériel cytoplasmique ainsi qu'une réduction du potentiel de la membrane. Les peptides endommagent donc les membranes cellulaires, perturbant l'homéostasie ionique des cellules et entraînant le dysfonctionnement et la mort des cellules bactériennes. (Sultana et al, 2021).

Dans le modèle "tapis", les peptides s'accumulent à la surface de la bicouche lipidique sans la pénétrer. Les peptides interagissent de manière électrostatique avec les têtes hydrophiles des phospholipides, recouvrant les surfaces membranaires comme un tapis.

À des concentrations élevées de peptides, la membrane est déstabilisée et rompue, le potentiel membranaire de la cellule est abaissé et les composants du cytoplasme fuient. Il s'agit d'un mécanisme similaire à celui d'un détergent. (Sultana et al, 2021).

Dans le modèle du port toroïdal, les PAM s'alignent perpendiculairement à la bicouche lipidique et induisent une courbure locale avec des pores formés en partie par des peptides et en partie par des têtes phospholipidiques. La supramolécule lipidique-peptidique transitoire qui en résulte est appelée "port toroïdal". Contrairement au modèle "barrel stave", les pores se forment lorsque le système hydrophobe et hydrophile est perturbé. En outre, dans ce modèle, il arrive que les molécules d'PAM pénètrent dans le cytoplasme, interagissant directement avec les composants intracellulaires. Les peptides dont l'activité antimicrobienne est liée au mécanisme des "pores annulaires désordonnés" peuvent être ancrés à la membrane à différents angles et non perpendiculairement à la membrane comme dans le mécanisme "annulaire" (Sultana et al, 2021).

### IV. Applications des PAM d'insectes :

#### IV.1. Applications des PAM d'insectes dans le domaine médical

De nombreux PAM d'insectes, tels que certaines défensines, thanatines et coléoptéricines, présentent une activité lithique faible ou nulle contre les érythrocytes humains (Hirsch et al, 2018). Les bactéries multi-résistantes sont devenues un problème de santé majeur c'est pourquoi les PAM d'insectes et leurs dérivés artificiels ont été proposés comme alternatives ou adjuvants aux antibiotiques classiques (Simons et al, 2020 ; Deslouches et al, 2020). La défensine 1 de *T. castaneum* peut inhiber la croissance de *Streptococcus pneumoniae* multi-résistants in vitro, en diminuant la production de cytokines dans les macrophages infectés (Lindhauer et al, 2019).

La même défensine 1 est active contre les souches de *S. aureus* résistants à la méticilline in vitro, augmente les survivants adultes infectés de *Caenorhabditis elegans* et ne présente aucune cytotoxicité contre les érythrocytes humains (Rajamuthiah et al, 2015). La défensine

## Chapitre 03 : Les peptides antimicrobiens des insectes

---

TcPaSK, dérivé artificiel de la défensine 3 de *T. castaneum* avec une cationicité plus élevée et une hydrophobicité réduite, peut s'opposer à la croissance de *S. aureus* par perméation membranaire, mais il existe des preuves d'un blocage possible de la division cellulaire (**Robles-Fort et al, 2021**).

Les oxystérines 1, 2 et 3 d'*Oxysternon conspicillatum* sont actives contre les bactéries multi-résistantes, telles que *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*, mais généralement pas contre les bactéries Gram-positives, avec une activité hémolytique limitée (**Toro Segovia et al, 2017**).

En outre, une isoforme de la cécropine B appelée Cec B Q53 a montré une capacité prometteuse à contenir *P. aeruginosa*, *E. coli* et *Staphylococcus*, avec une grande stabilité aux variations de pH, de salinité et de température, sans montrer d'activité cytotoxique ou hémolytique significative (**Romoli et al, 2019**).

En plus d'exercer une fonction défensive dans les défis immunitaires, une activité antitumorale des PAM d'insecte a été évaluée. Chez *Drosophila melanogaster* (Meigen) (*Diptera : Drosophilidae*), les larves affectées par l'hyperplasie de la glande lymphatique ont une expression plus élevée des gènes codant pour les PAM (**Araki et al, 2019**). Une expression ectopique de défensine, de drosomycine et de diptéricine dans le corps gras a supprimé de manière significative le phénotype d'hyperplasie des glandes lymphatiques chez les mutants présentant une hyperplasie maligne (**Araki et al, 2019**). En ce qui concerne les applications dans le domaine de la santé, la cécropine XJ isolée de *Bombyx mori* L. (*Lepidoptera : Bombycidae*) inhibe sélectivement la croissance des cellules cancéreuses gastriques in vitro sans nuire au développement des cellules saines et réduit la croissance du cancer chez les souris in vivo (**Wu et al, 2015**). En outre, des PAM synthétiques ont été étudiés en vue d'éventuelles applications antitumorales. Le peptide CA-M est la fusion des régions N-terminales de la Cécropine A et de la Mélittine, connue pour son activité antitumorale mais avec une cytotoxicité élevée (**Rady et al, 2017**).

Une autre propriété des PAM d'insectes est leur capacité à contraster les tripanosomatides. La défensine recombinante d'insecte rDef1.3, dérivée d'une défensine de *Triatoma pallidipennis* (*Hemiptera : Reduviidae*), augmente activement la mort de *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma rangeli* et *Leishmania major* ainsi que l'altération de leur morphologie (**Diaz-Garrido et al, 2021**). En outre, certains PAM se sont révélés être des agents spermicides dotés d'une activité antimicrobienne qui pourraient éventuellement prévenir les maladies sexuellement transmissibles (**Tanphaichitr et al, 2016**).

### IV.2. Applications des PAM d'insectes pour la santé du bétail

Les peptides antimicrobiens offrent un grand espoir en raison du problème mondial de l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le mécanisme d'action des PAM d'insectes a évolué sur plus d'un siècle d'évolution et est très conservateur, suggérant un faible risque de résistance bactérienne. De plus, les insecticides PAM insecticides peuvent également protéger le corps contre les virus et les champignons ([Gasco et al, 2020](#)).

Les repas d'insectes sont riches en composés bioactifs et en nutriments, de sorte qu'ils peuvent remplacer partiellement les sources de protéines conventionnelles dans l'alimentation animale, telles que le tourteau de soja et la farine de poisson. En plus de leur teneur élevée en protéines, les repas d'insectes sont riches en acides gras à chaîne courte et moyenne et en chitine, ainsi qu'en peptides et polysaccharides produits par les insectes qui peuvent avoir des effets antibactériens et/ou immunostimulants. L'immuno-stimulation et la résistance accrue aux maladies suggèrent qu'un petit ajout de repas d'insectes à l'alimentation peut être un complément puissant pour fournir une "alimentation animale saine" ou des "vaccins oraux non spécifiques naturels" pour stimuler le système immunitaire des animaux. Ils peuvent être utilisés comme un "traitement préventif" contre les situations stressantes pour les animaux, telles que le transport ou les changements saisonniers de température, qui sont généralement associés à un risque accru d'infection ([Gasco et al, 2020](#)).

Par conséquent, l'utilisation de repas d'insectes fournissant une variété de différents PAM en tant qu'additif alimentaire pour animaux pourrait ouvrir de nouvelles possibilités dans la production animale. Une solution intéressante dans la production animale pourrait être la supplémentation alimentaire avec une substance active, une fraction antimicrobienne de protéines extraites de repas d'insectes riches en matières grasses séchés ([Józefiak et al, 2017](#)).

Chez les poulets de chair, la présence de peptides antimicrobiens dans la ration améliore les performances de croissance, modifie positivement la microflore intestinale, renforce la fonction immunitaire, et soutient la digestibilité des nutriments et la santé intestinale ([Wang et al, 2016](#)).

Les peptides antimicrobiens provenant des insectes peuvent également protéger contre les virus et les champignons. De plus, contrairement aux antibiotiques, par exemple, les PAM dérivés de *Hermetia illucens* peuvent fournir un effet défensif qui protège les animaux contre l'infection par des microbes pathogènes et modifie le comportement des cellules en réponse aux dommages externes ([Chaturvedi et al, 2020](#)). Cependant, les effets biologiques des peptides dépendent de leur biodisponibilité, qui est déterminée par leur résistance.

### IV.3. Applications proposées des PAM d'insectes dans la chaîne alimentaire

En raison de la croissance constante de la population mondiale et de l'augmentation des souches pathogènes résistantes aux agents de conservation alimentaires couramment utilisés, il est essentiel de trouver de nouveaux agents de conservation alimentaires et de concevoir des emballages actifs afin d'améliorer la durée de conservation des produits. Ainsi, les PAM ont fait l'objet d'une étude approfondie (Sultana et al, 2021 ; León Madrazo et al, 2020). Le seul PAM utilisé et approuvé dans l'industrie alimentaire est la bactériocine Nisine (Hwanhlem et al, 2017), mais la recherche sur les PAM issus d'insectes suscite de plus en plus d'intérêt. (Dang et al, 2020 ; Sultana et al, 2021 ; Hwang et al, 2022).

L'activité antimicrobienne de la Jelleine-1, qui se trouve habituellement dans la gelée royale, a été démontrée contre *Listeria monocytogenes* d'origine alimentaire, avec une activité de formation de pores et une interaction néfaste avec l'ADN du pathogène. En outre, la Jelleine-1 modifie considérablement la formation de biofilm. (Shen et al, 2023).

Les larves de *T. Molitor*, qui ont été confrontées à *Lactiplantibacillus plantarum* comestible riche en PAM, ont démontré une forte activité antimicrobienne contre les bactéries alimentaires et les souches fongiques qui produisent des aflatoxines. La stabilité de cet extrait est remarquable dans une variété de températures, de salinité et de pH, ce qui en fait un conservateur idéal pour la sauce soja (Hwang et al, 2022). En plus de la protection des aliments, les PAM ont aussi été suggérées pour la fabrication d'emballages actifs. (Sultana et al, 2021 ; León Madrazo et al, 2020).

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques

---

### I. La mouche soldat noire :

#### I.1. Description de l'insecte :

*Hermetia illucens*, également connue sous le nom de mouche soldat noire (MSN), appartient à l'ordre des diptères dans la famille des *Stratiomyidae*. Elle est originaire des Amériques et est maintenant présente dans le monde entier dans les régions tropicales et tempérées (Wang et Shelomi, 2017). *Hermetia illucens* est utilisée pour la bioconversion des déchets organiques, comme additif alimentaire pour le bétail et l'aquaculture, et est économiquement l'un des insectes agricoles les plus importants au monde (Vogel et al., 2018).

#### I.2. Cycle de vie de la mouche soldat noire :

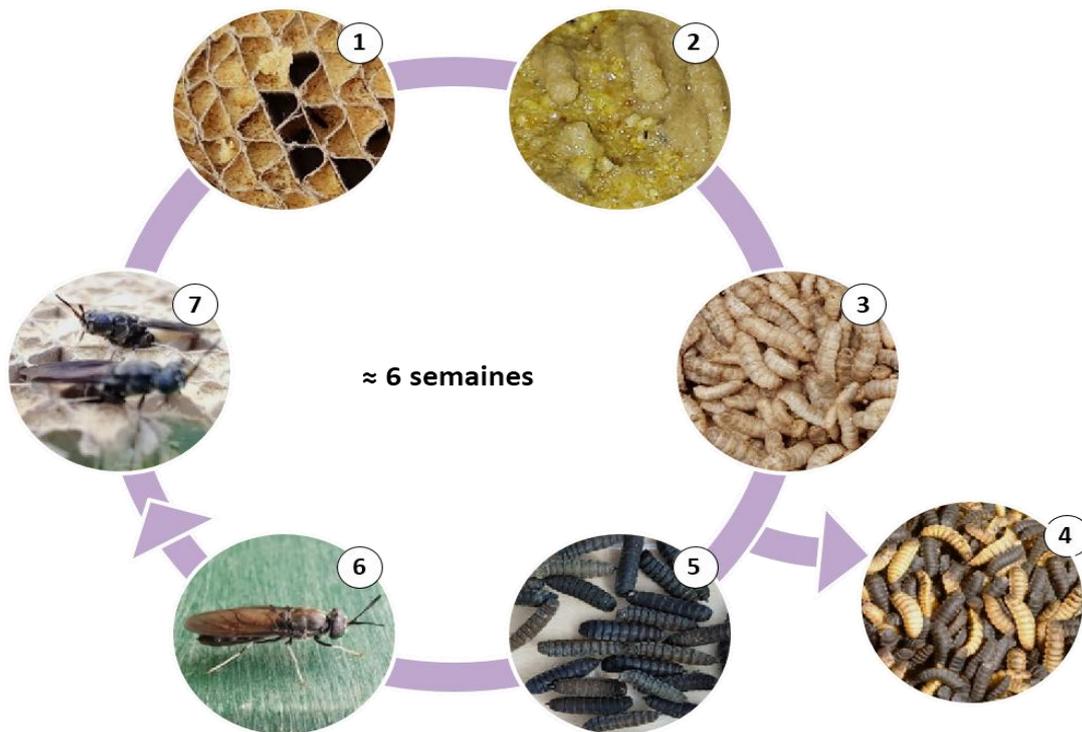
La mouche soldat noire passe par cinq étapes principales dans son cycle de vie : les stades œuf, larve, pré-pupal, pupal et adulte (Da Silva et al., 2019). La phase la plus longue de son cycle de vie se déroule aux stades larvaire et pupa, tandis que les stades œuf et adulte sont courts. Les femelles pondent entre 500 et 900 œufs (Agus et al., 2020). En moyenne, les œufs éclosent en quatre jours et varient selon la saison, la région et la température.

Il y a six stades larvaires dans la phase larvaire et la taille des larves varie de 1,8 à 20 mm, les larves de 20 mm étant appelées larves matures. Les larves qui ont émergé des œufs commencent à se nourrir immédiatement de divers types de matière organique, notamment du fumier animal, des fruits et légumes en décomposition et des déchets alimentaires, les taux de consommation augmentant considérablement après le 3ème stade (Cuncheng et al., 2019).

Lorsque les larves atteignent le 6ème stade, elles subissent une mélanisation entraînant une coloration plus foncée de la cuticule pour devenir des pré-pupes. A ce stade, l'insecte vide son tube digestif et cesse de se nourrir. Les pré-pupes migrent ensuite de leur source de nourriture vers des crevasses sèches pour se métamorphoser en pupes en 7 à 10 jours. Le stade nymphal, pendant lequel les larves ne bougent ni ne mangent pendant au moins 8 jours, se termine par l'émergence de l'adulte (Da Silva et al., 2019).

La mouche adulte ne se nourrit que d'eau et dépend de la graisse stockée au stade larvaire. Il ne nuit pas aux cultures, ne pollue pas l'environnement, ne propage pas de maladies et n'envahit pas les maisons ou les restaurants, mais vit plutôt loin des humains, mûrissant et s'accouplant principalement dans des zones ombragées (Cuncheng et al., 2018). La mouche s'accouple et pond pendant 5 à 8 jours. Peu de temps après avoir pondu, la femelle meurt (Da Silva et al., 2019).

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques



**Figure 02 :** Cycle de vie d'*Hermetia illucens* et durée des différents stades de développement

En règle générale, les périodes indiquées concernent environ les deux tiers des individus d'une population/ génération donnée. Même dans des conditions optimales et constantes, certaines larves se développent plus rapidement et d'autres avec beaucoup de retard. Grâce à cette variabilité ancrée génétiquement, au moins une partie de la population peut, dans la nature, éviter d'éventuelles conditions de développement défavorables (p. ex. manque de nourriture, phases de sécheresse, etc.).

- 1. Œufs :** 3 à 5 jours
- 2. Jeunes larves :** 6 à 8 jours. De l'éclosion de l'œuf à la fin du 2<sup>e</sup> stade larvaire
- 3. Larves d'engraissement :** 12 à 16 jours Du 3<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> stade larvaire
- 4. Fin de l'engraissement et récolte :** L'engraissement se termine avant que les larves, sous forme de pré-pupes sombres, ne cessent de s'alimenter et cherchent un endroit approprié pour la nymphose. La récolte a lieu dès que les premières pré-pupes apparaissent (au plus tard lorsque la proportion de pré-pupes atteint 20 %, vers les jours 18 à 22 du développement larvaire).
- 5. Stade de pupes :** 7 à 12 jours
- 6. Mouche adulte :** 7 à 21 jours Les mouches fraîchement écloses atteignent leur maturité sexuelle au bout de 2 à 3 jours ; les femelles éclosent environ 1 à 2 jours après les mâles, la copulation a lieu environ 3 jours après l'émergence hors de la nymphe.
- 7. Ponte :** Au plus tôt 2 jours après la copulation, la femelle pond un paquet de 200 à 1300 œufs

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques

---

### II. Les peptides antimicrobiens de la MSN :

#### II.1. Diversité des peptides antimicrobiens chez *Hermetia illucens* :

La mouche soldat noire (*Hermetia illucens*) est un insecte coprophage qui se nourrit de matières organiques en décomposition. Son environnement riche en micro-organismes stimule la production de peptides antimicrobiens (PAM) et d'autres substances antimicrobiennes (Müller et al., 2017). Ces dernières années, les PAM produits par HI (*Hermetia illucens*) ont fait l'objet de recherches intensives en raison de leur potentiel d'application dans divers domaines.

Il a été démontré que HI exprime plus de 50 gènes codant pour des PAM putatifs (Van Moll et al., 2022). Outre leur rôle immunologique, les PAM maintiennent et façonnent également la communauté bactérienne intestinale de HI (Vogel et al., 2018).

Des études ont démontré que l'exposition de HI à des bactéries, soit par le biais de l'alimentation, soit par injection directe, déclenche une réponse immunitaire impliquant la production d'PAM (Zdybicka-Barabas et al., 2017 ; Vogel et al., 2018).

Selon Vogel et al. (2018) il existe 6 attacines, 7 cécropines, 26 défensines, 10 diptéricines et 4 peptides de type knottin.

#### II.2. Les propriétés antimicrobiennes des PAM de HI :

Les PAM de HI présentent une activité antimicrobienne contre un large spectre de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, y compris des pathogènes résistants aux antibiotiques (Park et al., 2015 ; Park et Yoe, 2017a, 2017b ; Shin et Park, 2019 ; Elhag et al., 2017 ; Xu et al., 2020 ; Li et al., 2020 ; Moretta et al., 2020).

Parmi les PAM spécifiques à la mouche soldat noire on cite :

- **DLP4** : C'est un peptide de type défensine, d'un poids moléculaire de 4,27 kDa, qui a été découvert par Park et al. (2015). Il présente une activité antimicrobienne efficace contre les bactéries Gram-positives.
- **DLP3** : C'est un peptide de type défensine, d'un poids moléculaire de 4,25 kDa, il a été isolé par Park et Yoe (2017b). Il montre une forte activité antimicrobienne contre un large spectre de bactéries, Gram-positives et Gram-négatives.
- **HI-attacine** : Cette attacine d'un poids moléculaire de 17,7 kDa, a été identifiée par Shin et Park (2019). Elle présente des activités antibactériennes contre *E. coli* et SARM.
- **StomoxynZH1** : Ce peptide, découvert par Elhag et al. (2017), présente une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positives (*Staphylococcus aureus*), Gram-

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques

négatives (*Escherichia coli*) et les champignons (*Rhizoctonia solani* et *Sclerotinia sclerotiorum*).

- **Hidefensin-1, Hidiptericin-1 et HiCG13551** : Ces peptides, identifiés par [Xu et al. \(2020\)](#), présentent des activités antimicrobiennes contre *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, et *Staphylococcus aureus*.

Le tableau suivant représente les principaux peptides antimicrobiens de la MSN et leurs séquences.

**Tableau 1** : peptides antimicrobiens d'*Hermetia illucens* ([Szczepanik et Świątkiewicz 2023](#))

AMP	Famille	Séquence	Référence
<i>HI-attacin</i>	Attacine	MASKFLGNPNHNIGGGVFAAGNTRSNTPSLGAFG TLNLKDHS LGVSH TITPGVSDTFSQNARLNILKTP DHRVDANVFN SHTRLNNGFAFDKRGGS LDYTHR AGHGLSLGASHIPKFGTTAELTGKANLWRSPSGL STFDLTGSASRTFGGPMAGRNNFGAGLGF SHRF	Shin et al., 2019
<i>CLP1</i> ( <i>Cecropin-like peptide 1</i> )	Cécropine	MNFTKLFVVFVAVLVAFAGQSEAGWRKR VFKPV EKFGQRVRDAGVQGI AIAQQGANVLATARGGPP QQG	Park et al., 2017
<i>CLP2</i> ( <i>Cecropin-like peptide 2</i> )		MNFAKLFVVFVAVLVAFSGQSEAGWWKR VFKPV EKLGQRVRDAGIQGLEIAQQGANVLATARGGPP QQG	
<i>CLP3</i> ( <i>Cecropin-like peptide 3</i> )		MNFTKLFVVFVAVLVIAFSGQSEAGWWKR VFKPV ERLGQRVRDAGIQGLEIAQQGANVLATVRGGPP QQG	
<i>DLP1</i> ( <i>Defensin-like peptide 1</i> )	Défensine	MRSVLVLGLIVA AFAVY TSAQPYQLQYEEDGLD QAVELPIEEEQLPSQVVEQH YRAKRATCDLLSPF KVGHAACALHCIALGRRGGWCDGRAVCNCR	Park et al., 2015
<i>DLP2</i> ( <i>Defensin-like peptide 2</i> )		MRSILVLGLIVA AFAVY TSAQPYQLQYEEDGPGY ALELPSEEEGLPSQVVEQH YRAKRATCDLLSPFK VGHAACALHCIAMGRRGGWCDGRAVCNCR	
<i>DLP3</i> ( <i>Defensin-like peptide 3</i> )		MRSILVLGLIVA VFGVY TSAQPYQLQYEEDGPEY ALVLPPIEEEELPSQVVEQH YRAKRATCDLLSPFGV GHAACAVHCIAMGRRGGWCDGRAVCNCR	Park et al., 2017
<i>DLP4</i> ( <i>Defensin-like peptide 4</i> )	Défensine	MVHCQPFQLETEGDQQL EPVVAEVDDVVDLVAI PEHTREKRATCDLLSPFKVGHAACAAH CIARGKR GGWCDKRAVCNCRK	Park et al., 2015
<i>Hidefensin 1</i>		ATCDLLSATKVKSTACAAHCLLKG HGGYCN SK LVCVCR	Xu et al., 2020
<i>Hill_BB_C6571</i>		ATCTNWNCR TQCIARGKRGGYCVERNICKCTS	Moretta et al., 2020
<i>Hill_BB_C16634</i>		Unknown	
<i>Hill_BB_C46948</i>		RKCTASQCTRVCKKLG YKRGYCSSTKCVC	Moretta et al., 2020

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques

<i>Hidiptericin-1</i>	diptericin	Unknown	Xu et al., 2020
<i>Sarcotoxin1</i>	Sarcotoxines	GWLKRKIGMKFILGTTLAIVVAIFGQCQAATWSY NPNGGATVTWTANVAATAR	Elhag et al., 2017
<i>Sarcotoxin (2a)</i>		GWLKRKIGKKFILGTTLAIVVAIFGQCQAATWSY NPNGGATVTWTANVAATAR	
<i>Sarcotoxin (2b)</i>		GWLKRKIGKKFILGTTLAIAVAIFGQCQAATWSY NPNGGATVTWTANVAATAR	
<i>Sarcotoxin3</i>		GWLKRKIGMMKNSNFNSTEEREAAKKNYKRK YVPWFSGANVAATAR	
<i>StomoxynZH1</i>	Stomoxyn	RGFRKHFNNLPICVEGLAGDIGSILLGVESDIGAL AGAIANLALIAGECAAQGEAGAAVVAAT	
<i>HiCG13551</i>	IATP	Unknown	Xu et al., 2020

### II.3. Les effets des PAM d'*Hermetia illucens* sur les micro-organismes dans les études in vitro :

Plusieurs études ont évalué l'activité antimicrobienne des PAM dérivés de HI contre une large gamme de micro-organismes.

L'étude de [Scieuzo et al. \(2023\)](#) a identifié 33 PAM dérivés de l'hémolymphe de HI, dont 13 étaient spécifiquement induits par des bactéries Gram-négatives et/ou Gram-positives. Ainsi, *E. coli* et *M. flavus* ont tous deux induit l'expression de six PAM (défensine, attacine et peptide riche en cystéine), Les défensines étaient les PAM les plus fréquemment détectés.

[Lee et al. \(2020\)](#) ont mené une étude pour déterminer l'activité antimicrobienne de l'extrait de larves HI immunisées avec *Lactobacillus* contre les espèces de *Salmonella*. Cette étude a démontré que l'hémolymphe des larves HI immunisées avec *Lactobacillus casei* présentait l'activité antimicrobienne la plus élevée contre les espèces de *Salmonella*. L'activité antimicrobienne était la plus élevée contre *Salmonella pullorum* et était résistante à la chaleur et à une large gamme de pH, et l'extrait n'a montré aucun effet cytotoxique sur les cellules humaines et animales.

De plus, [Vogel et al. \(2018\)](#) ont étudié l'effet du régime alimentaire et du stade de développement des larves sur l'activité antimicrobienne des extraits de larves H1. Ils ont constaté que le régime alimentaire riche en protéines et en huile végétale avait le plus grand impact sur l'activité antimicrobienne. Les extraits aqueux des larves élevées avec un régime

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques

---

riche en protéines et en cellulose présentait la meilleure activité contre les bactéries Gram-négatives, tandis que les extraits de chloroforme des larves élevées avec un régime riche en lignine, en bactéries et en huile végétale étaient les plus efficaces contre les bactéries Gram-positives.

Pour tester l'activité antimicrobienne des 36 bibliothèques d'PAM de HI, une étude de criblage réalisée par **Van Moll et al. (2022)** a été menée contre une bactérie à Gram positif (*S. aureus*), deux bactéries à Gram négatif (*E. coli* et *P. aeruginosa*) et deux espèces fongiques (*C. albicans* et *A. fumigatus*). Les résultats ont montré que les cécropines présentaient la plus forte activité antimicrobienne parmi les PAM testés, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) allant de 0,50  $\mu\text{M}$  à 2  $\mu\text{M}$  contre *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Tandis qu'une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* a été observée pour les défensines Hill-Def2a, Hill-Def2b et Hill-Def4. Dans les gammes de concentrations testées, aucun peptide n'a montré de signes d'activité contre *Aspergillus fumigatus* et *Candida albicans*.

**Li et al. (2017)** ont démontré que DLP2 et DLP4 étaient actifs contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Streptococcus suis* et *Listeria ivanovii*. Une autre étude réalisée par **Park et al. (2015)** a testé la concentration minimale inhibitrice de DLP4 contre *Escherichia coli*, *Enterobacter aérogènes*, *Pseudomonas aeruginosa*, SARM *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus epidermidis*. Il a été établi que la DLP4 présentait une activité élevée contre les bactéries Gram-positives. Cependant, aucune activité antimicrobienne n'a été observée contre les bactéries Gram-négatives.

D'un autre côté **Park et Yoe (2017)** ont évalué l'activité antimicrobienne de DLP3 contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. DLP3 a montré une activité antimicrobienne significative contre SARM, *S. aureus* et *E. coli*.

L'activité antimicrobienne du stomoxynZH1 contre les bactéries Gram-positives *S. aureus*, les bactéries Gram-négatives *E. coli*, le champignon *R. solani Khün (riz)-10* et le champignon *S. sclerotiorum (Lib.) de Bary-14* a été déterminée (**Elhag et al., 2017**). Le Trx-stomoxynZH1 a présenté un fort effet inhibiteur sur les bactéries *S. aureus* (27-54  $\mu\text{g/ml}$ ) et *E. coli* (15-30  $\mu\text{g/ml}$ ). En outre, il a induit une forte activité antimicrobienne contre les champignons *R. solani Khün (riz)-10* et *S. sclerotiorum (Lib.) de Bary-14* (pour les deux > 98  $\mu\text{g/ml}$ ).

L'étude de **Shin et Park (2019)** a contribué à l'étude de l'activité antimicrobienne de la rHI-attacine contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (SARM). À cette fin, un test de

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques

---

zone d'inhibition a été réalisé. La rHI-attacine a montré une activité antibactérienne contre *E. coli* et *S. aureus* résistant à la méticilline.

### II.4. Les effets de la farine de larves d'*Hermetia illucens* comme complément alimentaire (études in vivo) :

Les PAM de farine d'insectes semblent être une option séduisante en médecine vétérinaire en tant que remplaçants potentiels des antibiotiques qui ont été administrés en grandes quantités et pendant de longues périodes (Elhag et al., 2017). Des conclusions similaires ont été tirées par Gul et Alsayeqh (2022). L'utilisation à long terme d'antibiotiques a conduit à l'émergence de super bactéries dans l'élevage de volailles. L'utilisation excessive d'antibiotiques chez les volailles a entraîné une véritable menace pour l'homme. La possibilité de transmettre *E. faecalis* résistant aux antibiotiques à *S. aureus* pathogène pour l'homme par transfert horizontal de gènes a été détectée (Malik et al., 2022).

Une étude a été menée (Li et al., 2017) dans laquelle des souris femelles âgées de six semaines ont été utilisées pour créer un modèle murin de péritonite ou de septicémie. L'effet a été obtenu par injection intrapéritonéale de SARM. Deux doses de DLP2 et DLP4 (3, 5 et 7,5 mg/kg de poids corporel, 0,3 ml) ont ensuite été injectées par voie intrapéritonéale. L'application de doses de 3, 5 et 7,5 mg/kg de poids corporel de DLP2 et DLP4 a protégé les souris d'une attaque mortelle au SARM et a inhibé la réponse inflammatoire, tandis que le taux de survie des souris traitées était respectivement de 80 %, 100 % et 100 %. En outre, les DLP2 et DLP4 ont réduit la charge de translocation bactérienne dans la rate et les reins de plus de 95%, diminué le niveau des cytokines pro-inflammatoires sériques, augmenté le niveau des cytokines anti-inflammatoires et atténué les lésions des poumons et de la rate. Les résultats indiquent que DLP2 et DLP4 peuvent être utiles contre les infections staphylococciques.

Biasato et al. (2020) ont étudié l'effet de la farine HI sur la microflore intestinale et la santé intestinale des poulets de chair. Ils ont montré que l'inclusion de 5% de farine HI dans l'alimentation optimise la composition microbienne et la structure des mucines intestinales, tandis que des apports plus élevés (15%) ont un effet négatif. On peut donc supposer qu'un ajout de 5 % de farine HI a un effet bénéfique sur l'état de santé intestinal des poulets de chair.

Józefiak et al. (2018) ont remarqué l'effet le plus significatif sur les populations de microbiote dans le jabot, l'iléon et le caeca de poulets femelles ROSS 308 âgés de 400 jours nourris avec un régime supplémenté de 0,2 % de farine HI, par rapport aux autres farines d'insectes testées et au groupe témoin. La supplémentation en HI a diminué l'abondance du

## Chapitre 04 : Les PAM de la mouche soldat noire comme alternative aux antibiotiques

---

sous-groupe *Clostridium leptum* et augmenté celle du groupe *Clostridium coccoïdes* - *Eubacterium rectale*. En outre, dans le groupe supplémenté en HI, la proportion la plus élevée de *Lactobacillus spp.* / *Enterococcus spp.* a été observée.

L'objectif de l'étude de [Marono et al. \(2017\)](#) était d'étudier l'effet du remplacement du tourteau de soja par du tourteau de larves HI sur les performances productives et les profils sanguins de poules pondeuses âgées de 24 à 45 semaines. Les poules nourries avec de la farine de larves HI présentaient un meilleur indice de conversion alimentaire. En outre, les niveaux de globuline étaient plus élevés chez les poules nourries avec la farine HI, et l'inverse était vrai pour le rapport albumine/globuline. En revanche, les taux de cholestérol et de triglycérides étaient plus élevés chez les poules nourries au tourteau de soja.

Dans une étude de [Loponte et al. \(2017\)](#), des perdrix berbères ont été nourries avec deux farines d'insectes pour remplacer le soja. Les résultats ont indiqué que le rapport albumine/globuline était plus élevé dans le groupe témoin que dans les groupes nourris aux farines d'insectes. De même, une étude de [Bovera et al. \(2018\)](#) sur des poules pondeuses a montré que le rapport albumine/globuline diminuait avec la teneur en insectes la plus élevée. L'effet bénéfique du HI a ici été attribué à la teneur en chitine.

## *Conclusion*

Les mécanismes d'action des PAM chez les insectes ont évolué au cours de centaines d'années, et les PAM sont conservés, ce qui indique que le risque de développement d'une résistance bactérienne aux PAM dérivés des larves de la MSN peut être faible. Par conséquent, ces derniers peuvent être des alternatives prometteuses aux antibiotiques dans l'industrie de l'élevage en raison d'un problème mondial d'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Par conséquent, les applications récentes des PAM dérivées des larves de la MSN sont devenues un sujet important dans les industries de la biologie, des sciences agricoles, des sciences médicales, des aliments et des aliments pour animaux. Cependant, l'exploration des PAM à partir des larves de la MSN en est à ses débuts, et les recherches sur les mécanismes par lesquels les PAM inhibent les bactéries pathogènes et interagissent avec les gènes de résistance font défaut, bien que certaines études sur l'extraction de des PAM à partir d'*Hermetia illucens* et les activités antibactériennes aient été menées.

Ajouté à cela, les larves de la MSN ont un large éventail d'utilisations potentielles, consommatrices impressionnantes de déchets végétaux/animaux, et représentent en même temps une source de protéines (43%) en raison de leur biomasse solide impressionnante résultante de leur reproduction rapide. Leur innocuité à l'âge adulte, leur alimentation intensive et leurs taux de conversion et d'absorption rapides figurent aussi parmi leurs vertus. La MSN est une technique révolutionnaire de traitement des déchets qui nécessite un minimum d'énergie et crée beaucoup de valeur tout en étant respectueuse de l'environnement.

## *Perspectives*

L'espoir fondé sur les PAM réside également dans leur action sur des bactéries résistantes voire multi-résistantes, et en font des molécules intéressantes dans le contexte actuel. En effet, depuis quelques années, il n'est pas rare d'entendre parler de bactéries multi-résistantes mais si nous ne poursuivons pas les recherches afin de découvrir de nouvelles molécules antibactériennes, il se pourrait, dans un scénario catastrophe, que le taux de mortalité pour certaine infection augmente, et que des complications surviennent pour des maladies jusque-là anodines.

Il semble donc indispensable de poursuivre les recherches, afin de trouver de nouvelles molécules, de nouveaux modes d'action permettant de lutter contre ces bactéries toujours plus inventives pour échapper à nos stratégies d'éviction. Les PAM semblent être des candidats intéressants.

L'intérêt majeur de cette voie réside dans le mode d'action très différent des antibiotiques actuels et fait de ces PAM les molécules de demain.

Si ce sont les propriétés antibactériennes qui ont fait découvrir les PAM et naître l'engouement pour de nouvelles thérapeutiques, les domaines d'application dépassent aujourd'hui l'anti-infection, et les activités anticancéreuses de certains PAM sont des pistes prometteuses également.

# Références bibliographiques

## (A)

**Abd El-Hack, M. E., M. T. El-Saadony, A. R. Elbestawy, A. R. Gado, M. M. Nader, A. M. Saad, A. M. El-Tahan, A. E. Taha, H. M. Salem, and K. A. El-Tarabily. (2022b).** Hot red pepper powder as a safe alternative to antibiotics in organic poultry feed: an updated overview. *Poult.*

**Abd El-Hack, M. E., M. T. El-Saadony, A. M. Saad, H. M. Salem, N. M. Ashry, M. M. A. Ghanima, K. A. El-Tarabily. (2022c).** Essential oils and their nanoemulsions as green alternatives to antibiotics in poultry nutrition: a comprehensive review. *Poult. Sci.* 101:101584.

**Abdel-Wareth, A.A.; Hammad, S.; Khalaphallah, R.; Salem, W.M.; Lohakare, J. (2019).** Synbiotic as eco-friendly feed additive in diets of chickens under hot climatic conditions. *Poult. Sci.*, 98, 4575–4583.

**Abou-Kassem, D. E., K. M. Mahrose, R. A. El-Samahy, M. E. Shafi, M. T. El-Saadony, M. E. Abd El-Hack, M. Emam, M. El-Sharnouby, A. E. Taha, and E. A. Ashour. (2021b).** Influences of dietary herbal blend and feed restriction on growth, carcass characteristics and gut microbiota of growing rabbits. *Ital. J. Anim. Sci.* 20:896–910.

**Agnolucci, M. ; Daghighi, M. ; Mannelli, F. ; Secci, G. ; Buccioni, A.** Utilisation du chitosane et des tanins comme alternatives aux antibiotiques pour contrôler la croissance des moisissures sur la croûte du fromage Pecorino Toscano AOP. *Microbiol alimentaire.* 2020, 92, 103598.

**Agus Dana Perma ; Ucu Julita ; Lulu Lusianti F ; Ramadhani Eka Putra ; (2020).** Succès de l'accouplement et comportement reproductif de la mouche soldat noire *Hermetia illucens* L. (Diptera, Stratiomyidae) sous les tropiques. *Journal d'entomologie*, 17, 117-127,

**Al Sattar, A. ; Chisty, N.N. ; Irin, N. ; Uddin, M.H. ; Hasib, F.M.Y. ; Hoque, M.A. (2023).** Knowledge and Practice of Antimicrobial Usage and Resistance among Poultry Farmers: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Vet. Res. Commun.*

**Alagawany, Elnesr, Farag. (2018)** The role of exogenous enzymes in promoting growth and improving nutrient digestibility in poultry. *IJVR.* 19:157– 64.

**Alagawany, M., M. T. El-Saadony, S. S. Elnesr, M. Farahat, G. Attia, M. Madkour, and F. Reda. (2021b).** Use of lemongrass essential oil as a feed additive in quail's nutrition: its effect on growth, carcass, blood biochemistry, antioxidant and immunological indices, digestive enzymes and intestinal microbiota. *Poult. Sci.* 100:101172.

**Alduhaidhawi, A.H.M.; AlHuchaimi, S.N.; Al-Mayah, T.A.; Al-Ouqaili, M.T.; Alkafaas, S.S.; Muthupandian, S.; Saki, M. (2022).** Prevalence of CRISPR-Cas Systems and Their Possible Association

with Antibiotic Resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Collected from Hospital Wastewater. *Infect. Drug Resist.*, 15, 1143.

**Al-Khalaifa H, Al-Nasser A, Al-Surayee T, Al-Kandari S, Al-Enzi N, Al-Sharrah T, et al. (2019).** Effect of dietary probiotics and prebiotics on the performance of broiler chickens. *Poult Sci.* 98:4465–79. doi: 10.3382/ps/pez282

**Amerikova, Meri, Ivanka Pencheva El-Tibi, Vania Maslarska, Stanislav Bozhanov, et Konstantin Tachkov. (2019).** « Antimicrobial Activity, Mechanism of Action, and Methods for Stabilisation of Defensins as New Therapeutic Agents ». *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 33 (1): 671-82. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1611385>.

**Araki, M.; Kurihara, M.; Kinoshita, S.; Awane, R.; Sato, T.; Ohkawa, Y.; Inoue, Y.H. (2019).** Anti-tumour effects of antimicrobial peptides, components of the innate immune system, against haematopoietic tumours in *Drosophila mxc* mutants. *Dis. Model. Mech.* (2019), 12, dmm037721.

**Attia, M. M., N. Yehia, M. M. Soliman, M. Shukry, M. T. El-Saadony, and H. M. Salem. (2021).** Evaluation of the antiparasitic activity of the chitosan-silver nanocomposites in the treatment of experimentally infested pigeons with *Pseudolynchia canariensis*. *Saudi J. Biol. Sci.*

**Attia, M. M., S. M. Soliman, N. M. K. Salaeh, H. M. Salem, M. Mohamed Alkafafy, A. M. Saad, M. T. El-Saadony, and S. M. El-Gameel. (2021a).** Evaluation of immune responses and oxidative stress in donkeys: immunological studies provoked by *Parascaris equorum* infection. *Saudi J. Biol. Sci.*

## (B)

**Bajagai YS, Klieve AV, Peter JD BW L. (2016).** Probiotics in animal nutrition production, impact, and regulation. Makkar HPS, editor *FAO Anim Prod Heal FAO Animal Production and Health*. 179:1–89.

**Biasato I, Ferrocino I, Dabbou S, Evangelista R, Gai F, Gasco L, Cocolin L, Capucchio M. T., Schiavone A. (2020).** Black soldier fly and gut health in broiler chickens: insights into the relationship between cecal microbiota and intestinal mucin composition. *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, 11: 1–12.

**Bluhm ME, Schneider VA, Schafer I, Piantavigna S, Goldbach T, Knappe D, et al. (2016)** N-terminal Ile-Orn-and Trp-Orn-motif repeats enhance membrane interaction and increase the antimicrobial activity of apidaecins against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Dev Biol.* 2016; 4:39.

**Bovera F., Loponte R., Pero M. E., Cutrignelli M. I., Calabrò S., Musco N., Vassalotti G., Panettieri V., Pietro Lombardi P., Piccolo G., Di Meo C., Siddi G., Fliegerova K., Moniello, G. (2018).** Laying performance, blood profiles, nutrient digestibility and inner organs traits of hens fed an insect meal from *Hermetia illucens* larvae. *Res. Vet. Sci.*, 120: 86–93.

## (C)

**Chahardoli A, Jalilian F, Memariani Z, Farzaei MH, Shokoohinia Y. Analysis of organic acids. Sanches Silva A, Nabavi SF, Saeedi M, Nabavi SM, Eds. (2020).** In Recent Advances in Natural Products Analysis. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier: p. 767–823.

**Chaturvedi, P.; Bhat, R.A.H.; Pande, A. (2020).** Antimicrobial peptides of fish: Innocuous alternatives to antibiotics. *Rev. Aquacult.* 12, 85–106.

**Christaki, E.; Marcou, M.; Tofarides, A. (2020).** Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J. Mol. Evol.* 2020, 88, 26–40.

**Collignon, P.J.; McEwen, S.A.** One health—Its importance in helping to better control antimicrobial resistance. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2019, 4, 22. [CrossRef]

**Cosby, D.E.; Cox, N.A.; Harrison, M.A.; Wilson, J.L.; Jeff Buhr, R.; Fedorka-Cray, P.J.** Salmonella and Antimicrobial Resistance in Broilers: A Review. *J. Appl. Poult. Res.* 2015, 24, 408–426

**Cruz, G.S.; dos Santos, A.T.; de Brito, E.H.S.; Rádis-Baptista, G.** Cell-Penetrating Antimicrobial Peptides with Anti-Infective Activity against Intracellular Pathogens. *Antibiotics* 2022, 11, 1772.

**Cuncheng Liu ; Cunwen Wang ; Huaiying Yao ;** Utilisation globale des ressources des déchets à l'aide de la mouche soldat noire (*Hermetia illucens* (L.)) (Diptera : Stratiomyidae) *Animaux* 2019,9, 349,

**Cunha, E.; Tavares, L.; Veiga, A.S.; Oliveira, M.** Fighting Antimicrobial Resistance: The Biomedical Use of the Antimicrobial Peptide Nisin. In *Advances in Medicine and Biology*; Nova Science Publishers: Hauppauge, NY, USA, 2019; pp. 79–112.

## (D)

**D. Brady, A. Grapputo, O. Romoli, F. Sandrelli,** Insect cecropins, antimicrobial peptides with potential therapeutic applications, *Int. J. Mol. Sci.* 20 (2019), <https://doi.org/10.3390/ijms20235862>.

**Daneshmand, A.; Kermanshahi, H.; Sekhavati, M.H.; Javadmanesh, A.; Ahmadian, M.** Antimicrobial Peptide, CLF36, Affects Performance and Intestinal Morphology, Microflora, Junctional Proteins, and Immune Cells in Broilers Challenged with *E. coli*. *Sci. Rep.* 2019, 9, 14176.

**Dang, X.; Zheng, X.; Wang, Y.; Wang, L.; Ye, L.; Jiang, J. (2020).** Antimicrobial peptides from the edible insect *Musca domestica* and their preservation effect on chilled pork. *J. Food Process. Preserv.* 2020, 44, e14369.

**Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al.** Prebiotics: definition, Types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods.* (2019) 8:92. doi: 10.3390/foods8030092.

**De Cesare A, Caselli E, Lucchi A, Sala C, Parisi A, Manfreda G, et al.** Impact of a probiotic-based cleaning product on the microbiological profile of broiler litters and chicken caeca microbiota. *Poult Sci.* (2019) 98:3602–10. doi: 10.3382/ps/pez148.

**De Saraiva, M.M.S.; Lim, K.; do Monte, D.F.M.; Givisiez, P.E.N.; Alves, L.B.R.; de Neto, O.C.F.; Kariuki, S.; Júnior, A.B.; de Oliveira, C.J.B.; Gebreyes, W.A.** Antimicrobial Resistance in the Globalized Food Chain: A One Health Perspective Applied to the Poultry Industry. *Braz. J. Microbiol.* 2022, 53, 465–486.

**De Smet, J., Wynants, E., Cos, P. and Van Campenhout, L., 2018.** Microbial community dynamics during rearing of black soldier fly larvae (*Hermetia illucens*) and impact on exploitation potential. *Applied and Environmental Microbiology* 84: 1-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02722-17>

**Dea, M.O.; Sahibzada, S.; Jordan, D.; Laird, T.; Lee, T.; Hewson, K.; Pang, S.; Abraham, R.; Coombs, G.W.; Harris, T.; et al.** Genomic, Antimicrobial Resistance, and Public Health Insights into *Enterococcus* spp. from Australian Chickens. *J. Clin. Microbiol.* 2019, 57, e00319.

**Deblais, L.; Kathayat, D.; Helmy, Y.A.; Closs, G.; Rajashekara, G. (2020).** Translating ‘big data’: Better understanding of host-pathogen interactions to control bacterial foodborne pathogens in poultry. *Anim. Health Res. Rev.* 2020, 21, 15–35.

**Deslouches, B.; Montelaro, R.C.; Urish, K.L.; Di, Y.P. (2020).** Engineered cationic antimicrobial peptides (eCAPs) to combat multidrug-resistant bacteria. *Pharmaceutics* 2020, 12, 501.

**Díaz-Garrido, P.; Cárdenas-Guerra, R.E.; Martínez, I.; Poggio, S.; Rodríguez-Hernández, K.; Rivera-Santiago, L.; Ortega-López, J.; Sánchez-Esquivel, S.; Espinoza, B.** Differential activity on trypanosomatid parasites of a novel recombinant defensin type 1 from the insect *Triatoma (Meccus) pallidipennis*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2021, 139, 103673.

**Djezzar R, Benamirouche-Harbi K, Baazize-Amami D, Hezil N, Gharbi I, Kebbal S, Sahraoui N et Guetarni D.** Effet de l’ajout de 2 probiotiques remplaçant des antibiotiques sur les performances du poulet de chair et sur la flore intestinale. *Livestock Research for Rural Development* 31 (7) 2019.

**Djezzar R, Benamirouche-Harbi K, Baazize-Amami D, Mohamed-said R and Guetarni D.** Effect of a dietary supplementation combining a probiotic and a natural anticoccidial in broiler chickens. *African Journal of Agricultural Research.* Vol. 9(52), pp. 3782-3788, 25 Dec, 2014.

**Djezzar R., Benrbia M., and Chicoteau P.** Aqueous citrus extract supplementation affects gut microbiota and histological parameters of broiler chicken. Symposium on gut health In production of food animals, Nov 13–15, 2017, St. Louis, Missouri.

**Dowling, A.; O'dwyer, J.; Adley, C.** Antibiotics: Mode of Action and Mechanisms of Resistance. *Antimicrob. Res. Nov. Bioknowledge Educ. Programs* 2017, 1, 536–545.

### (E)

**El-Hack, A. ; Mohamed, E. ; Alagawany, M. ; Shaheen, H. ; Samak, D. ; Othman, S.I. ; Allam, AA ; Taha, A.E. ; Khafaga, A.F. ; Arif, M.** Le gingembre et ses dérivés comme alternatives prometteuses aux antibiotiques dans l'alimentation des volailles. *Animaux* 2020, 10, 452.

**Elhag O., Zho D., Song, Q., Soomro A. A, Cai M., Zheng L., Yu Z., Zhang J. (2017).** Screening, expression, purification, and functional characterization of novel antimicrobial peptide genes from *Hermetia illucens* (L.). *PLoS One* 12: e0169582.

**El-Saadony, M. T., A. M. Saad, H. A. Elakkad, A. M. El-Tahan, O. A. Alshahrani, M. S. Alshilawi, H. El-Sayed, S. A. Amin, and A. I. Ahmed. 2021h.** Flavoring and extending the shelf life of cucumber juice with aroma compounds-rich herbal extracts at 4°C through controlling chemical and microbial fluctuations. *Saudi J. Biol. Sci.*, doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.092. Accessed November 11, 2021. In press.

**El-Saadony, M. T., N. M. Zabermawi, M. A. Burollus, M. E. Shafi, M. Alagawany, N. Yehia, A. M. Askar, S. A. Alsafy, A. E. Noreldin, A. F. Khafaga, K. Dhama, S. S. Elnesr, H. A. M. Elwan, A. Di Cerbo, K. A. El-Tarabily, and M. E. Abd El-Hack. 2021g.** Nutritional aspects and health benefits of bioactive plant compounds against infectious diseases: a review. *Food Rev. Int.* 37:1–23.

**El-Tarabily, K. A., M. T. El-Saadony, M. Alagawany, M. Arif, G. E. Batiha, A. F. Khafaga, H. A. Elwan, S. S. Elnesr, and M. E. Abd El-Hack. 2021.** Using essential oils to overcome bacterial biofilm formation and their antimicrobial resistance. *Saudi J. Biol. Sci.* 28:5145–5156.

**Etebu, E.; Arikekpar, I.** Antibiotics: Classification and Mechanisms of Action with Emphasis on Molecular Perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res.* 2016, 4, 90–101.

### (G)

**Gasco, L.; Józefiak, A.; Henry, M. (2020).** Beyond the protein concept: Health aspects of using edible insects on animals. *J. Insects Food Feed* 2020, 7, 715–741.

**Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D.; et al.** Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 14, 491–502.

**Gul S. T., Alsayeqh A. F. (2022).** Probiotics as an Alternative Approach to Antibiotics for Safe Poultry Meat Production. *Pak. Vet. J.*, 42: 285–291.

**Guyard-Nicodème M, Keita A, Quesne S, Amelot M, Poëzévara T, Le Berre B, et al.** Efficacy of feed additives against *Campylobacter* in live broilers during the entire rearing period. *Poult Sci.* (2016) 95:98–305. doi: 10.3382/ps/pev303

## (H)

**Hailu, W.; Helmy, Y.A.; Carney-Knisely, G.; Kauffman, M.; Fraga, D.; Rajashekara, G.** Prevalence and Antimicrobial Resistance Profiles of Foodborne Pathogens Isolated from Dairy Cattle and Poultry Manure Amended Farms in Northeastern Ohio, the United States. *Antibiotics* 2021, 10, 1450.

**Hajati H.** Application of organic acids in poultry nutrition. *Int J Avian & Wildlife Biol.* (2018) 3:324-329.

**Hanaoka, Y.; Yamaguchi, Y.; Yamamoto, H.; Ishii, M.; Nagase, T.; Kurihara, H. Akishita, M.; Ouchi, Y.** (2016) In vitro and in vivo anticancer activity of human  $\beta$ -defensin-3 and its mouse homolog. *Anticancer Res.* 2016, 36, 5999–6004.

**Hassell, J.M.; Begon, M.; Ward, M.J.; Fèvre, E.M.** Urbanization and disease emergence: Dynamics at the wildlife livestock–human interface. *Trends Ecol. Evol.* 2017, 32, 55–67. [CrossRef]

**Hegazy, M. I., A. M. Hegazy, A. M. Saad, H. M. Salem, A. M. El-Tahan, M. T. El-Saadony, S. M. Soliman, A. E. Taha, M. A. Alshehri, A. E. Ahmed, and A. A. Swelum. 2021.** Biologically active some microorganisms have the potential to suppress mosquito larvae (*Culex pipiens*, Diptera: Culicidae). *Saudi J. Biol. Sci.* doi: 10.1016/j.sjbs.2021.12.028.

**Helmy, Y.A.; Taha-Abdelaziz, K.; Hawwas, H.A.E.-H.; Ghosh, S.; AlKafaas, S.S.; Moawad, M.M.M.; Saied, E.M.; Kassem, I.I.; Mawad, A.M.M.** Antimicrobial Resistance and Recent Alternatives to Antibiotics for the Control of Bacterial Pathogens with an Emphasis on Foodborne Pathogens. *Antibiotics* 2023, 12, 274. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020274>

**Hendriksen, R.S.; Munk, P.; Njage, P.; Van Bunnik, B.; McNally, L.; Lukjancenko, O.; Röder, T.; Nieuwenhuijse, D.; Pedersen, S.K.; Kjeldgaard, J.; et al.** Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nat. Commun.* 2019, 10, 1124.

**Hirsch, R.; Wiesner, J.; Marker, A.; Bauer, A.; Hammann, P.E.; Vilcinskas, A.** Biological profiling of coleopterins and coleopterinlike antimicrobial peptides from the invasive harlequin ladybird *Harmonia axyridis*. In *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018; pp. 43–59.

**Hudson, J.A.; Frewer, L.J.; Jones, G.; Brereton, P.A.; Whittingham, M.J.; Stewart, G.** The Agri-Food Chain and Antimicrobial Resistance: A Review. *Trends Food Sci. Technol.* 2017, 69, 131–147.

**Hutchings, M.I.; Truman, A.W.; Wilkinson, B.** Antibiotics: Past, Present and Future. *Curr. Opin. Microbiol.* 2019, 51, 72–80.

**Hwang, D.; Lee, S.H.; Goo, T.-W.; Yun, E.-Y.** Potential of Antimicrobial Peptide-Overexpressed *Tenebrio molitor* larvae extract as a natural preservative for Korean traditional sauces. *Insects* 2022, 13, 381

**Hwanhlem, N.; Ivanova, T.; Haertlé, T.; Jaffrès, E.; Dousset, X.** Inhibition of food-spoilage and foodborne pathogenic bacteria by a nisin Z-producing *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* KT2W2L. *LWT Food Sci. Technol.* 2017, 82, 170–175.

## (I)

**Indikova I, Humphrey TJ, Hilbert F.** Survival with a helping hand: campylobacter and microbiota. *Front Microbiol.* (2015) 6:1–6. doi: 10.3389/fmicb.2015.01266

**Islam, M.S.; Nayeem, M.M.H.; Sobur, M.A.; Ievy, S.; Islam, M.A.; Rahman, S.; Kafi, M.A.; Ashour, H.M.; Rahman, M.T.** Virulence Determinants and Multidrug Resistance of *Escherichia coli* Isolated from Migratory Birds. *Antibiotics* 2021, 10, 190.

## (J)

**Jamasbi E., Lucky S.S., Li W., Hossain M.A., Gopalakrishnakone P., Separovic F.** Effect of dimerized melittin on gastric cancer cells and antibacterial activity. *Amino Acids*. 2018 Chen J., Guan S.M., Sun W., Fu H. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neurosci. Bull.* 2016;32:265–272. doi: 10.1007/s12264-016-0024-y. FPS

**Jet SM, Florencia NS.** Phyto-genic feed additives as an alternative to antibiotic growth promoters in poultry nutrition. *Advanced studies in the 21st century. Animal Nutr.* (2021) 8:1–18. doi: 10.5772/intechopen.99401

**Jia, F. ; Zhang, Y. ; Wang, J. ; Peng, J. ; Zhao, P. ; Zhang, L. ; Yao, H. ; Ni, J. ; Wang, K.** L'effet de l'halogénéation sur l'activité antimicrobienne, l'activité antibiofilm, la cytotoxicité et la stabilité protéolytique du peptide antimicrobien Jelleine-I. *Peptides* 2019, 112, 56-66.

**Jia, F.; Wang, J.; Peng, J.; Zhao, P.; Kong, Z.; Wang, K.; Yan, W.; Wang, R.** The in vitro, in vivo Antifungal Activity and the Action Mode of Jelleine-I against Candida Species. *Amino Acids* 2018, 50, 229–239.

**Jia, F.; Wang, J.; Zhang, L.; Zhou, J.; He, Y.; Lu, Y.; Liu, K.; Yan, W.; Wang, K.** Multiple Action Mechanism and In Vivo Antimicrobial Efficacy of Antimicrobial Peptide Jelleine-I. *J. Pept. Sci.* 2021, 27, e3294.

**Jia, F.; Yu, Q.; Wang, R.; Zhao, L.; Yuan, F.; Guo, H.; Shen, Y.; He, F.** Optimized Antimicrobial Peptide Jelleine-I Derivative Br-J-I Inhibits Fusobacterium Nucleatum to Suppress Colorectal Cancer Progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 1469.

**Józefiak A., Kierończyk B., Rawski M., Mazurkiewicz J., Benzertiha A., Gobbi P., Nogales-Mérida S., Świątkiewicz S., Józefiak D. (2018).** Full-fat insect meals as feed additive – the effect on broiler chicken growth performance and gastrointestinal tract microbiota. *J. Anim. Feed Sci.*, 27: 131–139.

**Józefiak, A.; Enberg, R.M.** Insect proteins as a potential source of antimicrobial peptides in livestock production. A review. *J. Anim. Feed Sci.* 2017, 26, 87–99.

#### (K)

**Kassem, I.; Helmy, Y.A.; Kashoma, I.P.; Rajashekara, G.** The emergence of antibiotic resistance on poultry farms. In *Achieving Sustainable Production of Poultry Meat: Safety, Quality and Sustainability*; Ricke, S., Ed.; Burleigh Dodds Science Publishing: Sawston, UK, 2016; Volume 1, ISBN 978-1-78676-064-7.

**Kassem, I.I.; Kehinde, O.O.; Helmy, Y.A.; Kumar, A.; Chandrashekhar, K.; Pina-Mimbela, R.; Rajashekara, G.** Campylobacter in poultry: The conundrums of highly adaptable and ubiquitous foodborne pathogens. In *Foodborne Diseases: Case Studies of Outbreaks in the Agri-Food Industries*; Soon, J.M., Manning, L., Wallace, C.A., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2016.

**Kim, S.R.; Choi, K.H.; Kim, K.Y.; Kwon, H.Y.; Park, S.W. (2020).** Development of a Novel Short Synthetic Antibacterial Peptide Derived from the Swallowtail Butterfly Papilio Xuthus Larvae. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020, 30, 1305–1309.

**Kim, S.W. ; Less, J.F. ; Wang, L. ; Yan, T. ; Kiron, V. ; Kaushik, S.J. ; Lei, X.G.** Répondre à la demande mondiale de protéines alimentaires : défi, opportunité et stratégie. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2019, 7, 17.01 à 17.23.

**Kourkouta, L.; Koukourikos, K.; Iliadis, C.; Plati, P.; Dimitriadou, A.** History of Antibiotics. *Sumer. J. Med. Healthc.* 2018, 1, 51–55.

**Kraemer, S.A.; Ramachandran, A.; Perron, G.G.** Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms* 2019, 7, 180.

## (L)

**Leandro L.F., Mendes C.A., Casemiro L.A., Vinholis A.H., Cunha W.R., de Almeida R., Martins C.H.** Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A<sub>2</sub> of honey bee (*Apis mellifera*) venom against oral pathogens. *Anais Acad. Bras. Ciênc.* 2015; 87:147–155. doi: 10.1590/0001-3765201520130511.

**Lee G., Bae H.** Anti-Inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects. *Molecules.* 2016;21:E616. doi: 10.3390/molecules21050616.

**Lee K. S., Yun E. Y., Goo T. W. (2020).** Antimicrobial activity of an extract of *Hermetia illucens* larvae immunized with *Lactobacillus casei* against *Salmonella* species. *Insects*, 11: 704.

**Lee, G.Y.; Lee, S.I.; Do Kim, S.; Park, J.H.; Kim, G.-B.; Yang, S.-J. (2020).** Clonal Distribution and Antimicrobial Resistance of Methicillin-Susceptible and -Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Broiler Farms, Slaughterhouses, and Retail Chicken Meat. *Poult. Sci.* 2020, 101, 102070.

**León Madrazo, A.; Segura Campos, M.R. (2020).** Review of antimicrobial peptides as promoters of food safety: Limitations and possibilities within the food industry. *J. Food Saf.* 2020, 40, e12854. [CrossRef]

**Lethogonolo AS, ZahraMH, Tlou GM, Monnye M. (2020).** The current status of the alternative use to antibiotics in poultry production: an african perspective. *Antibiotics.* (2020) 9:1–18. doi: 10.3390/antibiotics9090594

**Li Z., Mao R., Teng D., Hao Y., Chen H., Wang X., Wang X., Jang N., Wang J. (2017).** Antibacterial and immunomodulatory activities of insect defensins-DLP2 and DLP4 against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.*, 7: 1–16.

**Lima WG, Brito JCM, Verly RM et al.** Jelleine, une famille de peptides isolés de la gelée royale des abeilles mellifères (*Apis mellifera*), comme prototype prometteur pour de nouveaux médicaments: une revue narrative. *Toxins (Bâle)*, 2024, 16(1) : 24. DOI : [10.3390/toxins16010024](https://doi.org/10.3390/toxins16010024)

**Lima, GT ; de Lima, ME** Prospection thérapeutique de peptides antimicrobiens dérivés de venins d'animaux contre les infections par *Acinetobacter Baumannii* multirésistant : une revue systématique des études précliniques. *Toxines* 2023, 15, 268

**Lindhauer, N.S.; Bertrams, W.; Pöppel, A.; Herkt, C.E.; Wesener, A.; Hoffmann, K.; Greene, B.; Van Der Linden, M.; Vilcinskas, A.; Seidel, K.** Antibacterial activity of a *Tribolium castaneum* defensin in an in vitro infection model of *Streptococcus pneumoniae*. *Virulence* 2019, 10, 902–909.

**Line, J.E.; Seal, B.S.; Garrish, J.K.** Selected Antimicrobial Peptides Inhibit In vitro Growth of *Campylobacter spp.* *Appl. Microbiol.* 2022, 2, 688–700.

**Liu, C. ; Wang, C. ; Yao, H.** Utilisation complète des ressources des déchets à l'aide de la mouche Soldat noire (*Hermetia illucens* (L.)) (Diptères : Stratiomyidae). *Animaux* 2019, 9, 349.

**López-Gálvez, G. ; López-Alonso, M. ; Pechova, A. ; Mayo, B. ; Dierick, N. ; Gropp, J.** Alternatives aux antibiotiques et aux oligo-éléments (cuivre et zinc) pour améliorer la santé intestinale et les paramètres zootechniques chez les porcelets : une revue. *Anim. Feed. Sci. Technol.* 2020, 114727.

**Loponte R., Nizza S., Bovera F., De Riu N., Fliegerova K., Lombardi P., Vassalotti G., Vincenzo Mastellone V. Moniello, G. (2017).** Growth performance, blood profiles and carcass traits of Barbary partridge (*Alectoris barbara*) fed two different insect larvae meals (*Tenebrio molitor* and *Hermetia illucens*). *Res. Vet. Sci.*, 115: 183–188.

**Lu D, Geng T, Hou C, Huang Y, Qin G, Guo X.** Bombyx mori cecropin A has a high antifungal activity to entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana*. *Gene.* 2016;583(1):29-35.

**Luiken, R.E.C.; Van Gompel, L.; Munk, P.; Sarrazin, S.; Joosten, P.; Dorado-García, A.; Borup Hansen, R.; Knudsen, B.E.; Bossers, A.; Wagenaar, J.A.; et al.** Associations between Antimicrobial Use and the Faecal Resistome on Broiler Farms from Nine European Countries. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019, 74, 2596–2604.

## (M)

**M.D. Manniello, A. Moretta, R. Salvia, C. Scieuzo, D. Lucchetti, H. Vogel, A. Sgambato, P. Falabella,** Insect antimicrobial peptides : potential weapons to counteract the antibiotic resistance, *Cell. Mol. Life Sci.* (2021), <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03784-z>.

**Mabelebele M, Gous RM, Siwela M, O'Neil H, Iji P.** Performance of broiler chickens fed South African sorghum-based diets with xylanase. *S Afr J Anim Sci.* (2017) 47:679–87.

**Magana, M.; Pushpanathan, M.; Santos, A.L.; Leanse, L.; Fernandez, M.; Ioannidis, A.; Giulianotti, M.A.; Apidianakis, Y.; Bradfute, S.; Ferguson, A.L.; et al.** The Value of Antimicrobial Peptides in the Age of Resistance. *Lancet Infect. Dis.* 2020, 20, e216–e230.

**Makarova, O. ; Johnston, P. ; Rodriguez-Rojas, A. ; El Shazely, B. ; Morales, JM; Rolff, J.** Génomique de l'adaptation expérimentale de *Staphylococcus aureus* à une combinaison naturelle de peptides antimicrobiens d'insectes. *Sci. Rep.* 2018 , 8 , 15359.

**Makkar, H.P.S. Review :** Paysage de la demande d'aliments pour animaux et implications de la stratégie pour la sécurité alimentaire et le changement climatique. *Animal* 2018, 12, 1744-1754.

**Malik F., Nawaz M., Anjum A. A., Firyal S., Shahid M. A., Irfan S., Ahmed F., Bhatti A. A. (2022).** Molecular Characterization of Antibiotic Resistance in Poultry Gut Origin Enterococci and Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance to *Staphylococcus aureus*. *Pak. Vet. J.*, 42: 383–389.

**Marono S., Loponte R., Lombardi P., Vassalotti G., Pero M. E., Russ F., Gasco L., Parisi G., Piccolo G., Nizza S., Meo C. Di, Attia Y.A. Bovera F. (2017).** Productive performance and blood profiles of laying hens fed *Hermetia illucens* larvae meal as total replacement of soybean meal from 24 to 45 weeks of age. *Poult. Sci.*, 96: 1783–1790.

**Martins, D.B.; Pacca, C.C.; da Silva, A.M.B.; de Souza, B.M.; de Almeida, M.T.G.; Palma, M.S.; Arcisio-Miranda, M.; dos Santos Cabrera, M.P.** Comparing Activity, Toxicity and Model Membrane Interactions of Jelleine-I and Trp/Arg Analogs: Analysis of Peptide Aggregation. *Amino Acids* 2020, 52, 725–741.

**Mazanko MS, Gorlov IF, Prazdnova EV, Makarenko MS, Usatov AV, Bren AB, et al.** Bacillus probiotic supplementations improve laying performance, egg quality, hatching of laying hens, and sperm quality of roosters. *Probiotics Antimicrob Proteins.* (2018) 10:367–73.

**Mehdi Y, Létourneau-Montminy MP, Gaucher M, Chorfi Y, Suresh G, Rouissi T, et al.** Use of antibiotics in broiler production: Global impacts and alternatives. *Anim Nutr.* (2018) 4:170–8. doi: 10.1016/j.aninu.2018.03.002

**Melaku M, Zhong R, Han H, Wan F, Yi B, Zhang H.** Butyric and citric acids and their salts in poultry nutrition: effects on gut health and intestinal microbiota. *Int J Mol Sci.* (2021) 22:1–17. doi: 10.3390/ijms221910392

**Mengistu, G.; Dejenu, G.; Tesema, C.; Arega, B.; Awoke, T.; Alemu, K.; Moges, F.** Epidemiology of streptomycin resistant Salmonella from humans and animals in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2020, 15, e0244057.

**Moghaddam MRB, Gross T, Becker A, Vilcinskas A, Rahnamaeian M (2017)** L'activité antifongique sélective de *Drosophila melanogaster* metchnikowin reflète l'inhibition dépendante de l'espèce de la succinate-coenzyme Q réductase. Sci Rep 7 : 1-9.

**Mohamed E, Mohamed T, Heba M, Amira M, Mohamed M, Gehan BA, et al.** Alternatives to antibiotics for organic poultry production: types, modes of action and impacts on bird's health and production. Poultry Sci. (2022) 101:101696. doi: 10.1016/j.psj.2022.101696

**Mohideen HS, Louis HP.** Insect Antimicrobial Peptides–Therapeutic and Agriculture Perspective. J Appl Biotechnol Rep. 2021;8(3): 193-202. doi:10.30491/JABR.2020.236075.1242

**Molineri, A.I.; Camussone, C.; Zbrun, M.V.; Suárez Archilla, G.; Cristiani, M.; Neder, V.; Calvino, L.; Signorini, M.** Antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus isolated from bovine mastitis: Systematic review and meta-analysis. Prev. Vet. Med. 2021, 188,105261.

**Moretta A., Salvia R., Scieuzo C., Di Somma A., Vogel H., Pucci P., Sgambato A., Wolff M., Falabella P. (2020).** A bioinformatic study of antimicrobial peptides identified in the Black Soldier Fly (HI) *Hermetia illucens* (Diptera: Stratiomyidae). Sci. Rep., 10: 1–14.

**Müller A., Wolf D., Gutzeit H. O. (2017).** The black soldier fly, *Hermetia illucens* –a promising source for sustainable production of proteins, lipids and bioactive substances. Z. Naturforsch., C, J. Biosci., 72: 351–363.

**Murate LS, Paião FG, de Almeida AM, Berchieri Jr A, Shimokomaki M.** Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics on laying hens and broilers challenged with Salmonella enteritidis. J Poult Sci. (2015) 52:52– 6. doi: 10.2141/jpsa.0130211

**Murugaiyan, J.; Anand Kumar, P.; Rao, G.S.; Iskandar, K.; Hawser, S.; Hays, J.P.; Mohsen, Y.; Adukkadukkam, S.; Awuah, W.A.; Jose, R.A.M.; et al.** Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance : Focus on Antibiotics. Antibiotics 2022,11, 200

**Mylonakis E, Podsiadlowski L, Muhammed M, Vilcinskas A.** Diversity, evolution and medical applications of insect antimicrobial peptides. Philos Trans R Soc. B Biol. Sci. 2016;371(1695):20150290. doi:10.1098/rstb.2015.0290

## (N)

**Nazeer, N.; Uribe-Diaz, S.; Rodriguez-Lecompte, J.C.; Ahmed, M.** Antimicrobial Peptides as an Alternative to Relieve Antimicrobial Growth Promoters in Poultry. *Br. Poult. Sci.* 2021, 62, 672–685.

**Nesa J, Sadat A, Buccini DF, Kati A, Mandal AK, Franco OL.** Peptides antimicrobiens de *Bombyx mori* : une splendide réponse de défense immunitaire chez le ver à soie. *RSC Adv.* 2020;10(1):512-23.

**Nguyen, N. ; Nguyen, C. ; Guy, T. ; Juan, C.M.** Utilisation des antimicrobiens et résistance aux antimicrobiens dans la production animale en Asie du Sud-Est : une revue. *Antibiotiques* 2016, 5, 37.

## (O)

**Ojha BK, Singh PK, Shrivastava N.** Enzymes in the Animal Feed Industry. In *Enzymes in Food Biotechnology*. Mohammed, K., Ed.; Cambridge, MA, USA: Academic Press (2019). p. 93–109. doi: 10.1016/B978-0-12-813280-7.00007-4

**Ongey E.L., Pflugmacher S., Neubauer P.** Bioinspired designs, molecular premise and tools for evaluating the ecological importance of antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals.* 2018;11:68. doi: 10.3390/ph11030068

**Osinski, Z.; Patyra, E.** Natural and organic fertilizers as a source of environmental contamination by antimicrobial substances. *vMed. Vet.* 2022, 78, 173-183.

## (P)

**Park S. I., Kim J. W., Yoe S. M. (2015).** Purification and characterization of a novel antibacterial peptide from black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae. *Dev. Comp. Immunol.*, 52: 98–106.

**Park S. I., Yoe S. M. (2017a).** A novel cecropin- like peptide from black soldier fly, *Hermetia illucens*: Isolation, structural and functional characterization. *Entomol. Res.*, 47: 115–124.

**Park S. I., Yoe S. M. (2017b).** Defensin-like peptide3 from black soldier fly: Identification, characterization, and key amino acids for anti-Gram negative bacteria. *Entomol. Res.*, 47: 41–47.

**Patel SG, Raval AP, Bhagwat SR, Sadrasaniya DA, Patel AP, Joshi SS.** Effects of probiotics supplementation on growth performance, feed conversion ratio, and economics of broilers. *J Ani Res.* (2015) 5:155–60.

**Peterson, E.; Kaur, P.** Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 2928.

**Petrin, T.H.C.; Fadel, V.; Martins, D.B.; Dias, S.A.; Cruz, A.; Sergio, L.M.; Arcisio-Miranda, M.; Castanho, M.A.R.B.; Dos Santos Cabrera, M.P.** Synthesis and Characterization of Peptide-Chitosan Conjugates (PepChis) with Lipid Bilayer Affinity and Antibacterial Activity. *Biomacromolecules* 2019, 20, 2743–2753.

**PIB Da Silva ; T Hesselberg ;** Un examen de l'utilisation des larves de mouches soldats noires, *Hermetia illucens* (Diptera : Stratiomyidae), pour composter les déchets organiques dans les régions tropicales. *Entomologie néotropicale* 2019, 49, 151-162,

**Picoli T., Peter C.M., Zani J.L., Waller S.B., Lopes M.G., Boesche K.N., Vargas G.D.Á., Hübner S.O., Fischer G.** Melittin and its potential in the destruction and inhibition of the biofilm formation by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from bovine milk. *Microb. Pathog.* 2017;112:57–62. doi: 10.1016/j.micpath.2017.09.046.

**Polycarpo GV, Andretta I, Kipper M, Cruz-Polycarpo VC, Dadalt JC, Rodrigues PHM, et al.** Meta-analytic study of organic acids as an alternative performance-enhancing feed additive to antibiotics for broiler chickens. *Poult Sci.* (2017) 96:3645–53. doi: 10.3382/ps/pex178

## (Q)

**Qaisrani S, Van Krimpen M, Kwakkel R, Verstegen M, Hendriks W.** Diet structure, butyric acid, and fermentable carbohydrates influence growth performance, gut morphology, and cecal fermentation characteristics in broilers. *Poult Sci.* (2015) 94:2152–64. doi: 10.3382/ps/pev003

**Qamar A, Waheed J, Hamza A, Mohyuddin SG, Lu Z, Namula Z, et al. Chen JJ.** The role of intestinal microbiota in chicken health, intestinal physiology, and immunity. *J Anim Plant Sci.* (2020) 31:342– 51. doi: 10.36899/JAPS.2021.2.0221

**Qidong Z, Peng S, Bingkun Z. Ling k, Chuanpi X, Zhigang S.** Progress on gut health maintenance and antibiotic alternatives in broiler chicken production. *Front Nutr.* (2021) 8:692839. doi: 10.3389/fnut.2021.692839

## (R)

**Rady, I.; Siddiqui, I.A.; Rady, M.; Mukhtar, H.** Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2017, 402, 16–31.

**Rahnamaeian M, Cytryńska M, Zdybicka-Barabas A, Vilcinskas A.** The functional interaction between abaecin and pore-forming peptides indicates a general mechanism of antibacterial potentiation. *Peptides.* 2016; 78:17-23.

**Rajamuthiah, R.; Jayamani, E.; Conery, A.L.; Fuchs, B.B.; Kim, W.; Johnston, T.; Vilcinskas, A.; Ausubel, F.M.; Mylonakis, E.** A defensin from the model beetle *Tribolium castaneum* acts synergistically with telavancin and daptomycin against multidrug resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE* 2015, 10, e0128576.

**Reda FM, El-Saadony MT, Elnesr SS, Alagawany M, Tufarelli V.** Effect of dietary supplementation of biological curcumin nanoparticles on growth and carcass traits, antioxidant status, immunity, and caecal microbiota of Japanese quails. *Animals*. (2020) 10:754. doi: 10.3390/ani10050754

**Reda FM, El-Saadony MT, El-Rayes TK, Attia AI, El-Sayed SA, Ahmed SY, et al.** Use of biological nano zinc as a feed additive in quail nutrition: biosynthesis, antimicrobial activity and its effect on growth, feed utilization, blood metabolites and intestinal microbiota. *Ital J Anim Sci*. (2021) 20:324–35. doi: 10.1080/1828051X.2021.1886001

**Reda, F., M. T. El-Saadony, T. K. El-Rayes, M. Farahat, G. Attia, and M. Alagawany. 2021b.** Dietary effect of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) on quail performance, carcass, blood metabolites and intestinal microbiota. *Poult. Sci.* 100:101266.

**Robles-Fort, A.; García-Robles, I.; Fernando,W.; Hoskin, D.W.; Rausell, C.; Real, M.D.** Dual antimicrobial and antiproliferative activity of TcPaSK peptide derived from a *Tribolium castaneum* insect defensin. *Microorganisms* 2021, 9, 222. [

**Rodrigues, G.; Santos, L.S.; Franco, O.L.** Antimicrobial Peptides Controlling Resistant Bacteria in Animal Production. *Front. Microbiol.* 2022, 13, 874153.

**Romoli, O.; Mukherjee, S.; Mohid, S.A.; Dutta, A.; Montali, A.; Franzolin, E.; Brady, D.; Zito, F.; Bergantino, E.; Rampazzo, C.** Enhanced silkworm cecropin B antimicrobial activity against *Pseudomonas aeruginosa* from single amino acid variation. *ACS Infect. Dis.* 2019, 5, 1200–1213.

**Roque-Borda, C.A.; Pereira, L.P.; Guastalli, E.A.L.; Soares, N.M.; Mac-Lean, P.A.B.; Salgado, D.D.; Meneguín, A.B.; Chorilli, M.; Vicente, E.F.** HPMCP-Coated Microcapsules Containing the Ctx (Ile21)-Ha Antimicrobial Peptide Reduce the Mortality Rate Caused by Resistant *Salmonella enteritidis* in Laying Hens. *Antibiotics* 2021, 10, 616.

**Rushton, J.** Anti-Microbial Use in Animals: How to Assess the Trade-Offs. *Zoonoses Public Health* 2015, 62, 10–21.

## (S)

**Saad, A. M., A. S. Mohamed, M. T. El-Saadony, and M. Z. Sitohy. 2021a.** Palatable functional cucumber juices supplemented with polyphenols-rich herbal extracts. *LWT-Food Sci. Technol.* 148:111668.

**Saad, A. M., M. Z. Sitohy, A. I. Ahmed, N. A. Rabie, S. A. Amin, S. M. Aboelenin, M. M. Soliman, and M. T. El-Saadony. 2021b.** Biochemical and functional characterization of kidney bean protein alcalase-hydrolysates and their preservative action on stored chicken meat. *Molecules* 26:4690.

**Saad, A. M., M. T. El-Saadony, A. M. El-Tahan, S. Sayed, M. A. Moustafa, A. E. Taha, T. F. Taha, and M. M. Ramadan. 2021c.** Polyphenolic extracts from pomegranate and watermelon wastes as substrate to fabricate sustainable silver nanoparticles with larvicidal effect against *Spodoptera littoralis*. *Saudi J. Biol. Sci.* 28:5674–5683.

**Sahin, O.; Kassem, I.I.; Shen, Z.; Lin, J.; Rajashekara, G.; Sahin, O.; Kassem, A.I.I.; Shen, B.Z.; Lin, A.J.; Rajashekara, C.G.; et al.** *Campylobacter* in Poultry: Ecology and Potential Interventions. *Avian Dis.* 2015, 59, 185–200. [CrossRef]

**Salem, H. M., M. S. Khattab, N. Yehia, M. E. Abd El-Hack, M. T. El-Saadony, A. R. Alhimaidi, A. A. Swelum, and M. M. Attia. 2022.** Morphological and molecular characterization of *Ascaridia columbae* in the domestic pigeon (*Columba livia domestica*) and the assessment of its immunological responses. *Poult. Sci.* 101:101596.

**Salem, H. M., N. Yehia, S. Al-Otaibi, A. M. El-Shehawi, A. A. M. E. Elrys, M. T. El-Saadony, and M. M. Attia. 2021a.** The prevalence and intensity of external parasites in domestic pigeons (*Columba livia domestica*) in Egypt with special reference to the role of deltamethrin as insecticidal agent. *Saudi J. Biol.*

**Schulze, M.; Nitsche-Melkus, E.; Hensel, B.; Jung, M.; Jakop, U.** Antibiotics and their alternatives in Artificial Breeding in livestock. *Anim. Reprod. Sci.* 2020, 220, 106284.

**Scieuzo C., Giglio F., Rinaldi R., Lekka M. E., Cozzolino F., Monaco V., Monti M., Salvia R., Falabella, P. (2023).** In Vitro Evaluation of the Antibacterial Activity of the Peptide Fractions Extracted from the Hemolymph of *Hermetia illucens* (Diptera: Stratiomyidae). *Insects*, 14, 464.

**Shen, P.; Ding, K.; Wang, L.; Tian, J.; Huang, X.; Zhang, M.; Dang, X.** In Vitro and in vivo Antimicrobial Activity of Antimicrobial Peptide Jelleine-I against Foodborne Pathogen *Listeria Monocytogenes*. *Int. J. Food Microbiol.* 2023, 387, 110050.

**Shin H. S., Park S. I. (2019).** Novel attacin from *Hermetia illucens*: cDNA cloning, characterization, and antibacterial properties. *Prep. Biochem. Biotechnol.*, 49: 279–285.

**Shini S, Zhang D, Aland RC Li X, Dart PJ, Callaghan MJ, Speight RE, et al.** Probiotic *Bacillus amyloliquefaciens* H57 ameliorates subclinical necrotic enteritis in broiler chicks by maintaining intestinal mucosal integrity and improving feed efficiency. *Poult Sci.* (2020) 99:4278-

**Shirzadi, H. ; Shariatmadari, F. ; Torshizi, M.A.K. ; Rahimi, S. ; Masoudi, AA ; Zaboli, G. ; Hedayat-Evrigh, N.** Supplémentation en extraits de plantes comme stratégie de substitution des antibiotiques alimentaires chez les poulets de chair exposés à une basse température ambiante. *Arch. Anim. Nutr.* 2020, 74, 206 à 221.

**Simons, A.; Alhanout, K.; Duval, R.E.** Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms* 2020, 8, 639.

**Singh AK, Tiwari UP, Berrocoso JD, Dersjant-Li Y, Awati A, Jha R.** Effects of a combination of xylanase, amylase and protease, and probiotics on major nutrients including amino acids and non-starch polysaccharides utilization in broilers fed different level of fibers. *Poult Sci.* (2019) 98:5571– 81. doi: 10.3382/ps/pez310

**Singh BR; Agri H.** Comparative antimicrobial activity of Moricin (naturally produced by silk worm, *Bombyx mori* larvae) against clinically important pathogens. *Infect Dis Res.* 2023;4(4):19. doi:10.53388/IDR2023019

**Slizewska, K.; Markowiak-Kopec, P.; Zbikowski, A.; Szeleszczuk, P.** The effect of synbiotic preparations on the intestinal microbiota and her metabolism in broiler chickens. *Sci. Rep.* 2020, 10, 4281.

**Socarras K.M., Theophilus P.A.S., Torres J.P., Gupta K., Sapi E.** Antimicrobial activity of bee venom and melittin against *Borrelia burgdorferi*. *Antibiotics.* 2017; 6:31.

**Soliman, S. M., M. M. Attia, M. S. Al-Harbi, A. M. Saad, M. T. El-Saadony, and H. M. Salem. 2021.** Low host specificity of *Hippobosca equina* infestation in different domestic animals and pigeon. *Saudi J. Biol. Sci.* doi: 10.1016/j.sjbs.2021.11.050.

**Souillard, R.; Laurentie, J.; Kempf, I.; Le Caër, V.; Le Bouquin, S.; Serron, P.; Allain, V.** Increasing Incidence of Enterococcus-Associated Diseases in Poultry in France over the Past 15 Years. *Vet. Microbiol.* 2022, 269, 109426. [

**Suganya T, Senthilkumar S, Deepa K, Muralidharan J, Gomathi G, Gobiraju S.** Herbal feed additives in poultry. *Int J Sci Environ Technol.* (2016) 5:1137-45.

**Sultana A., Luo H., Ramakrishna S.** Harvesting of Antibacterial Peptides from Insect (*Hermetia illucens*) and Its Applications in the Food Packaging. *Appl. Sci.* 2021; 11:6991.

**Szczepanik K., Świątkiewicz M. (2023).** *Hermetia illucens* as a source of antimicrobial peptides – a review of *in vitro* and *in vivo* studies, *Annals of Animal Science*, DOI : 10.2478/aoas-2023-0071

## (T)

**Tanphaichitr, N.; Srakaew, N.; Alonzi, R.; Kiattiburut, W.; Kongmanas, K.; Zhi, R.; Li, W.; Baker, M.; Wang, G.; Hickling, D.** Potential use of antimicrobial peptides as vaginal spermicides/microbicides. *Pharmaceuticals* 2016, 9, 13.

**Thakur, S.D. ; Panda, A.** Utilisation rationnelle des antimicrobiens dans la production animale : une condition préalable pour endiguer la vague de résistance aux antimicrobiens. *Curr. Sci.* 2017, 113, 1846-1857.

**Terefe, Y.; Deblais, L.; Ghanem, M.; Helmy, Y.A.; Mummmed, B.; Chen, D.; Singh, N.; Ahyong, V.; Kalantar, K.; Yimer, G.; et al.** Co-occurrence of *Campylobacter* species in children from eastern Ethiopia, and their association with environmental enteric dysfunction, diarrhea, and host microbiome. *Front. Public Health* 2020, 8, 99. [CrossRef] [PubMed]

**Toro Segovia, L.J.; Téllez Ramírez, G.A.; Henao Arias, D.C.; Rivera Duran, J.D.; Bedoya, J.P.; Castaño Osorio, J.C.** Identification and characterization of novel cecropins from the *Oxysternon conspicillatum* neotropic dung beetle. *PLoS ONE* 2017, 12, e0187914.

**Truman, A.** Antibiotics: Past, present and future Matthew I Hutchings, Andrew W Truman 2 and Barrie Wilkinson 2. *Curr. Opin. Microbiol.* 2019, 51, 72–80.

## (U)

**Ugwuanyi JO.** Enzymes for nutritional enrichment of agro-residues as livestock feed. In: Gurpreet SD, Surinder K, editors. *Agro-Industrial Wastes as Feedstock for Enzyme, Production*. Cambridge, MA: Academic Press. (2016). pp. 233-60. doi: 10.1016/B978-0-12-802392-1.00010-1

**Ushakova, N. ; Dontsov, A. ; Sakina, N. ; Bastrakov, A. ; Ostrovsky, M.** Propriétés antioxydantes des mélanines et des ommochromes de la mouche soldat noire *Hermetia illucens*. *Biomolécules* 2019, 9, 408.

## (V)

**Van Moll L., De Smet J., Paas A., Tegtmeier D., Vilcinskas A., Cos P., Van Campenhout L. (2022).** In vitro evaluation of antimicrobial peptides from the black soldier fly (*Hermetia illucens*) against a selection of human pathogens. *Microbiol. Spectr.*, 10: e01664–21.

**Velázquez-De Lucio BS, Hernández-Domínguez EM, Villa-García M, Díaz- Godínez G, Mandujano-Gonzalez V, Mendoza-Mendoza B, et al.** Exogenous enzymes as zootechnical additives in animal feed: a review. *Catalysts*. (2021) 11:851. doi: 10.3390/catal11070851

**Ventola, C.L.** The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *Pharm. Ther.* 2015, 40, 277.

**Vogel H., Müller A., Heckel D. G., Gutzeit H., Vilcinskas A. (2018).** Nutritional immunology: diversification and diet-dependent expression of antimicrobial peptides in the black soldier fly *Hermetia illucens*. *Dev. Comp. Immunol.*, 78: 141–148.

## (W)

**Wang, S.; Zeng, X.; Yang, Q.; Qiao, S.** Antimicrobial Peptides as Potential Alternatives to Antibiotics in Food Animal Industry. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 603.

**Wang G, Li X, Wang Z. 2016.** APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Res* 44: D1087–D1093. doi: 10.1093/nar/gkv1278.

**Wassie T, Niu K, Xie C, Wang H, Xin W.** Extraction techniques, biological activities and health benefits of marine algae *Enteromorpha Prolifera* polysaccharide. *Front Nutr.* (2021) 8:747928. doi: 10.3389/fnut.2021.747928

**Wealleans AL, Walsh MC, Romero LF, Ravindran V.** Comparative effects of two multi enzyme combinations and a *Bacillus* probiotic on growth performance, digestibility of energy and nutrients, disappearance of nonstarch polysaccharides, and gut microflora in broiler chickens. *Poult Sci.* (2017) 96:4287–97. doi: 10.3382/ps/pex226

**Wu Q, Patočka J, Kuča K.** Insect antimicrobial peptides, a mini review. *Toxins.* 2018;10(11):461.

**Wu X., Singh A.K., Wu X., Lyu Y., Bhunia A.K., Narsimhan G.** Characterization of antimicrobial activity against *Listeria* and cytotoxicity of native melittin and its mutant variants. *Colloids. Surf. B Biointerfaces.* 2016;143:194–205. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.03.037.

**Wu Y, Wang B, Zeng Z, Liu R, Tang L, Gong L, et al.** Effects of probiotics *Lactobacillus plantarum* 16 and *Paenibacillus polymyxa* 10 on intestinal barrier function, antioxidative capacity, apoptosis, immune response, and biochemical parameters in broilers. *Poult Sci Poultry Science Association Inc.* (2019) 98:5028–39. doi: 10.3382/ps/pez226

**Wu, Y.-L.; Xia, L.-J.; Li, J.-Y.; Zhang, F.-C.** CecropinXJ inhibits the proliferation of human gastric cancer BGC823 cells and induces cell death in vitro and in vivo. *Int. J. Oncol.* 2015, 46, 2181–2193.

## (X)

**Xu J., Luo X., Fang G., Zhan S., Wu J., Wang D., Huang Y. (2020).** Transgenic expression of antimicrobial peptides from black soldier fly enhance resistance against entomopathogenic bacteria in the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 127, 103487.

**Xu, X., Zhong, A., Wang, Y., Lin, B., Li, P., Ju, W., et al. (2019).** Molecular identification of a moricin family antimicrobial peptide (px-mor) from *plutella xylostella* with activities against the opportunistic human pathogen *Aureobasidium pullulans*. *Front. Microbiol.* 10:2211. doi: 10.3389/fmicb.2019.02211

## (Y)

**Yadav AS, Kolluri G, Gopi M, Karthik K, Malik YS, Dhama K.** Exploring alternatives to antibiotics as health promoting agents in poultry- a review. *J Exp Boil Agric Sci.* (2016) 4:368–83. doi: 10.18006/2016.4%283S%29. 368.383

## (Z)

**Zbikowska, K.; Michalczuk, M.; Dolka, B.** The Use of Bacteriophages in the Poultry Industry. *Animals* 2020, 10, 872.

**Zdybicka-Barabas A., Bulak P., Polakowski C., Bieganski A., Waško A., Cytryńska M. (2017).** Immune response in the larvae of the black soldier fly *Hermetia illucens*. *Invertebr. Surviv. J.*, 14: 9-17.

**Zhang L.J., Gallo R.L.,** Antimicrobial peptides, *Curr. Biol.*, 2016, 26, p. 14.

**Zhang S.K., Ma Q., Li S.B., Gao H.W., Tan Y.X., Gong F., Ji S.P.** RV-23, a melittin-related peptide with cell-selective antibacterial activity and high hemocompatibility. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26:1046–1056.

**Zhang, LJ; Gallo, RL** 2016 Peptides antimicrobiens. *Curr. Biol.* 26, 14-19.

**Zhou, J.; Zhang, L.; He, Y.; Liu, K.; Zhang, F.; Zhang, H.; Lu, Y.; Yang, C.; Wang, Z.; Fareed, M.S.; et al.** An Optimized Analog of Antimicrobial Peptide Jelleine-1 Shows Enhanced Antimicrobial Activity against Multidrug Resistant *P. aeruginosa* and Negligible Toxicity in vitro and in vivo. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 219, 113433.

**Zommiti M, Chikindas ML, Ferchichi M.** Probiotics-live biotherapeutics: a story of success, limitations, and future prospects-not only for humans. *Probiotics antimicrob proteins. Probio Antimicro Prot.* (2020) 12:1266– 89.

### Sites consultés:

[1]. WHO. Antimicrobial Resistance. Available online: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobialresistance>

[2]. CDC. About Antimicrobial Resistance; Centers for Disease Control and Prevention, United States Department of Health and Human Services: Atlanta, GA, USA, 2022. Available online: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>

[3]. **European Medicines Agency. (2020).** Categorization of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protectpublic-animal-health>. Consulté le 10 avril 2024.