



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de magister en Science Vétérinaires

Option

Pathologie Infectieuse et Hygiène Alimentaire

THEME

***RECHERCHE DES RESIDUS ANTIBACTERIENS
DANS LES DENREES ALIMENTAIRES***

Présenté par :

Mr *KEBIR Nasser Edine*

2011-2012



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN –TIARET-

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de magister en Science Vétérinaires

Option

Pathologie Infectieuse et Hygiène Alimentaire

THEME

***RECHERCHE DES RESIDUS ANTIBACTERIENS
DANS LES DENREES ALIMENTAIRES***

Présenté par Mr KEBIR Nasser Eddine

Jury:

Président : Mme AISSI Miriam ; Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alger

Examineurs:

Mr : AICHOUNI Ahmed, Maître de conférence A, Université de Ibn Khaldoun de TIARET

Mr : HARHOURA Khaled; Maître de conférence B, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alger

Encadreur: Mr AGGAD Hebib ; Maître de conférence A, Université de Ibn Khaldoun de TIARET

2010-2011

MATERIEL ET METHODES

I- Partie expérimentale

Cette étude a été menée de juin 2009 jusqu'octobre 2010 pour la détection des résidus d'inhibiteurs (antibiotiques, antibactériens) dans des différentes denrées alimentaires d'origine animale.

Tous les prélèvements (lait, viande rouge, viande blanche et œufs) provenaient de la ville de Sidi Bel Abbès.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des prélèvements

Tableau 1 : Denrées d'origine animale prélevées

	Lait		Viande Rouge			Viande Blanche			Œufs
	Mélange	Individuel	BV femelles	BV males	OV mâles	Foie	Gésier	Muscle	
Nombre	100	95	35	35	30	45	45	10	78
Poids			100g	100g	100g				

a- Lait

A.1 Echantillons: La laiterie GIPLAIT TESSALA dispose de 382 producteurs laitiers et de 14 colleteurs privés et 02 collecteurs propres à la filiale avec un total de collecte au quotidien qui varie entre 30.000 à 45.000 litres selon la saison.

Les prélèvements de lait ont été effectués au niveau de l'unité de la ville de Sidi Bel Abbès et ont concerné tous les collecteurs affiliés à l'unité (16 collecteurs). Ensuite, 100 échantillons de lait ont été prélevés chez les producteurs.

La difficulté résidant dans le fait que certains collecteurs achètent le lait à partir de producteurs anonymes (d'où une difficulté de traçabilité).

Pour chaque collecteur, le lait de mélange de quelques fermes est prélevé, ce qui a correspondu à cent échantillons pour estimer mieux la prévalence des contaminations par les résidus au niveau des fermes. Le nombre de fermes testées pour chaque collecteur est aléatoire.

Dans la deuxième phase, et malgré le coût du kit, nous avons testé de manière aléatoire 95 échantillons de lait individuel, afin de pouvoir obtenir une image plus précise du taux de contamination par les antibactériens.

A.2 Kit Delvotest

Le Delvotest est un test microbiologique. Il détecte la présence d'un antibiotique grâce à une souche bactérienne (*Bacillus stearothermophilus*) qui est inhibée en cas de présence d'un antibiotique dans le lait testé.

Le Delvotest (annexe I) se présente, sous forme d'ampoules qui contiennent un milieu de culture et des spores de *Bacillus stearothermophilus*. En présence de lait qui apporte des nutriments aux bactéries et avec l'incubation (température optimale 64°C), les bactéries peuvent se multiplier. Seule la présence de résidus d'antibiotiques dans le lait empêche cette multiplication.

Le Kit Delvotest contient l'ensemble des éléments pour réaliser de manière simple et rapide des tests:

- 1- Un incubateur maintient les échantillons de lait à 64°C;
- 2- Un thermomètre permet un suivi de la température;
- 3- Un chronomètre garantit le respect des temps d'incubation;
- 4- Des ampoules contenant un milieu de culture.

Pour l'analyse du lait d'un animal, il faut prélever le lait de mélange des 4 quartiers. Le lait des quartiers non traités peut, lui aussi contenir des antibiotiques. Il ne faut pas faire l'analyse sur les premiers jets de lait qui peuvent contenir plus ou moins d'antibiotiques.

Les limites de détection des antibiotiques sont reportées dans l'annexe I.

3- Méthode

Au niveau des collecteurs, nous avons prélevé la quantité de lait nécessaire (environ 100 ml) à l'aide d'une louche soigneusement lavée puis rincée avec de l'eau chaude à 100°C avant chaque prélèvement.

La même quantité est prélevée aseptiquement après avoir éliminé les premiers jets, à partir vaches.

Les prélèvements ont été, rapidement acheminés sous froid (glacière) vers le laboratoire.

Au niveau du laboratoire, nous avons prélevé 0,1 µl de lait à l'aide de la seringue fournie avec le kit pour l'ajouter délicatement dans les ampoules pour ne pas endommager la gélose.

L'incubation est effectuée selon les indications du fournisseur (Annexe I).

Pour faciliter la lecture des couleurs, il est possible d'utiliser la gamme de couleurs présentée ci-après.



Figure 1: Interprétation des résultats

b- Viandes

Les échantillons sont répartis comme suit :

- 100 échantillons de viande rouge provenant des boucheries de la ville de Sidi bel abbés.
- 100 échantillons de viande blanche dont 95 échantillons du commerce et 05 échantillons du poulet abattu à la SAO.
- 78 œufs provenant du commerce.

Les échantillons de viande rouge ont été testés au niveau du laboratoire de la filière des sciences agronomiques, université Sidi bel abbés.

Les échantillons de viande blanche et des œufs au niveau du laboratoire de la SAO (société des abattoirs de l'ouest de ZAHANA, wilaya de Mascara).

B-1 Méthode

1- Viande rouge et viande blanche : Deux cm³ de viande dégraissée de chaque échantillon et 100 µl de jus sont transvasés dans l'ampoule sans endommager la gélose. On laisse reposer à température ambiante pendant 20 minutes pour la prédiffusion, ensuite le jus de viande est évacué en lavant deux fois avec de l'eau déminéralisé et on laisse sécher.

L'incubateur est allumé jusqu'à température de 64°C, ensuite on met les ampoules dans l'incubateur pendant trois heures. Passé ce délai, la lecture se base sur la modification de couleur :

- Le non changement de couleur de la gélose (couleur mauve) signifie que les bactéries ont été inhibées donc présence d'inhibiteur(s).
- Le virement de couleur du mauve au jaune, indique un développement bactérien et donc absence d'inhibiteur(s).

C. Œufs

L'utilisation d'œufs liquides lors d'un test d'inhibition microbienne peut entraîner des faux positifs en raison de la présence de plusieurs inhibiteurs se trouvant naturellement dans le jaune d'œuf. Pour empêcher que ces inhibiteurs faussent les résultats du test, un protocole spécifique est requis lors du test de détection de résidus antibiotiques dans les œufs. L'action des inhibiteurs est annulée en soumettant les œufs à un court prétraitement thermique.

C-1 Méthode

Pareille à celle de la viande rouge.

Se laver les mains au préalable et s'assurer que la surface de travail est propre.

- faire un trou dans l'œuf de 1 à 2 cm environ,
- piquer le jaune afin que le contenu de l'œuf (blanc et jaune) s'écoule plus facilement,
- placer l'œuf avec le trou positionné vers le bas sur un flacon propre,
- une fois l'œuf vidé fermer le flacon,
- homogénéiser la préparation en agitant le flacon pendant quelques secondes.

II- Partie pratique (enquête)

Dans cette partie, sous forme d'une enquête rétrospective; nous avons recherché chez les différents producteurs, les facteurs de risque en rapport avec la présence de résidus dans le lait.

Nous avons enregistré au niveau de chaque élevage visité (154 exploitations englobant un effectif global de 1242 vaches), les informations susceptibles de nous guider pour déterminer les raisons et les origines possibles de la présence de résidus dans le lait et la viande (Annexe III).

INTRODUCTION

L'augmentation continuelle de la population mondiale a entraîné des demandes de consommations sans cesse grandissantes et des difficultés pour leur satisfaction.

Les productions traditionnelles sont appelées à disparaître, remplacées par d'autres, plus performantes. Dans le domaine de l'alimentation, des révolutions se sont produites à tous les niveaux, depuis la production jusqu'à la consommation.

Quant au domaine de l'agriculture et plus spécialement celui relatif aux produits d'origine animale, il a fallu, entre autres mesures, recourir à l'emploi de substances de synthèse afin d'améliorer la quantité et la qualité.

Parmi ces substances, les antibiotiques ont occupé ou occupent une place privilégiée grâce aux services rendus, parmi lesquels la lutte contre le microbisme.

Ainsi, ils se sont retrouvés administrés comme additifs ou employés en thérapeutiques, avec des résultats tout à fait appréciables sur la production animale.

Malheureusement, l'usage des antibiotiques a eu comme conséquence, entre autres, l'apparition de résistances bactériennes et des allergies, ainsi que des répercussions sur les industries de transformations alimentaires.

Dans ce contexte, ont été mises en place des mesures à respecter lors de pratiques courantes, il s'agit des délais d'attente dans chaque produit d'origine animale.

Les résidus d'antibiotiques et le transfert de résistance ne sont pas dus uniquement aux produits d'origine animale mais proviennent aussi des eaux contaminées par une grande quantité d'antibiotique utilisée aussi bien en médecine humaine que vétérinaire; ceci signifie que les sites de pression de sélection sont les établissements de soin et les élevages intensifs.

Certes les antibiotiques ont beaucoup apporté à la fois à la médecine vétérinaire comme à la médecine humaine et pour préserver ce confort indéniable les vétérinaires, auxiliaires et les fabricants d'additifs alimentaires doivent les utiliser avec beaucoup de professionnalisme et de responsabilité en connaissant leurs caractères physico-chimique, leurs propriétés biologiques dans l'organisme, leurs pharmacocinétiques, leurs activités antibactériennes, leurs effets toxiques, ou secondaires tout en tenant compte du délai d'attente de chaque antibiotique afin de livrer au consommateur un produit sain.

Face à la menace de l'antibiorésistance et des résidus médicamenteux qui nous défient chaque jour, il est primordial d'éduquer les populations et de leur apporter une

meilleure connaissance sur les produits alimentaires qui doivent avoir une traçabilité irréprochable.

C'est dans la perspective d'obtenir des informations au sujet des résidus d'antibiotiques que s'inscrit notre travail pratique qui est réparti en deux volets; le premier vise la prévalence de contamination par les résidus de certaines denrées (lait, viande rouge et blanche et œufs) au niveau de la région de Sidi Bel Abes. Le second volet consiste à étudier (sous forme d'enquête) au niveau des élevages de bovins laitiers de la même région, certains paramètres de production ainsi que les facteurs de risque en relation avec la présence des résidus dans les laits ou la viande.

QUELQUES CONSIDERATIONS SUR LES ANTIBIOTIQUES

Définition :

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est à dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique et qui est capable d'inhiber la multiplication ou de détruire d'autres micro-organismes (YALA, 2001).

Les résidus sont toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse des principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans des denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré (KÖLBENER et al, 2005).

I. Origine des résidus

Les résidus proviennent d'antibiotiques qui sont utilisés de quatre façons différentes chez les animaux de production, et avec des objectifs différents (SCHWARZ, KEHRENBURG, 2001).

a. Antibiotiques en thérapeutique

Dans ce cas, l'objectif est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité (ZANDITENAS, 1999). Ils sont aussi utilisés pour diminuer la douleur et pour restaurer la production de lait et de viande. La réduction de l'excrétion bactérienne, permet l'obtention d'une guérison bactériologique ainsi que d'éviter la contamination.

b. Utilisation en masse

La métaphylaxie est l'une des modalités d'administration des antibiotiques. Elle consiste à traiter collectivement un groupe d'animaux avec un antibiotique lorsque deux conditions sont réunies : une proportion donnée des animaux du groupe a commencé à manifester les premiers symptômes d'un processus infectieux et, on sait que le processus infectieux va s'étendre rapidement aux autres membres du groupe si rien n'est entrepris pour le juguler. La métaphylaxie se distingue de la prophylaxie qui est entreprise à titre préventif, sur des animaux sains mais confrontés à un facteur de risque infectieux. La métaphylaxie se distingue d'un traitement curatif traditionnel par le fait que l'on n'attend pas l'expression symptomatique de la maladie pour commencer l'antibiothérapie.

La métaphylaxie doit être vue comme une option thérapeutique très précoce et sélective en présence d'un germe infectieux à éradiquer pour éviter sa propagation à tout le groupe. La principale critique adressée aux traitements collectifs est une surconsommation d'antibiotiques. Un critère de jugement plus pertinent devrait faire appel aux risques relatifs des différentes options d'usage des antibiotiques (curatif, métaphylaxie ou prophylaxie) par rapport aux deux principaux risques de santé publique associés aux usages vétérinaires des antibiotiques à savoir la transmission à l'homme par voie alimentaire de pathogènes zoonotiques (devenus ou non résistants) et de gènes de résistance ou de la diffusion directe de ces gènes dans l'environnement. Cet usage des antibiotiques peut s'effectuer quand 15 % de l'effectif est déjà atteint (MAILLARD, 2002).

c. Utilisation en prophylaxie

Pour éviter l'apparition des signes clinique de certaines maladies au moment de périodes dangereuses de la vie des animaux. Cet usage est aussi préconisé lors d'interventions chirurgicales pour éviter les infections éventuelles.

d. Antibiotiques additifs dans l'alimentation

A très faibles doses, non curatives pour améliorer la croissance des animaux par une action de contrôle au niveau de la flore intestinale. Ces substances ne doivent pas être utilisées en médecine humaine pour éviter les risques relatifs à la sélection de souches résistantes (AFSSA, 2006).

Ainsi, huit antibiotiques ont été supprimés au sein de l'Union Européenne (virginiamycine, bacitracine Zinc, spiramycine, phosphate de tylosine, Monensin : E714, Salinomycine : E716, Avilamycine : E717 et Flavophospholipol : E712)).

De plus, depuis 2006, la Commission européenne a interdit l'usage d'antibiotiques en tant qu'additifs en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux dans l'Union Européenne.

II. Pharmacocinétique des résidus

Au niveau des viandes, les résidus d'antibiotiques ont pour origine les traitements antibiotiques administrés à l'animal.

Cependant, leur présence dans les tissus est fonction des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament administré et de sa voie d'administration.

L'administration peut se faire par voie orale, parentérale ou locale : collyres, pommades, oblets gynécologiques ainsi aussi les préparations intramammaires très utilisées traiter et prévenir les mammites.

a. Absorption et répartition

L'absorption est la phase de dissolution du médicament et de l'apparition du principe actif dans le sang. La distribution correspond au transport du principe actif par le sang et sa diffusion dans les organes et les tissus. Deux fractions du principe actif sont présentes dans le sang ; une fraction libre et une fraction liée aux protéines plasmatiques. Celle qui diffuse dans correspond à la fraction libre et entraîne alors une fixation tissulaire. Les substances ayant la fixation tissulaire la plus importante donneront en général plus de résidus.

La liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires constitue un important facteur de modulation de la distribution des antibiotiques. Les antibiotiques dont la molécule est un acide faible (pénicillines, sulfamides, céphalosporines), ont une affinité plus grande pour les protéines plasmatiques que pour les protéines tissulaires. Ils ont un volume de distribution assez limité et ne s'accumulent pas dans les cellules. Les bases faibles dont la forme non ionisée est liposoluble (macrolides), les alcools (chloramphénicol) et les substances amphotères (tétracyclines), ont un volume de distribution plus important.

b. Transformations

Il s'agit entre autres des oxydations, des hydroxylations, des réductions ou des hydrolyses. Ces réactions chimiques sont en général catalysées par des enzymes et entraînent une modification de la structure des principes actifs.

Ces biotransformations peuvent entraîner une inactivation des principes actifs ou bien, au contraire à un processus d'activation. L'inactivation se fait par blocage chimique des groupements responsables de l'activité pharmacologique ou toxique ou par augmentation de l'hydrosolubilité favorisant l'élimination urinaire.

Les biotransformations influencent la persistance des substances médicamenteuses dans l'organisme des animaux (et dans leurs denrées), la nature des résidus et leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques.

c. Elimination

Les voies d'élimination du principe actif antibiotique dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques ; tous les antibiotiques ne laissent pas des résidus dans le lait ou les œufs. Le passage du sang vers le lait correspond à la traversée de l'épithélium de la glande mammaire qui se comporte comme une membrane lipoprotéique séparant le sang (pH 7,4) du lait (pH 6,6). Après administration parentérale, les substances à caractère base faible diffusent plus facilement dans le lait que les substances acides faibles, qui ont plutôt tendance à se localiser dans le plasma. La taille moléculaire intervient aussi et les composés de poids moléculaire inférieur à 800-1000 Dalton diffusent plus que les autres.

Dans ce sens, les substances qui passent dans le lait en plus grande proportion sont celles qui ont une fixation tissulaire importante et un caractère de base faible : tétracycline, macrolides. Les substances lipophiles diffusent également bien dans le lait et restent fixées sur les lipides du lait.

Une étude a montré une corrélation de 1 pour 100 entre la concentration mesurée dans l'urine et celle mesurée dans le rein après une administration intramusculaire de gentamicine à des bovins (CHIESA et al., 2006).

III. Mode d'action des antibiotiques

A la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne ; cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés (OXOBY, 2002):

- sur la paroi bactérienne : en inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane (muréine composant essentiel de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité) au cours de la multiplication cellulaire, la nouvelle bactérie n'est plus protégée entraînant ainsi une lyse bactérienne
- sur la membrane cellulaire : en désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur
- sur les ribosomes : ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines ou la formation de protéines anormales
- sur l'ADN : en empêchant sa réplication et en inhibant la biosynthèse protéique
- autres : en agissant tant qu'antimétabolites bactériens (c'est à dire au niveau des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries)

IV. Facteurs influençant les paramètres pharmacocinétiques

La forme chimique exacte du composé joue un rôle capital dans l'absorption et la distribution du principe actif dans l'organisme.

L'espèce mais également à l'âge ou l'état physiologique de l'animal interviennent aussi.

Pour un médicament donné, ses paramètres pharmacocinétiques peuvent varier en fonction de l'espèce à laquelle il est administré. Des variations peuvent avoir lieu entre animaux d'une même catégorie, mais surtout entre animaux de classe différente (ENRIQUEZ et BOULOUIS, 1990).

Pour certains antibiotiques, il n'y a pas de différence notable dans la cinétique d'élimination des résidus entre une vache saine et celle atteinte de mammite.

Après administration intramammaire dans le trayon du quartier infecté, il peut y avoir passage partiel de l'antibiotique dans les quartiers non traités (BURGAT-SACAZE, PETIT, 1983) :

Les propriétés physico-chimiques de l'antibiotique employé influencent l'importance du passage des antibiotiques dans le lait des quartiers non traités. Les substances neutres se répartissent également dans le sang et dans le lait, les substances acides ont un transfert faible alors que les bases se retrouvent en concentration supérieure dans le lait par rapport au sang (FISCUS-MOUGEL, 1993).

IV. Nature et propriétés des résidus

Les biotransformations et les méthodes de dosage et d'identification permettent de différencier deux types de résidus : les extractibles et les non-extractibles en fonction des possibilités de passage des composés étudiés dans les solvants d'extraction.

a. Résidus extractibles

Il s'agit des résidus libres sous forme de fraction pouvant être extraite des tissus ou des liquides biologiques par divers solvants. Ce sont le principe actif initial et ses métabolites, en solution dans les liquides biologiques ou liés par des liaisons non covalentes, donc faible, à des biomolécules. Ils sont précoces, prédominant dans les premiers jours suivant l'administration du médicament, mais avec une demi-vie assez brève et dont le taux devient généralement négligeable trois à cinq jours après le traitement. Ils forment une faible proportion par rapport aux résidus totaux (DZIEDZIC, 1988).

b. Résidus non-extractibles

C'est la fraction qui persiste dans les échantillons de tissus analysés après isolement des résidus libres. Leur nature ne peut être déterminée qu'après destruction quasi-complète des protéines, par hydrolyse enzymatique ou acide par exemple.

Les résidus non-extractibles forment des complexes macromoléculaires avec des protéines par fixation du principe actif initial ou d'un de ses métabolites sur des protéines. Ces résidus liés ont une demi-vie assez longue et constituent la majeure partie des résidus tardifs (DZIEDZIC, 1988).

c. Propriétés des résidus

La biodisponibilité des résidus pour le consommateur représente la possibilité d'absorption par voie digestive des résidus de médicaments présents dans une denrée d'origine animale. Elle est définie par la FDA (Food and Drug Administration) par : « les résidus biodisponibles correspondent aux composés, molécules initiales ou métabolites, absorbés au niveau du tractus digestif et qui peuvent être retrouvés dans les cellules gastro-intestinales, les liquides biologiques ou le CO₂ expiré de l'espèce qui ingère ces résidus. »

Selon la nature des résidus, libres ou liés, la biodisponibilité ne sera pas la même : celle de la fraction résiduelle extractible est supérieure à celle des résidus liés.

La biodisponibilité des résidus peut être évaluée par la biodisponibilité globale des résidus totaux. Il s'agit alors d'une « biodisponibilité de relais » qui nécessite un animal relais. Des études ont montré que la biodisponibilité secondaire d'une substance est inférieure à sa biodisponibilité primaire. Le facteur limitant correspond à la fraction liée des résidus.

Les métabolites reconnus toxiques sont en général extractibles et donc relativement biodisponibles et sont donc dangereux (DZIEDZIC, 1988).

Au contraire, les résidus liés sont généralement peu biodisponibles et sont leur danger est moindre (LABIE, 1982). D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immune de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique.

DANGER LIÉS A LA PRESENCE DE RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES DENREES ALIMENTAIRES

La présence de résidus d'antibiotiques utilisés comme promoteurs de croissance, ou comme remède thérapeutiques peut s'avérer dans la chaîne alimentaire humaine lorsqu'il y a une utilisation inappropriée et le non respect des temps d'attente entre l'administration des antibiotiques à l'animal et la collecte de la viande. Cette présence peut parfois constituer un danger pour le consommateur en provoquant par exemple des accidents allergiques, toxiques ou encore l'accroissement de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques (REIG, TOLDRA, 2008). A ce titre, des antibiotiques reconnus comme toxiques ont été progressivement interdites d'utilisation comme par exemple, le chloramphénicol. Les résultats de dépistages de résidus de médicaments vétérinaires plus particulièrement les antibiotiques préoccupent tout aussi bien les producteurs de denrées alimentaires que les autorités responsables de la santé publique et de la protection des consommateurs.

La présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires, et notamment le lait, pose également un problème à l'Industrie agroalimentaire pour la fabrication de produits fermentés. Les résidus d'antibiotiques sont alors appelés « inhibiteurs ». Ainsi, la notion d'inhibiteur correspond à un problème technologique et la notion de résidu correspond à un problème de santé publique (FABRE et al., 2002).

I. Devenir des résidus Chez L'homme

Les résidus présents dans les aliments subissent, au cours du transit intestinal du consommateur de ceux-ci, des phénomènes de dilution en fonction du volume intestinal, des phénomènes d'absorption ou encore diverses biotransformations.

a. Phénomène de dilution

Dans la première partie du tube digestif (estomac, intestin grêle), les résidus d'antibiotiques sont dilués par les autres aliments, l'eau de boisson, les sécrétions gastriques, salivaires et intestinales : cela représente environ 8 litres par jour. Le facteur de dilution peut être estimé entre 10 et 20 (FISCUS-MOUGEL, 1993).

b. Phénomène d'absorption

L'absorption a aussi un rôle important : certains résidus d'antibiotiques fortement résorbés n'auront qu'une faible action sur la flore digestive.

Par ailleurs, on assiste à une forte concentration des éléments non absorbés dans la partie distale du tube digestif. Le facteur de concentration des résidus est alors d'environ 3 à 5, compte tenu du poids moyen de la matière fécale journalière chez l'homme qui est de 150 g. Ce paramètre est important pour les antibiotiques très peu résorbés comme les aminosides, les antibiotiques polypeptidiques ou certains sulfamides (FISCUS-MOUGEL, 1993).

c. Phénomène de fixation

La liaison des résidus aux protéines fécales est peu connue. Par analogie avec ce qui se passe dans le sérum, on peut penser que certains résidus d'antibiotiques se fixent en partie sur les protéines du contenu intestinal.

d. Facteurs modulant de l'activité des résidus

Les facteurs de variation de l'activité des résidus au cours du transit intestinal dépendent de la nature de la flore intestinale et des conditions locales propres à chaque partie de l'intestin. Les principaux facteurs qui interviennent sont (FISCUS-MOUGEL, 1993) :

- Un facteur de dégradation de la molécule du résidu, par exemple par des enzymes produites par des bactéries intestinales.
- Le facteur de l'anaérobiose : pour la plupart des antibiotiques, l'activité antibactérienne est nettement plus faible en anaérobiose qu'en aérobiose.
- Le pH qui modifie l'activité des antibiotiques. Certains antibiotiques sont détruits au niveau de l'estomac à cause du pH acide, comme la pénicilline G. Les β -lactamines, les tétracyclines et le triméthoprime ont une meilleure activité antibiotique à un pH légèrement acide, les aminosides sont au contraire plus actifs à pH alcalin.

2. Risques sur la santé humaine

a. Toxicité directe

- les antibiotiques dont l'utilisation est actuellement interdite et qui présentent plus de toxicité sont le chloramphénicol et nitrofurannes
- les nitrofurannes sont soupçonnés de foeto-toxicité
- certains sulfamides sont foetotoxiques à forte dose. Ces molécules passent dans le lait maternel, et sont toxiques pour les nourrissons de moins d'un mois. Ils ont des Effets néfastes

sur le matériel génétique et notamment l'ADN, sur la reproduction, la fertilité, et une toxicité pour le système nerveux, et le système immunitaire (CHATAIGNER ET STEVENS, 2005)

b. Réactions allergiques

On note des réactions allergiques chez des personnes déjà sensibilisées (risques très faibles si les LMR sont respectées).

En médecine humaine, l'allergie est un effet secondaire reconnu des antibiotiques et en particuliers des bêtalactames. Quand aux macrolides, ils causent peu d'effets secondaires et seulement très peu d'entre eux semblent causés par des mécanismes allergiques. Cependant, compte tenu des très faibles taux de résidus présents dans l'organisme, comparés aux concentrations d'antibiotique administrées lors de traitement ou de prophylaxie, il est très improbable qu'ils soient à l'origine d'une sensibilisation primaire de l'individu (CHATAIGNER ET STEVENS, 2005).

c. Acquisition de résistances aux antibiotiques

La résistance bactérienne à un antibiotique est définie comme la capacité d'une bactérie à survivre à une concentration définie de cette molécule. En pratique, cette résistance se traduit de différentes façons. Pour le clinicien, c'est l'absence de guérison bactériologique après un traitement adapté et mené selon un bon protocole. Pour le bactériologiste, c'est l'acquisition par une bactérie de mécanismes lui permettant de résister à la concentration minimale inhibitrice déterminée pour des souches sensibles. Pour l'épidémiologiste, il s'agit des groupes de souches se distinguant du reste de la population par une concentration minimale inhibitrice plus élevée que la moyenne.

Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration plus élevée de cet antibiotique que la concentration qui inhibe la majorité des souches de la même espèce.

Toute utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire ou en médecine humaine accroît les risques d'apparition de bactéries résistantes. Les risques les plus grands sont associés à certaines pratiques d'administration des antibiotiques, comme celles qui consistent à administrer simultanément le produit à tout un troupeau, à administrer le produit de façon prolongée ou de sur utiliser un même antimicrobien.

Aucun lien direct n'a été établi entre l'usage d'antibiotiques comme stimulateurs de croissance dans les élevages et les antibio-résistances apparues chez les humains. Cependant, des chercheurs étudient cependant la possibilité qu'un tel lien puisse exister (KLOTINS, 2006).

C.1 Types de résistance :

La résistance aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise. La résistance naturelle est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne. Elle fait, donc, partie du patrimoine génétique normal du germe (YALA et al, 2001).

Elles sont dues soit à une absence de cible pour l'antibiotique soit à une imperméabilité de la paroi à cet antibiotique.

La résistance acquise est l'acquisition de nouveaux gènes capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome qui est un phénomène rare soit par transfert d'ADN de plasmides conjugatifs ou de transposons (mécanisme le plus fréquent) (YALA et al, 2001).

L'acquisition de mécanismes de résistance aux antibiotiques a une expression phénotypique variable. Dans la majorité des cas, elle est détectable par les méthodes habituelles de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

C.2 Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques :

En pratique, la pression de sélection et ces différents types de support génétiques permettent à la bactérie d'acquérir un mécanisme d'échappement à l'action de l'antibiotique.

Les mécanismes de résistance sont multiples, plus ou moins spécifiques, et correspondent aux modes d'actions des grandes familles d'antibiotiques.

C.3 Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Un des mécanismes de résistance les plus répandus et des plus efficaces consiste, pour les bactéries, à modifier la structure même de l'antibiotique de façon à lui faire perdre sa capacité à se lier à sa cible cellulaire et, par voie de conséquence, à inhiber.

Le principal mécanisme de résistance est la production de bêtalactamases, enzymes qui hydrolysent le cycle bêtalactame et rendent donc la bactérie résistante à certaines bêta-lactamines. La bactérie synthétise une bêtalactamase qui va hydrolyser le cycle bêtalactame.

Son ouverture va empêcher sa reconnaissance par la peptidase et donc la synthèse du peptidoglycane est possible : la multiplication bactérienne n'est alors pas affectée (LAVIGNE et al, 2002).

Les bêtalactamases responsables de la résistance aux bêta-lactamines à large spectre, habituellement actives contre les bacilles à Gram négatif.

Ces enzymes dérivent, par mutation de pénicillinases d'origine plasmidique et sont produites à l'heure actuelle par de nombreuses entérobactéries comme *Klebsiella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* et plus rarement par *E. coli* (moins de 0,1% en France).

Des enzymes qui inactivent des molécules d'antibiotique en y ajoutant des groupements chimiques, tels que les aminosides peuvent être inactivés par la phosphoryltransférase (phosphorylation), l'adényltransférase (adénylation) ou d'acétyltransférase (acétylation) et le chloramphénicol par chloramphénicol-transférase (acétylation). L'inactivation dans ce cas se fait dans le cytoplasme.

C.4 Résistance par diminution de la perméabilité

Il est intéressant de noter que la modification de la perméabilité membranaire représente un évènement important dans la résistance bactérienne aux antibiotiques (PAGES, 2003).

Les porines sont des protéines formants des pores dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif et permettant le passage de certains molécules hydrophiles (pénicillines à large spectre, céphalosporines, aminosides, phénicolés, tétracyclines).

Des mutations peuvent entraîner la perte de certaines porines et de ce fait entraver la pénétration de certains antibiotiques. Ces mutations peuvent entraîner la résistance aux plusieurs familles d'antibiotiques simultanément.

C.5 Résistance par modification de la cible

La modification du site d'action peut être obtenue par inhibition de la liaison de l'antibiotique à sa cible suite à une reprogrammation ou camoufflage de cette dernière ou par le remplacement de la cible par une molécule pour laquelle l'antibactérien aura une affinité moindre. Ces molécules, des protéines structurales ou des enzymes produites par les bactéries, altèrent ou se substituent aux protéines qui sont les cibles normales des antibiotiques.

C.6 Excrétion de l'antibiotique par un mécanisme d'efflux

Les bactéries peuvent résister aux antibiotiques par exportation active grâce à des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux. Ces protéines sont spécifiques d'une classe d'antibiotiques ou au contraire responsables de multirésistances.

Le phénomène a été décrit surtout chez les bactéries à Gram négatif.

Chez les bactéries à Gram négatif, le séquençage des génomes entiers des bactéries pathogènes révèle la présence de nombreux gènes candidats encodant des pompes d'efflux, donc potentiellement impliqués dans la résistance. Même si l'efflux est souvent responsable

de niveaux modérés de résistance, il peut contribuer à des diminutions d'activité des antibiotiques lors de l'association de plusieurs pompes, ou par synergie avec d'autres mécanismes (CATTOIR, 2004).

Les principaux types de résistance, en fonction de la famille d'antibiotiques considérée, sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (SANDERS, 2001).

Antibiotiques	Mécanismes de la résistance (élément bactérien en cause)
Bétalactamines	Modification de la cible (Penicillin Binding Protein) Altération du système d'influx Hydrolyse du cycle bêtalactame Système d'efflux actif
Tétracyclines	Protection du ribosome Altération du système d'influx Inactivation par une enzyme oxygène tétracycline dépendante Système d'efflux actif
Chloramphénicol	Altération du système d'influx Inactivation par des acétyl-transférases Système d'efflux actif
Macrolides, lincosamides	Activation d'une méthylase modifiant le site d'action ribosomal Mutation modifiant le site d'action ribosomal Système d'efflux actif Dégradation enzymatique de l'antibiotique
Aminoglycosides	Mutation modifiant les sites d'action du ribosome Modification enzymatique de l'ARNr 16S Altération du système d'influx Dégradation enzymatique de l'antibiotique
Fluoroquinolones	Mutation modifiant le site d'action sur la topoisomérase Altération du système d'influx Système d'efflux actif
Glycopeptides	Modification de la cible dans la structure de la paroi bactérienne Séquestration de l'antibiotique dans la paroi bactérienne
Sulfamides, triméthoprime	Surproduction de la cible de l'antibiotique Modification du métabolisme

d. Support génétique de la résistance :

La résistance naturelle est portée sur le génome bactérien. La résistance acquise est due à une mutation chromosomique ou à une acquisition de gène (résistance extra-chromosomique).

D.1 Résistances mutationnelles ou mutations chromosomiques :

Elles sont dues aux mutations de gènes existants.

Elles sont :

- spontanées : elles existent avant l'utilisation d'antibiotique et ne sont donc pas provoquées par la présence d'antibiotique.
- stables : elles se transmettent verticalement dans le clone bactérien.
- spécifiques : elles ne concernent qu'un seul antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques. Dans ce cas, la résistance à un antibiotique peut aboutir à une résistance croisée pour des antibiotiques appartenant à une même famille.
- rares : le taux de mutation est faible et est de l'ordre de 10^{-7} et 10^{-8} .

Les résistances chromosomiques sont rares en clinique.

D.2 Résistances extra-chromosomiques :

Elles ont pour support un plasmide ou un transposon. Ce mécanisme de résistance est certainement le plus fréquent en clinique (80 à 90% de souches résistantes).

Elles ont les caractéristiques suivantes :

- elles sont fréquentes : c'est cette forme de résistance qui est la plus souvent rencontrée.
- elles sont contagieuses et ont une transmission horizontale entre bactéries cohabitantes de même espèce ou d'espèces différentes.
- elles peuvent concerner plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques et peuvent entraîner des polyrésistances.

D.2.1 Les plasmides :

Ce sont des molécules d'ADN bicaténaires, circulaires extra-chromosomiques, douées de répllication autonome, qui sont transmises de façon stable au cours des générations et qui peuvent exister séparément du chromosome bactérien ou y être intégrées.

Une bactérie pathogène est fréquemment résistante aux antibiotiques parce qu'elle contient un plasmide de résistance porteur d'un ou de plusieurs gènes de résistance : ce sont des plasmides R (plasmides de résistance).

Chez les bactéries pathogènes d'origine animale, la résistance multiple est principalement plasmidique, souvent transférable

Le facteur de résistance est formé de plusieurs déterminants génétiques :

- caractères de résistance (souvent à plusieurs antibiotiques à la fois),
- gènes de transfert d'une bactérie résistante à une bactérie sensible,
- d'autres gènes éventuels.

Les plasmides de résistance peuvent conférer la résistance à un ou plusieurs antibiotiques appartenant à des familles différentes.

L'information génétique est portée par des plasmides, transférables à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation (YALA et al, 2001).

D.2.2 Les transposons :

Les transposons sont des séquences d'ADN capables de promouvoir leur translocation d'un réplicon sur un autre (transposition intermoléculaire) ou en un autre site du même réplicon (transposition intra-moléculaire), en absence d'homologie entre les ADN qui interagissent et indépendamment des fonctions de recombinaison réciproque de la bactérie-hôte.

Le caractère transposable chez la majorité des gènes est responsable de l'apparition des souches multi-résistantes.

D.2.3. Intégrons et « gènes cassettes »

Les intégrons sont de nouveaux éléments génétiques contenant un ou plusieurs gènes de résistance sous forme de cassettes. Les cassettes sont des unités mobiles qui peuvent être facilement intégrées dans un intégron par un mécanisme de recombinaison spécifique de site.

Les intégrons ont surtout été étudiés chez les bactéries à Gram négatif.

Les intégrons jouent donc probablement un rôle important dans la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques au sein du monde bactérien (PLOY et al, 2005).

e. Transfert de matériel génétique (Diffusion de la résistance chez les bactéries)

Chez les bactéries, les gènes de résistance sont transmis à la descendance (transmission verticale). Ils peuvent aussi être transmis, par conjugaison ou transformation, à d'autres bactéries de la même espèce et plus rarement à des bactéries appartenant à des espèces différentes (transmission horizontale) ce qui réalise une transmission épidémique de la résistance.

E.1 Transformation :

Des fragments d'ADN bactérien (pouvant être libérés lors de la lyse bactérienne) peuvent pénétrer dans d'autres bactéries et s'intégrer par recombinaison dans leur ADN. Ce processus ne s'observe que dans certaines espèces bactériennes, appartenant notamment aux genres *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*. Il faut en outre que la bactérie recevant le fragment d'ADN soit dans un état particulier, dit de compétence.

E.2 Transduction

Le transfert de matériel génétique fait intervenir ici des virus de bactéries, les bactériophages (ou phages). Comme les autres virus, les phages ne possèdent qu'un seul type d'acide nucléique entouré d'une coque protéique. Un phage ne peut se fixer sur une bactérie que si elle possède, à sa surface, un récepteur spécifique, d'où l'étroite spécificité d'action des bactériophages. Après s'être fixé, le phage injecte son acide nucléique (le plus souvent de l'ADN) dans la bactérie.

S'il s'agit d'un phage tempéré, l'ADN du phage va s'intégrer dans le chromosome bactérien, en général au niveau d'un site défini, sous forme de prophage.

E.3 Conjugaison

C'est probablement le mécanisme le plus fréquent dans la nature. C'est un transfert d'ADN entre deux bactéries accolées. Le transfert se fait d'une bactérie donatrice vers une bactérie réceptrice. La bactérie donatrice exprime à sa surface des structures permettant l'accolement (pili sexuels chez les bacilles à Gram négatif, adhérences chez les Gram positif).

E.4 Phénotypes de résistance des entérobactéries aux quinolones

L'impact des différents mécanismes de support plasmidique, qui ne concernent pour l'instant que les entérobactéries, est encore peu connu en pratique clinique, mais pourrait contribuer, par le biais d'une sensibilité diminuée, à la sélection ultérieure de mutants résistants. Les divers mécanismes de résistance aux quinolones sont :

- Diminution de la concentration intracellulaire d'antibiotique
- Inactivation de l'antibiotique
- Protection de la cible
- Modifications de la cible suite à la mutation des gènes de structure, diminuant l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

Classiquement, les mécanismes de résistance aux quinolones chez les entérobactéries résultent essentiellement de modifications ponctuelles des cibles, les topo-isomérases, et plus rarement d'une diminution de la concentration intracellulaire de ces antibiotiques par imperméabilité membranaire et/ou surexpression des systèmes d'efflux (HOOPER, 2001).

Les déterminants de ces mécanismes de résistance sont chromosomiques, c'est-à-dire stables et non transférables. Ils ne sont pas associés physiquement à des gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques.

d. Risques cancérigènes

Les résidus de ces antibiotiques tels que les nitrofuranes peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme, suite à une consommation régulière d'aliments les contenant.

Ainsi, la majeure partie des résidus de nitrofuranes dans les denrées alimentaires sont liés aux protéines, principalement de manière covalente (LEITNER et al, 2001), leur pouvoir cancérigène est alors absent (BERNARD, 2003).

e. Risques liés à la modification de la flore digestive

Certains résidus d'antibiotiques ayant encore une activité contre les bactéries, sont potentiellement capables de modifier la microflore intestinale de l'homme (CORPET, BRUGERE, 1995). La présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires peut ainsi entraîner un risque d'affaiblissement des barrières microbiologiques et de colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes ou opportunistes.

E.1 Effet de barrière et résistance à la colonisation de la flore intestinale

L'effet de barrière est ainsi défini comme l'action antagoniste exercée par la microflore envers certaines bactéries, notamment celles qui viennent de l'extérieur (CORPET, BRUGERE, 1995).

Une étude a montré que la résistance à la colonisation de la microflore des souris est détériorée lorsque celles-ci sont traitées avec 12,5 mg/kg/jour de tétracycline, une dose correspondant à environ la moitié des doses utilisées en thérapeutique (PERRIN-GUYOMARD et al., 2001).

E.2 Risque microbiologiques pour le consommateur

L'affaiblissement des barrières microbiologiques peut avoir des conséquences néfastes (CERNIGLIA, KOTARSKI, 2005).

Une bactérie pathogène, en transit ou présente en petit nombre, peut devenir dominante dans l'écosystème digestif causant une maladie pouvant être grave (*Salmonella*, *Clostridium*, *Campylobacter* sp.). Des traitements thérapeutiques mal conduits favorisent la salmonellose chez les personnes ingérant de l'alimentation contaminée. Certains antibiotiques peuvent également entraîner des diarrhées d'étiologie inconnue (CORPET et BRUGERE, 1995).

Une bactérie opportuniste, potentiellement pathogène pour certains individus sensibles peut augmenter en nombre dans l'intestin, augmentant le risque de dispersion dans la population (CHATAIGNER, 2004).

E.3 Apparition de souches résistantes aux antibiotiques

Une bactérie résistante aux antibiotiques peut être sélectionnée par un résidu d'antibiotique, soit directement par l'élimination de la bactérie sensible correspondante, soit indirectement par l'affaiblissement des barrières. La gravité des infections opportunistes est très augmentée par les résistances qui peuvent être transmises à des bactéries pathogènes (CORPET, BRUGERE, 1995).

E.4 Modification de l'équilibre de la flore digestive

L'équilibre de la flore peut être modifié de façon significative, mais sans conséquence néfaste. Ainsi, un antibiotique peut faire augmenter la densité d'une population bactérienne sans danger connu (par exemple, *Bifidobacterium* ou *Eubacterium* sp.) ou la rendre plus résistante à l'antibiotique (CORPET et BRUGERE; 1995). Inversement, la densité d'une population bactérienne peut aussi diminuer suite à la présence d'un antibiotique : diminution des aérobies et notamment les *Enterobacteriaceae* en présence de ciprofloxacine (PERRIN-GUYOMARD et al., 2005). Le métabolisme de certaines molécules par la flore peut également être modifié par les résidus, sans conséquence néfaste connue.

Une étude utilisant un modèle chimiostatique de flore intestinale de l'humain en bonne santé, a étudié les effets de la tétracycline, de la néomycine et de l'érythromycine à différentes doses devant simuler les concentrations fécales d'antibiotiques résultant de la consommation d'une denrée d'origine animale contenant des résidus d'antibiotiques. La néomycine et l'érythromycine réduisent le métabolisme des acides biliaires par les bactéries, la néomycine augmente la concentration en propionates et entraîne une diminution d'activité de l'azoréductase. La dose sans effet microbiologique a été évaluée dans cet essai à 15 mg/personne de 60 kg/jour pour la tétracycline et l'érythromycine et à 1,5 mg/personne de 60 kg/jour pour la néomycine (CARMAN et al., 2005).

f. Résistances bactériennes : risques de développement et de dissémination

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine ou vétérinaire s'accompagne de l'apparition de résistances à ces mêmes substances chez les bactéries (CHAUVIN et al., 2002) constituant un problème très préoccupant à cause des répercussions directes sur les possibilités de traitement. Il est bien reconnu que l'usage des antibiotiques est le facteur le plus important dans la sélection de bactéries résistantes même si l'apparition de résistances spontanées a aussi été démontrée (CHATAIGNER, 2004). La quantité d'antibiotiques utilisée influence le degré de développement des résistances (TEALE, 2002).

L'acquisition de cette résistance bactérienne peut être due à plusieurs mécanismes (CHATAIGNER, 2004) :

- apparition d'une mutation génétique et la sélection naturelle des bactéries résistantes si celles-ci sont placées de façon répétée dans un milieu contenant des antibiotiques.
- transfert de plasmides entre des bactéries résistantes et sensibles. Ce phénomène peut se faire entre des bactéries d'espèces différentes et ainsi, des échanges entre les bactéries d'origine alimentaire et les bactéries du tube digestif de l'homme surviennent (VAN DEN BOGAARD, 2001).

En pratique vétérinaire, des plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez des bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale, sont menés (SANDERS et al., 2002) et l'analyse des résultats permet d'estimer l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal de rente, l'importance et l'évolution de cette résistance.

Les résidus d'antibiotiques, éventuellement présents dans les denrées alimentaires d'origine animale, pourraient encore avoir une action sur les bactéries présentes dans le tube digestif du consommateur. Selon de nombreux auteurs, ces résidus entraînent une sélection des souches bactériennes résistantes dans le tractus gastro-intestinal des consommateurs (CERNIGLIA, KOTARSKI, 2005) mais pas une induction de la résistance, sauf rares exceptions (érythromycine). Ainsi, la pression de sélection favoriserait l'augmentation du nombre de micro-organismes résistants. La contribution des résidus d'antibiotiques à la sélection de résistances aux antibiotiques chez l'homme n'est pas tout à fait établie (CHATAIGNER, 2004).

Il semble probable que les quantités maximales de résidus d'antibiotiques acceptables réglementairement dans les aliments d'origine animale (doses comprises entre 4 et 500 µg/kg dans la viande ou le lait, soit 0,004 à 0,5 µg/g) ne représentent aucun danger pour la santé humaine en ce qui concerne le développement et la dissémination de résistances bactériennes.

g. Dangers pour la fabrication de produits fermentés

Les conséquences néfastes résultent essentiellement de l'inhibition partielle ou totale des phénomènes de fermentation bactérienne nécessaires à la fabrication de nombreux produits laitiers. Les plus sensibles sont les fabrications où interviennent les ferments lactiques et les germes d'aromatisation : yaourt, fromages, crème et beurres maturés. Il a été démontré que même une faible quantité d'antibiotique peut suffire à inhiber les ferments (FISCUSMOUGEL, 1993).

Au cours de la fabrication du fromage, la présence de résidus d'antibiotiques modifie profondément l'équilibre normal de la flore microbienne présente dans le lait, souvent en faveur des bactéries coliformes (germes de contamination fécale). Le caillage se fait normalement, mais les ferments lactiques vrais, sensibles aux antibiotiques, sont inhibés.

La flore coliforme, insensible à la pénicilline grâce à une pénicillinase, se développe dans le caillé et le fermente, le lactosérum et les gaz s'accumulent dans le caillé en faisant apparaître de multiples petits trous et font gonfler la pâte. Le manque d'acide lactique ne permet pas le développement des moisissures de surface qui sont remplacées par des moisissures anormales. Enfin, la pâte se trouve rapidement envahie par des germes de putréfaction.

Les différents ferments ne sont pas sensibles de la même manière aux différents résidus d'antibiotiques présents dans le lait. Les laits contaminés par la pénicilline posent de sérieux problèmes en laiterie. Dès 0,01 ppm, la production d'arômes cesse. A 0,05 ppm, la fermentation lactique est ralentie de façon significative et de 0,1 à 0,2 ppm, l'acidification est arrêtée (HEESCHEN et BLUTHGEN, 1990). Ainsi, une très petite quantité de résidus d'antibiotiques peut perturber les techniques de transformation du lait.

RECHERCHE DES RESIDUS DANS LES DENREES D'ORIGINE ANIMALE

I. Méthodes de dépistage

Ce sont des méthodes qualitatives ayant pour but de distinguer les échantillons positifs de ceux négatifs. Les échantillons conformes sont acceptés alors que ceux suspects d'être non-conformes doivent être confirmés par des méthodes de confirmation.

Deux grands types de tests sont utilisés pour rechercher les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale:

- Tests microbiologiques très largement utilisées en routine, et particulièrement sous la forme de la méthode des quatre boîtes qui est officielle pour la détection des résidus d'antibiotiques (CREFF-FROGER, 2002 ; MYLLYNIEMI et al., 2002).

Cette méthode repose sur la recherche d'une zone d'inhibition autour de l'échantillon. En France, la méthode officielle utilise deux bactéries et plusieurs pH : *Bacillus subtilis* à pH 6 ; 7,2 et 8 et *Micrococcus luteus* à pH 8. Cette technique permet de mettre en évidence des échantillons positifs sans pouvoir discerner le principe actif antibiotique présent ni connaître la concentration dans l'échantillon et donc de savoir si celle-ci est supérieure ou inférieure à la limite maximale de résidus (LMR) (LAURENTIE et al., 2002).

Ces méthodes de détection sont qualitatives et constituent la première étape des plans de contrôle mis en place par l'Etat (DELEPINE et al., 2002).

- Des méthodes enzymatiques, immuno-enzymatiques et immunologiques : Elles ont pour principe l'inhibition d'une enzyme en présence d'un résidu d'antibiotique spécifique. Cette enzyme n'est alors plus révélée par un indicateur coloré (BROUILLET, (b) 2002).

Les méthodes immuno-enzymatiques et immunologiques sont basées sur l'interaction antigène-anticorps, qui est très spécifique pour un résidu particulier. La technique la plus répandue est l'Enzyme-Linked-ImmunoSorbent-Assay (E.L.I.S.A.) et le système de détection peut-être basé sur des réactifs à enzymes marquées. Il y a différentes méthodes pour la quantification des antigènes, comme la méthode « double anticorps » encore appelée ELISAsandwich et le test de compétition directe ELISA. Les Radio-Immuno-Assay (R.I.A.) sont basés sur la mesure de la radioactivité du complexe immunologique. D'autres tests utilisent la luminescence ou la fluorimétrie comme méthode de détection.

De nos jours, il existe de nombreux kits ELISA de différents types utilisables pour un grand nombre de substances et notamment de nombreux antibiotiques. Ils sont disponibles pour un

résidu spécifique ou pour un groupe de composés apparentés comme par exemple le groupe des fluoroquinolones (HUET et al., 2006). Les kits ELISA ont montré une bonne performance pour l'analyse des résidus d'antibiotiques dans la viande comme la tylosine, les tétracyclines, le chloramphénicol, les nitroimidazoles et les sulphonamides.

Les tests enzymatiques et immuno-enzymatiques sont utilisés dans les laiteries pour réaliser le dépistage dans le lait de résidus d'antibiotiques spécifiques, en général les β lactamines ou les tétracyclines. Ces tests permettent un dépistage simple, peu onéreux, rapide et à un seuil proche ou inférieur à la LMR, de ces résidus d'antibiotiques et ainsi permettent le contrôle de la conformité des laits de collecte. Exemple de tests immuno-enzymatiques : le Delvo X Press TM BL®, le β etastar®, le MRL Test®, le Snap Bêtalactamine®, le Snap Tétracycline® (BROUILLET, 2002).

- Les capteurs biologiques

Différents types de capteurs biologiques ont été développés ces dernières années pour le dépistage des résidus de médicaments vétérinaires dans la viande, dont bien sûr les résidus d'antibiotiques. En général, ces capteurs contiennent un anticorps comme élément de reconnaissance qui interagit avec l'analyte. Le signal biochimique qui en résulte est mesuré optiquement ou converti en un signal électronique qui est ensuite traité dans un équipement approprié.

Les capteurs biologiques sont capables de détecter simultanément de multiples résidus dans un échantillon et en une seule fois ce qui les rend intéressants pour le contrôle en laboratoire car ils permettent l'analyse d'un grand nombre d'échantillons et de résidus en un minimum de temps et avec un minimum de consommables utilisés pour l'analyse. Ils représentent aujourd'hui une considérable alternative aux tests ELISA (HAUGHEY, BAXTER, 2006).

- La chromatographie haute performance en couche mince (HPTLC en anglais) permet la détection qualitative et quantitative de plusieurs résidus dans la viande mais son utilisation a rapidement diminué à cause du développement d'autres techniques comme la chromatographie liquide haute performance.

- La chromatographie liquide haute performance (CLHP ou HPLC en anglais) s'est beaucoup développée durant les années 90. Elle est utilisée dans la détection de multiples résidus d'antibiotiques tels que les résidus de quinolone, de sulphonamide, de β -lactamine, de macrolide, de tétracycline dans des types d'échantillons très variés tels que le lait ou les tissus (KENNEDY et al., 1998).

Les techniques de chromatographie liquide sont en plein développement pour le contrôle en laboratoire grâce à la possibilité d'automatisation, le traitement des données et le temps réduit nécessaire au traitement d'un échantillon.

II. Méthodes de confirmation

Les méthodes de dépistage doivent être complétées par des méthodes de confirmation qui sont appliquées sur les échantillons détectés positifs par les méthodes de dépistage. Les méthodes de confirmation doivent identifier sans ambiguïté la molécule de résidu et doivent pouvoir la quantifier à un niveau au moins deux fois inférieur à la LMR.

La procédure complète pour une analyse de confirmation est coûteuse en temps, en équipements et en produits réactifs. De plus, elle nécessite un personnel formé avec un bon degré d'expertise (REIG et TOLDRA, 2007). Les méthodes de confirmation sont aujourd'hui des méthodes physico-chimiques, la confirmation des échantillons positifs se fait au moyen de méthodes analytiques comme :

- La chromatographie liquide haute performance avec ionisation électro-spray à pression atmosphérique (HPLC-ESI) associée à la spectrométrie de masse (SM) (DELEPINE et al., 2002). C'est la technique de choix pour identifier et doser le chloramphénicol par exemple (REIG et TOLDRA, 2007).
- L'HPLC-SM avec ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI en anglais) (REIG et TOLDRA, 2007).

La chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse est utilisée pour la confirmation des échantillons trouvés positifs par les méthodes microbiologiques dans le cadre du programme de contrôle des résidus d'antibiotiques. Cette technique est également utilisée pour la confirmation des échantillons détectés positifs dans le cadre des plans de surveillance et de contrôle des substances interdites telles que le chloramphénicol et les nitroimidazolés (DELEPINE et al., 2002).

MAITRISE DES DANGERS DUS A LA PRESENCE DE RESIDUS

I. Obligations des vétérinaires praticiens

Les vétérinaires praticiens sont tenus de respecter la loi sur la pharmacie vétérinaire. Les points principaux les concernant, et permettant, entre autre, de protéger la Santé Publique vis-à-vis des résidus de médicaments pouvant se retrouver dans les denrées alimentaires d'origine animale, sont :

En particulier, les vétérinaires doivent conseiller des éleveurs, non seulement pour traiter les animaux, mais aussi pour garantir des productions animales sans résidus (FABRE et al., 2002). Le vétérinaire a un rôle primordial lors de la prescription de médicaments vétérinaires antibiotiques pour rappeler aux éleveurs que ces médicaments ne sont pas dénués de risque et que leur utilisation doit se faire de manière raisonnée avec professionnalisme et rigueur (LAURENTIE et SANDERS, 2002).

II. Obligations des éleveurs

a. Administration des médicaments vétérinaires aux animaux

L'administration des antibiotiques est réalisée par le vétérinaire et/ou le détenteur des animaux ou la personne leur donnant les soins. Celle-ci doit donner lieu à une retranscription dans le registre d'élevage (arrêté du 5 juin 2000) comportant les informations relatives à la nature du médicament antibiotique administré, aux animaux ayant reçu l'antibiotique, à la voie d'administration employée, à la dose quotidienne administrée, aux dates de début et de fin de l'administration, ainsi que le nom de la personne administrant l'antibiotique et, s'il ne s'agit pas de lui, celui du vétérinaire sous la responsabilité duquel l'administration est effectuée.

b. Bon emploi des médicaments vétérinaires antibiotiques

Les éleveurs doivent respecter les posologies, les durées de traitement et les temps d'attente fixés par le vétérinaire dans sa prescription. Beaucoup de non-conformités des denrées alimentaires concernant les résidus, ont pour origine un non-respect du temps d'attente ou un non-respect de la posologie, de la durée du traitement ou de la voie d'administration.

Certains éleveurs réalisent eux-mêmes des traitements antibiotiques, sans visite du vétérinaire.

c. Amélioration des pratiques d'élevage

La diminution de l'utilisation des antibiotiques en élevage peut être obtenue en améliorant les pratiques d'élevage. L'amélioration des pratiques d'élevage passe par :

- L'amélioration de l'état sanitaire des animaux, et notamment des reproducteurs, - La sélection génétique d'animaux plus robustes sur le plan immunitaire,
- L'application rigoureuse de mesures zootechniques et hygiéniques, comprenant par exemple, l'amélioration des bâtiments et des conditions d'hébergement des animaux, l'amélioration qualitative et quantitative des rations alimentaires, le contrôle de l'origine des animaux intégrant l'élevage et l'application de mesures de quarantaine,
- La mise en place de mesures vaccinales,
- L'utilisation de suppléments vitaminiques et minéraux pouvant aider l'organisme à se défendre (GIADINIS et KOPTOPOULOS, 2000),
- Utilisation des flores de barrière ou des additifs alimentaires (acides organiques ou probiotiques) (KRITAS et MORRISON, 2005).

Dans le cadre de la gestion du risque lié aux résidus, l'amélioration des pratiques d'élevage passe par une tenue rigoureuse du registre d'élevage, le marquage des animaux traités et le passage des consignes entre les différentes personnes intervenant dans l'élevage (LAURENTIE et SANDERS, 2002).

Cependant, l'éleveur demeure le maître de son élevage et conserve son pouvoir décisionnel. De nombreux guides de bonnes pratiques en antibiothérapie ont été édités ayant pour principal objectif est de définir et promouvoir un usage raisonné des antibiotiques (CHAUVIN et al., 2002).

III. Contrôle des matières premières

a. Contrôle laitier

La présence d'inhibiteurs dans le lait est le plus souvent due aux médicaments vétérinaires, essentiellement les antibiotiques à usage intramammaire.

La mise au point et l'utilisation de tests de détection des inhibiteurs s'est généralisée quelques années après l'apparition des antibiotiques en élevage.

Les prélèvements sont analysés si la citerne de collecte est positive en inhibiteurs ce qui permet alors à l'entreprise laitière de retrouver l'élevage responsable parmi les échantillons prélevés (FABRE et al., 2002).

b. Contrôle des viandes

Les professionnels qui contrôlent la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes sont essentiellement ceux de la charcuterie salaison car la présence de résidus d'antibiotiques peut par la suite perturber les processus de transformation des denrées à l'aide de ferments.

Les professionnels achetant des lots d'animaux élevés sous label, peuvent également contrôler la présence de résidus d'antibiotiques dans quelques carcasses du lot, lorsque celui-ci est à l'abattoir et ceci, afin de s'assurer que les bonnes pratiques d'élevage ont bien été respectées ainsi que le cahier des charges du label pendant la période d'élevage des animaux.

Ces professionnels ont à leur disposition de nombreux tests, comme celui utilisant une méthode bactériologique dont le principe est l'inhibition de croissance et qui a été testé avec succès sur de nombreux lots de carcasses de porc ou de volaille (FABRE et al., 2004).

L'élevage intensif moderne des animaux de rente s'accompagne de l'emploi d'antibiotiques.

Les axes d'amélioration se portent aujourd'hui vers la filière de l'élevage avec une formation et une information toujours plus technique des éleveurs qui restent le maillon principal pour la qualité des denrées alimentaires d'origine animale.

Le vétérinaire a une place centrale dans la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques en santé animale. Il intervient surtout dans sa distribution, son administration ainsi que dans le contrôle des bonnes pratiques de son utilisation.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les résultats ont révélé la présence des résidus dans 33 % des laits de mélange alors qu'au niveau individuel, 28,42 % des lait étaient positifs.

Pour les viandes rouges, ce sont respectivement 28,85 % et 10 % des viandes bovines et ovines qui contenaient ces résidus alors que 18% des œufs étaient contaminés.

Les facteurs de risque étaient les mammites, le niveau l'hygiène ainsi que les délais d'attente et l'abus dans l'administration des antibiotiques au niveau des exploitations considérés.

Ces résultats prouvent que la recherche des résidus d'antibiotiques dans la viande par les moyens adéquats, doit être effectuée de façon routinière lors de l'inspection des aliments car, leur qualité hygiénique liée à ces résidus.

Cette recherche a montré que plusieurs échantillons étaient positifs et en conséquence, il est utile de faire la chasse aux résidus d'inhibiteurs dans les denrées alimentaires d'origine animale (lait viandes rouges et blanches, œufs, etc.) et de surveiller tous les maillons de la chaîne alimentaire depuis la production jusqu'à la commercialisation dans le but d'assurer aux consommateurs un produit sain et dépourvu de traces d'inhibiteurs pouvant avoir un effet sur la santé.

En effet, parmi les conséquences désastreuses de ces résidus, figure la problématique de l'apparition et du transfert de bactéries résistantes depuis les aux humains et vice versa, surtout qu'actuellement, les humains, les animaux et les aliments voyagent rapidement sur de grandes distances; dès lors des bactéries multi résistantes peuvent voyager rapidement sur des distances importantes.

Suite à cette recherche qui a touché les principaux produits d'origine animale qui sont le lait, viande rouge, viande blanche et œufs certaines mesures doivent être scrupuleusement suivies pour prévenir la présence des résidus d'antibiotiques afin de présenter aux consommateurs un produit sain.

Le producteur laitier doit tenir un registre d'élevage où doit être mentionné le type d'aliment et son origine, la date et la nature de l'intervention du vétérinaire.

Ce registre doit être tenu à jour et à la disponibilité de tout contrôle officiel et dans le cas où ce registre ne répond pas aux normes requises, la laiterie a le droit de refuser la réception du lait et toute subvention de l'état doit être arrêtée.

De plus, l'éleveur doit impérativement respecter des délais d'attente de tous traitement nécessitant un temps d'attente.

Le producteur de viande bovine et ovine ainsi que l'aviculteur doivent tenir un registre d'élevage où doit figurer le type et l'origine de l'alimentation, le nom du vétérinaire assurant le suivi sanitaire ainsi que les traitements effectués en précisant les molécules anti-infectieuses utilisées avec date et délai d'attente surtout en fin de bande.

La commercialisation des œufs échappe à tout contrôle et pour palier ce déficit certaines mesures doivent être instaurées telles que :

- Au niveau du lieu de la production d'œufs : L'aviculteur de poules pondeuses doit tenir un registre d'élevage où est mentionné la nature et l'origine de l'aliment, le nom du vétérinaire assurant le suivi sanitaire ainsi que la nature des molécules utilisées tout au long de la période de l'élevage et date de leur utilisation.
- pour le commerce : Estampille portant le nom et le code du producteur, le numéro et/ou le lieu d'exploitation, le jour de la production ainsi qu'un certificat d'inspection vétérinaire où doit figurer le nom du vétérinaire assurant le suivi et le test négatif à la recherche de résidus d'antibiotiques.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. RECHERCHE DES RESIDUS

Malgré son aspect qualitatif, la recherche de résidus d'antibiotique par la technique microbiologique reste une technique simple à mettre en œuvre et peu onéreuse comparée aux techniques immunologiques et chromatographiques dont le coût considérablement plus élevé ne permettrait certainement pas leur généralisation dans le cadre du contrôle laitier en Algérie.

a- Recherche de résidus dans le lait

Les mammites sont réputées comme des syndromes habituels en industrie laitière. Leur traitement chez les femelles en lactation avec des antibiotiques est une pratique vétérinaire courante. Toutefois, la recherche de l'antibiotique le plus approprié pour chaque cas, est quasi inexistante, ce qui incite l'administration d'antibiotiques à large spectre avec toutes les conséquences qui peuvent en découler.

Cependant, les antibiotiques utilisés peuvent persister dans le lait pendant une période de temps dépendant de la substance choisie, le dosage appliqué, voie d'administration, le poids de l'animal traité, etc. Les résidus d'antibiotiques dans le lait sont de grande importance pour les industries laitières, les consommateurs et les organismes de contrôle (Escobar, 1999).

Le premier constat, c'est que la recherche de résidus a été positive au niveau des laits fournis par tous les collecteurs (16) ; ce constat révèle l'utilisation anarchique d'antibiotiques par au moins un ou plusieurs producteurs de chaque collecteur. Les conséquences en aval (sur la santé publique et, l'industrie de transformations du lait) sont évidentes d'où la nécessité de procéder à un contrôle plus rigoureux de la qualité du lait fourni à cette unité.

Ainsi, tous les producteurs ont un ou plusieurs éleveurs qui ne respectaient pas la réglementation concernant la présence de résidus dans le lait (JORADP, 1993) et l'engagement du producteur vis-à-vis de la convention avec la laiterie, en livrant un lait souillé aux résidus d'antibiotiques.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des résultats obtenus.

Tableau 3: Résidus d'antibiotiques au niveau du lait

Nombre de producteurs	Moyenne de quantité de lait récolté/jour	Echantillons testés/collecteurs	fermes positives/collecteur	% positifs /collecteur
54	2752	13	5	38,46
29	5402	7	3	53,46
46	2663	10	3	30
6	473	2	1	50
14	946	6	1	16,66
6	613	3	1	33,33
38	5801	10	3	30
19	1170	5	1	20
18	1651	6	2	33,33
13	484	3	1	33,33
14	996	5	2	40
13	929	4	2	50
13	336	4	1	25
15	1027	5	2	40
22	1839	7	2	28,57
62	2779	10	3	30
382	29861	100	33	33

Au niveau des fermes, la recherche des résidus a été positive dans 33 % des exploitations, confirmant l'utilisation sans précaution des antibactériens par les fermiers.

Ces élevages sont répartis sur toute la région de la wilaya à 30 kilomètre de rayon, sur des vaches à différents stades de lactation.

Les taux élevés de contamination du lait cru par les inhibiteurs en général et les résidus d'antibiotiques en particulier peuvent être probablement expliqués d'une part par l'usage massif et incontrôlé des préparations pharmaceutiques intramammaires pour le traitement et la prévention des mammites bovines et le non respect des délais d'attente après traitement, et d'autre part par un ajout volontaire des inhibiteurs de croissance des germes (antibiotiques, antiseptiques) dans le lait de commerce dans le but de freiner la croissance des bactéries et stabiliser le lait.

On allant plus loin pour expliquer les résultats, nous avons remarqué que la présence des résidus était due en grande partie aux traitements des mammites en lactation (21/33 soit 63,63%), suivi par les traitements des mammites en tarissement (8/33 soit 24,24%) et enfin le traitement par voie générale (4/33 soit 12,12%).

Ces résultats posent le problème de l'état de santé de la vache et plus particulièrement celui de la mamelle dans la production laitière, et justifient la nécessité de mettre en place et de vulgariser les plans de lutte contre les mammites. Cela laisse supposer aussi que les traitements antibactériens sont couramment pratiqués et que, par conséquent, le risque de contamination du lait par les résidus d'antibiotiques pourrait être élevé.

Le passage des antibiotiques aux quartiers non traités est possible même si c'est à de faibles concentrations (LEONARD et al, 2007).

Il ne faut pas oublier que si on traite un seul quartier, la totalité du lait sera souillé et ces mammites sont en corrélation étroite avec deux facteurs déterminant qui sont le niveau d'hygiène au niveau des étables qui est médiocre dans l'ensemble et la qualification du vacher qui est souvent insuffisante.

Concernant les antibiotiques les plus couramment utilisés, ce sont surtout les pénicillines et les tétracyclines. A part le problème des résidus se pose aussi, celui des résistances aux antibiotiques qui devra être investigué.

La recherche des résidus dans 95 échantillons de lait individuels, choisis aléatoirement, a révélé leur présence dans 28,42% des cas; ce chiffre paraît sensiblement proche de celui rapporté par une précédente étude à Tiaret avec un taux de 31,4 % (AGGAD et al, 2009) alors qu'à Alger, par le même test, ces résidus affectaient 9,87 % des laits testés (BEN-MAHDI, 2009).

Ces différences, seraient en rapport avec les pratiques de gestion d'élevage et le niveau d'hygiène des fermes.

Au Maroc, la mesure du diamètre de la zone d'inhibition a permis de conclure que **42 %** des échantillons analysés du lait cru, pourraient être contaminés par des résidus d'antibiotiques (ZINEDINE et al., 2007) alors qu'au Pakistan, 36,5 % des échantillons de lait s'avéraient positives aux résidus d'antibiotiques β -lactamines (Khaskheli et al, 2008)

En Tanzanie, se sont 7 % des échantillons qui sont rapportés positifs à la présence d'antibiotiques (KIVARIA et al., 2006).

Ces taux de contamination, variables selon les études, sont étroitement corrélés avec les délais d'attente ; ainsi quand les antibiotiques sont utilisés selon les indications du fabricant, la trouvaille des résidus dans le lait est rare (4,3%) et seulement pour un jour (SCOTT,1992)

Néanmoins, il a été démontré que plusieurs facteurs affectent ces délais dont les plus importants sont l'excipient (véhicule) ainsi que le coefficient de liposolubilité du produit (RONCADA et al, 2002), ce qui explique qu'avec certains antibiotiques (céphaline, pénicilline), la persistance de la substance demeurerait au-delà du délai de retrait recommandé (SEYMOUR et al, 1988).

Aux USA, les résidus d'antibiotiques ont diminué de 0,1% en 1995 pour atteindre 0,0044 % en 2004 (DALTON, 2006)

Même le lait pasteurisé peut contenir des résidus, ainsi au Maroc, ce sont pas moins 6,55% des échantillons qui se sont révélés contaminés (ZINEDINE et al., 2007).

Ainsi, stabilité de la pénicilline est maximale aux environs du pH normal du lait et la pasteurisation n'a pas d'effet sensible sur son altération. De même, un chauffage momentané du lait à 80°C n'altère pas l'activité biologique des tétracyclines, du chloramphénicol, ni de la streptomycine. Les antibiotiques actifs se retrouvent dans le fromage, le beurre et le lait en poudre préparé par atomisation.

Pour confirmer la présence d'un inhibiteur naturel, tous les échantillons réagissant positivement doivent être retestés après traitement thermique à 82°C pendant 5 minutes; ce traitement détruit les lysozymes et la lactoferrine: une réaction négative après ce chauffage confirme la présence d'un inhibiteur naturel (HILLERTON et al., 1999).

Des réactions faux-positives au Delvotest peuvent survenir avec des échantillons individuels chez des vaches ayant fraîchement vêlées à cause des substances inhibitrices autres que les antibiotiques. Cependant, ces réactions positives sont rares et fortement associées avec des comptages somatiques cellulaires > 4000000/ml) (HILLERTON et al., 1999). Dans une autre étude, le Delvotest a donné un taux de 0,3 % de positifs (ANDREW et al., 1997)

La recherche des antibiotiques dans le lait n'est pas systématique en Algérie, cependant, à cause des conséquences découlant de la présence et de la qualité de ces résidus, les groupes laitiers (étatiques et privés) devraient l'appliquer au plus tôt, comme le recommande la réglementation.

b- Recherche des résidus dans les viandes

Le tableau suivant montre que les résidus sont présents au niveau des viandes bovines et ovines.

Tableau 4 : Niveau de contamination des viandes rouges

	Bovins		Ovins	TOTAL
	femelles	Mâles	mâles	
Analysés	35	35	30	100
Positifs	11	5	3	19
% Positifs	31,42	14,28	10	19

Les résidus ont été trouvés avec un taux global de 19 %, cependant les bovins femelles sont les plus affectés avec un niveau de 31,42 %, suivis par les ovins qui ont présenté des résidus avec un taux de 30 %. Cette forte prévalence chez les bovins femelles pourrait s'expliquer éventuellement par leur durée de vie plus longue. L'utilisation des antibiotiques serait aussi due au manque d'hygiène en général; pour pallier à cet insuffisance, les éleveurs recourent à de grandes quantités d'antibiotiques afin de prévenir les infections qui se répercutent sur le rendement de l'animal et même sur sa santé.

Le dépistage des antibiotiques dans de telles denrées doit être systématique au niveau des abattoirs.

Aux USA, Les carcasses de bœuf en 2004 ont révélé des contaminations atteignant 55,9% pour la pénicilline (DALTON, 2006).

c- Recherche des résidus dans la volaille

L'utilisation des antibiotiques en industrie aviaire est une nécessité (CHOMA, 2003); ils sont actuellement appliqués pour le contrôle des infections en aviculture et leur usage incorrect ces entraîne l'apparition de certains résidus dans le produit (TATICK, 2006). Pour la plupart de ces substances, leur rôle est indiscutable sur la santé et le traitement des sujets, cependant leur usage incorrect, même en additive, peut causer des problèmes au consommateur (AL-MUSTAPHA et AL-GHOMADI, 2000).

Chez la volaille, la recherche a été positive chez 18 % de l'ensemble des prélèvements (Tableau 5), cependant, le foie avec 20 % de positivité renseignerait mieux sur les niveaux des résidus.

Tableau 5 : Niveau de contamination chez la volaille

	Foie	Gésier	Chair (filet)	TOTAL
Nombre	45	45	10	100
Positifs	9	6	3	18
%	20	13,33	30	18

Ce niveau de contamination confirme l'usage anarchique et sans respect des délais d'attente des substances antibactériens en aviculture. En effet, il est notoire que les fermiers algériens utilisent ces produits jusqu'au moment de la vente des poulets; cette pratique est due à leur conviction que les conditions d'hygiène sont médiocres et que la pratique de délais d'attente de quelques jours serait à l'origine de mortalités puisque l'organisme ne contient plus d'antibactériens.

Aux Etats-Unis, l'usage des antibiotiques en production aviaire (prévention des maladies et promotion de la croissance) est estimé à 18 millions de livres annuellement; 25 à 75 % des antibiotiques administrés pour l'alimentation animale sont retrouvés non dégradés dans les fèces (ROE et al., 2003).

L'utilisation de *Bacillus stearothermophilus* s'est efficace lors de recherche de résidus chez la volaille puisque le test restait encore positif jusqu'à 360 heures pour le foie, 480 heures pour le rein et 360 heures dans les échantillons de gésier (AILA et al, 2009).

Malgré le faible nombre d'échantillons de volaille testé, il semblerait que le foie pourrait constituer un indicateur fiable et doit être testé systématiquement, sachant que les viandes blanches constituent les protéines animales les plus consommées au niveau national.

La vente à l'étal de foies à part peut ainsi constituer un facteur de risque supplémentaire dans l'apparition des risques lié aux résidus.

Au Sénégal, 65% et 36% des produits analysés, respectivement dans les marchés et dans les exploitations, étaient contaminés par les résidus antibactériens. Parmi ces produits 52 % des gésiers et 81% des foies sur 21 étaient positifs aux antibactériens (ABIOLA et al., 2005).

c- Recherche des résidus dans les oeufs

Au niveau des oeufs, 17,94 % était positifs (tableau 6).

Tableau 6 : Niveau de contamination des oeufs

Echantillons	Positifs	
	Nombre	%
78	14	17,94

Cette contamination s'explique par les causes précitées (l'utilisation abusive des antibactériens). Des mesures sont à prendre pour réguler la commercialisation de ces substances car les œufs sont consommés en grande quantité, d'où les risques inhérents.

2. FACTEURS DE RISQUE EN ELEVAGE BOVIN

Le nombre total des exploitations enquêtées s'élevait à 154 avec une moyenne de $(8,09 \pm 22,46)$ vaches par élevage et une production moyenne de 9,87 litres par vache (tableau 7).

Tableau 7: Quelques paramètres des exploitations enquêtées

	Age (ans)	Vaches/ferme	Production laitière (litres)
Moyenne	$48,59 \pm 16,87$	$8,09 \pm 22,46$	9,87

Cependant, ces chiffres devraient être revus à la baisse puisqu'un élevage comportait 278 vaches.

Si on écarte cet élevage dans le calcul, car de taille disproportionnée par rapport aux autres, la moyenne serait uniquement de 6 vaches par élevage.

De plus, il apparaît que dans 77,27% des élevages, l'effectif est inférieur à 8 vaches.

Plusieurs élevages possèdent 1, 2 ou 3 vaches; ceci additionné à la faible production laitière peut constituer un frein à la rentabilité et aux mesures de prophylaxie, car la rentabilité est très faible pour ce genre d'exploitation.

Concernant les mammites, il apparaît qu'elles sont fréquentes dans 108 élevages et rares dans les 46 restants et aucune corrélation n'existait entre la taille de l'élevage et les mammites ($r=0,072$).

L'âge du fermier est de $(48,59 \pm 16,87)$ ans et les connaissances en élevages sont traditionnelles dans tous les exploitations; ceci explique la fréquence des mammites et par conséquent le faible niveau de productivité.

Le respect des délais d'attente est observé dans 18,18% des élevages seulement et celui de la posologie dans 46,1% fermes expliquant logiquement les taux élevés de résidus d'antibiotiques.

Sol en béton dans tous le élevages

a- Facteurs relatifs à la gestion de l'élevage

- dans plus de 90% des exploitations visitées, les normes d'hygiène étaient médiocres ;
- plus de 90% des étables ne répondaient pas aux normes zootechniques: conception, ventilation, isolation, densité, confort des animaux, etc.
- plus de 90% des litières étaient de mauvaises qualités et insuffisantes, ce qui peut favoriser, entre autres, la transmission de germes aux trayons, favorisant ainsi les mammites;
- absence de traitement contre les insectes qui peuvent s'avérer des vecteurs de germes ;

- des éleveurs qui achètent des antibiotiques injectables sans respect de la prescription ni de la dose ;
- non respect des délais d'attente lors d'administration des antibiotiques (seulement 16,23% des fermiers observaient cette recommandation);
- 70% des éleveurs n'utilisaient pas de traitement anti-mammite pendant la période sèche de tarissement pour prévenir la mammite au moment et après la mise bas ;
- Absence des registres d'élevage.

2-Facteurs relatifs au vacher

- Suivi vétérinaire était absent dans la totalité des élevages ce qui, additionné à une connaissance en élevage traditionnel par tous les éleveurs, a pour conséquence des erreurs qui peuvent avoir des implications lourdes sur la production et sur la santé des animaux;
- Absence d'hygiène chez le vacher : mains et avant bras généralement malpropres ;
- Absence de tenue de traite ;
- Qualification du vacher presque inexistante d'où le non respect des normes d'élevage et mauvaise conduite vis-à-vis du troupeau ce qui augmente son stress;
- certains vachers présentaient des blessures aux mains; ceci peut constituer un facteur de risque supplémentaire dans la contamination de l'animal (mammites).

3-Facteurs relatifs à l'hygiène de traite

- méconnaissance totale des étapes et les règles de la traite par la totalité des éleveurs (à titre d'exemple, l'ordre de traite n'est respecté par aucun éleveur. Il est très important que les vaches à problèmes tels que les mammites ou traitées pour d'autres infections, soient traités en dernier. Ce constat implique qu'il est très possible que lait contenant des antibiotiques soient mélangé à des laits sains (résultats confirmés par le fait que le lait de mélange soit contaminé au niveau des tous les collecteurs);
- absence d'identification des animaux traités ce qui peut s'avérer une source d'erreur et de confusion lors des opérations de traite et de thérapeutique;
- négligence de nettoyage et de désinfection de la machine à traire « faisceau et tuyau » à la fin de la traite ;
- Absence de la salle de traite et méconnaissance de son importance.

A la lumière des résultats de cette enquête sur le terrain, il en ressort que les règles d'hygiène générale sont peu pratiquées et les facteurs de risque pour la présence des résidus dans le lait sont le non respect des délais d'attente, les posologies non respectées et les mammites.

Cet état de fait montre fortement une méconnaissance cruelle en matière d'élevage avec de mauvaises habitudes reçues ce qui montre l'importance de la vulgarisation et de la formation dans le domaine de la filière lait en Algérie.

Finalement, nous tenons à souligner que l'utilisation des antibiotiques est aussi dangereuse pour l'environnement; ainsi il est estimé que 75 % de ces substances ne sont pas absorbés et sont excrétés dans le milieu où se retrouvent aussi les bactéries gastro-intestinales excrétées (CHEE-SANFORD et al., 2009).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABIOLA F.A., DIOP M.M., TEK0-AGBO A., DELEPINE B., BIAOU F.C., ROUDAUT B., GAUDIN V., SANDERS P. 2005. Résidus d'antibactériens dans le foie et le gésier de poulets de chair dans les régions de Dakar et de Thies (Sénégal). 156(5), 264-268.
2. AFSSA. Usage vétérinaire des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé Humaine. *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*, 2006, 214p.
3. AGGAD H., MAHOUZ F., AHMED AMMAR Y., KIHAL M. 2009. Evaluation de la qualité hygiénique du lait dans l'ouest algérien. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 160(12); 590-595.
4. AILA O., SHITANDI A., MAHUNGU S.M., HARISH K.S., 2009. Determination of the depletion of furazolidone residues in chicken tissues using a *Bacillus stearothermophilus*. *Food control*. 20(6): 543-547.
5. AL-MOSTAFA H.Z. and AL-GHAMADI M.S. 2000. Use of norfloxacin in poultry production in the eastern province of Saudi Arabia and its possible impact on public health. *Int. J. Environ. Health Res.* 10 : 291-299.
6. ANDREW S.M., FROBISH R.A., PAAPE M. J., MATURIN L.J. 1997. Evaluation of selected antibiotic residue screening tests for milk individual cows and examination of factors that affect probability of false-positive outcomes. *Journal of Dairy Science*. 80: 3050-3057.
7. ATCK M.A., SHOHREH B. 2006. Detection of antibiotic residues in chicken meat using TLC. *International Journal of Poultry Sciences*. 5(7): 611-612.
8. BARTHOLOMEW M. 2005. Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 42(2): 151-160.
9. BEN-MAHDI M-H. 2009. Mise en Évidence De Résidus d'Antibiotiques Dans le Lait de vache Produit Dans l'Algérois. *European Journal of Scientific Research*. 36(3), 357-362.
10. BERNARD A. Nitrofurans residues in Belovo egg products : evaluation of the health risks for the consumer. *Rapport d'expert, Université Catholique de Louvain (Belgique)*, 2003, 3p.
11. BLACK W.D. 1984. The use of antimicrobial drugs in agriculture. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 62, (8), p1044-1048.
12. BROUILLET P. 2002. Les tests rapides de détection des antibiotiques dans le lait. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 15, p183-189.
13. BURGAT-SACAZE V., PETIT C. 1983. Antibiothérapie intramammaire : notions pratiques de pharmacocinétique. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 159 (6), p561-573.
14. BURGAT-SACAZE V. 1981. Risque d'accidents allergiques dus aux résidus. *Rec. Méd. Vét.*, 157, (2), p187-190.
15. CARMAN R.J., SIMON M.A., PETZOLD H.E., WIMMER R.F., BATRA M.R., FERNANDEZ A.H., MILLER M.A., BARTHOLOMEW M. 2005. Antibiotics in the human food chain : Establishing no effect levels of tetracycline, neomycin, and erythromycin using a chemostat model of the human colonic microflora. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43, (2), 168-180.

16. CATTOIR V. 2004. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathol Biolo*, 52, 607-616
17. CERNIGLIA C.E., KOTARSKI S. 2005. Approaches in the safety evaluations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora. *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28, (1), p3-20.
18. CHATAIGNER B. 2004. Etude de la qualité sanitaire des viandes bovines et ovines à Dakar (Sénégal). Contamination par des résidus d'antibiotiques. *Thèse de Doctorat vétérinaire*, Toulouse, n°4019, 103p.
19. CHAUVIN C., MADEC F., LE BOUQUIN S., SANDERS P. 2002. Analyse pharmaco-épidémiologique de l'utilisation des antibiotiques. Relation avec la résistance aux antibiotiques. *Bull. Acad. Vét. de France*. 2002. 155: 277-282.
20. CHEE-SANFORD JC, MACKIE RI, KOIKE S, KRAPAC IG, LIN YF, YANNARELL AC, MAXWELL S, AMINOV RI. 2009. Fate and Transport of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance Genes Following Land Application of Manure Waste. *J Environ Qual*. 38(3):1086-1108.
21. CHIESA O.A., VON BREDOW J., HELLER D., NOCHETTO C., SMITH M., MOULTON K., THOMAS M. 2006. Use of tissue-fluid correlations to estimate gentamicin residues in kidney tissue of Holstein steers. *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 29 (2): 99-106.
22. CHOMA MI. 2003. TLC separation of flouoroquinolones there are near link and correlations between them. *J. Liquid Chromato.and related Technologies*. 26: 2673-2685.
23. CORPET D.E., BRUGERE H.B. 1995. Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 146(2): 73-82.
24. CREFF-FROGER C. 2002. Détection des résidus à activité antibiotique dans le muscle. Méthode des quatre boîtes. *Ministère de l'Agriculture et de la Pêche*, Rapport DGAI - LMV/90/01, 11p.
25. DALTON J.C. 2006. Antibiotic residue prevention in milk and dairy beef. *Western dairy News*. 6(4). 79-80.
26. DELEPINE B., HURTAUD-PESSEL D., SANDERS P. 2002. Les méthodes récentes d'analyse physico-chimique des résidus d'antibiotiques dans le lait. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 15, 191-196.
27. DZIEDZIC E. 1988. Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques. *Thèse de Doctorat vétérinaire*, Université Claude Bernard, Lyon, n°99, 192p.
28. ENRIQUEZ B.J., BOULOUIS H.J. 1990. Pharmacocinétique des anti-infectieux. *Rec. Méd. Vét.*, 166, (3), 205-223.
29. ESCOBAR E. N. 1999. Use of antibiotic residue test kits for goats milk. In Proc. 14th ann. Goat day, Langstorn University, Langston, Oklahoma. USA.
30. FABRE J.M., MIRCOVICH C., GEIJP E., MORETAIN J.P., BENETEAU E., MARTINEAU G.P. 2004. Résidus d'antibiotiques dans la viande de porc et de volaille en France : situation actuelle et évaluation d'un nouveau test de détection. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 23, 21-25.

31. FABRE J.M., MORETAIN J.P., BERTHELOT X. 2002. Evolution de la méthode interprofessionnelle de recherche des résidus d'antibiotiques dans le lait. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 15, 172-178.
32. FISCUS-MOUGEL F. 1993. Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande. *Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon*, n°53, 84p.
33. GIADINIS N., KOPTOPOULOS G. 2000. Selenium and vitamin E effect on antibody production of sheep vaccinated against enzootic abortion (*Chlamydia psittaci*). *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*, 23, (2), 129-137.
34. HAUGHEY S.A., BAXTER C.A. 2006. Biosensor screening for veterinary drug residues in foodstuffs. *Journal of AOAC International*, 89, (3), 862-867.
35. HEESCHEN W.H., BLÜTHGEN A. 1990. Veterinary drugs and pharmacologically active compounds. *Residues and contaminants in milk and milk products*, IDF special issue 9101, 16-39.
36. HILLERTON G. 1999. Detection of antimicrobial in milk from cows. *Journal of Dairy Science*. 82(4), 703-711.
37. JEON M., KIM J., PAENG K.J., PARK S.W., PAENG I.R. 2008. Biotin-avidin mediated competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect residues of tetracyclines in milk. *Microchemical Journal*, 88 (1), 26-31.
38. JORADP, 1993. Arrêté interministériel correspondant au 18 aout 1993 relatif aux Spécifications et à la présentation de certain lait de consommation.
39. KENNEDY D.G., MAC CRACKEN R.J., CANNAVAN A., HEWITT S.A. 1998. Use of LC/MS in the analysis of residues of antibiotics in meat and milk. *Journal of Chromatography A*, 812, 77-98.
40. KHASKHELI M., MALIK R.S., ARAIN M.A., SOOMRO A.H. AND ARAIN H. H. 2008. Detection of β -lactam antibiotic residues in market milk. *Pakistan Journal of Nutrition*. 7(5), 682-685.
41. KIVARIA F.M., NOORDHUIZE N, KIPAGA A. M. 2006. Evaluation of the hygienic quality and associated public health hazards of raw milk marketed by smallholder dairy producers in the Dar es salaam region, Tanzania. *Trop Anim Health Prod*. 38, 185-194.
42. KRITAS S.K., MORRISON R.B. 2005. Evaluation of probiotics as a substitute for antibiotics in a large pig nursery. *The Veterinary Record*, 156, (14), 447-448.
43. LABIE C. 1982. Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale. *Edition du Point vétérinaire*. (2):149-160.
44. LAVIGNE J-P, SOTTO A, MERLE C, JOURDAN J, SOUSSY C-J, SIROT D. 2002. Résistance enzymatique d'*Escherichia coli* aux betalactamines et prévalence en clinique. *Pathol Biolo*. 50, 388-93.
45. LAURENTIE M., CREFF-FROGER C., GAUDIN V. 2002. Surveillance des résidus d'antibiotiques. Apport des méthodes de spectrométrie de masse à l'identification des contaminants. *Bull. Acad. Vét. de France*. 155, 283-294

46. LEITNER A., ZÖLLNER P., LINDNER W. 2001. Determination of the metabolites of nitrofurantoin antibiotics in animal tissue by highperformance liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 939, (1-2), 49-58.
47. LEONARD C., HUNTER A. C., FENLON D.R. 2007. Transfer of antibiotics between the udder quarters of dairy cows treated for clinical mastitis. *Dairy technology*. 41(1): 8-9.
48. MAILLARD R. 2002. Antibiothérapie respiratoire. *La Dépêche Vétérinaire*. 80: 15-17.
49. MILHAUD G., 1981. PERSON J.M. Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait. *Rec. Méd. Vét.*, 157(2), 179-185.
50. MYLLYNIEMI A.L., SIPILA H., NUOTIO L., NIEMI A., HONKANEN-BUZALSKI T. 2002. An indirect conductimetric screening method for the detection of antibiotic residues in bovine kidneys. *The Analyst*, 127, (9), 1247-1251.
51. ORMEROD A.D., MAIN R.A., REID T.M. 1987. Penicillin in milk – its importance in urticaria. *Clin. Allerg.*, 17, (3), 229-234.
52. PAGES J-M, GARNOTEL E, 2003. Perméabilité membranaire et résistance aux antibiotiques Chez les bactéries à gram négatif. *Revue Française des Laboratoires*, N° 3522.
53. PAGE S.W. Chloramphenicol. 1. 1991. Hazards of use and the current regulatory environment *Australian Veterinary Journal*, 68, (1), 1-2
54. PERRIN-GUYOMARD A., COTTIN S., CORPET D.E., BOISSEAU J., POUL J.M. 2001. Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the human-flora-associated (HFA) mice model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 34, (2), 125-136.
55. PERRIN-GUYOMARD A., POUL J.M., CORPET D.E., SANDERS P., FERNANDEZ A.H., PLOY MC, GASSAMA A, CHAINIER D, DENIS F. 2005. Les intégrons en tant que support génétique de résistance aux antibiotiques. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*. 20: 342-352.
56. REIG M., TOLDRA F. 2008. Veterinary drug residues in meat: Concerns and rapid methods for detection. *Meat Science*. 78(1-2); 60-67.
57. RICHOU-BAC L. 1986. Qualité du lait et résidus. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*. 2: 55-67.
58. ROE M.T., PILLAI S.D., 2003. Monitoring and identifying antibiotic resistance mechanisms in bacteria. *Poultry Science*. 82(4): 622-626.
59. RONCADA P., TOMASI L., STRACCIARI G.L., ERMINI L., STROCCHIA A. 2003. Milk depletion of dicloxacillin in cows and sheep following intramammary administration. *J. of veterinary pharmacology and therapeutic*. 23(4): 237-241.
60. SANDERS C; C. 2001. Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolons. *Clin Infec Dis*. 32 supp A: S1-8.
61. SANDERS P., GICQUEL M., HUMBERT F., PERRIN-GUYOMARD A., SALVAT G. 2002. Plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et de la volaille 1999-2001. *Bull. Acad. Vét. de France*, 155: 267-276

62. SCHWARZ S., KEHRENBURG C. 2001. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 17(6): 431-437.
63. SCOTT A. MCEWEN, WILLIAM D. BLACK, ALAN H. MEEK. 1992. *Canadian Vet J.* 33: 527-534.
64. SEYMOURS E.H., JONES J.M., MC JILLIARD M. L., 1988. Persistence of residues in milk following antibiotic treatment of dairy cattle. *J. of Dairy Sciences*. 71(8): 2292-2296.
65. TEALE C.J. 2002. Antimicrobial resistance and the food chain. *J. Appl. Microbiology*. 92: 85S-89S.
66. VAN DEN BOGAARD A.E. 2001. Human health aspects of antibiotic use in food animals : a review. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*. 126(18): 590-595.
67. VEYSSIER P. 1988. Effets secondaires des antibiotiques. *Rev. Prat. Médecine Générale*. 3: 15-19.
68. YALA D, MERAD A S, MOHAMEDI D, OUAR KORICH MN. 2001. Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecine du Maghreb*. 13-14.
69. ZANDITENAS M. 1999. L'usage des antibiotiques par les vétérinaires praticiens : enjeu sanitaire et socioéconomique, conséquences pour la santé publique et évolution prévisible de la profession vétérinaire. *Thèse de Doctorat vétérinaire*, Créteil, 124p.
70. ZINEDINE A., FAID M., BENLEMLIH M. 2007. Détection des résidus d'antibiotiques dans le lait et les produits laitiers par méthode microbiologique. *Rev. Microbiologie Industriel. San. et Environnementale*. 1: 1-9.

ANNEXE I: Instruction pour l'utilisation du test

- Retirer avec précaution la feuille d'aluminium de la ou des ampoules.
- Utiliser un embout de seringue propre : couper un petit morceau de l'embout pour éviter tout blocage.
- Transférer 100µl de la préparation homogène dans l'ampoule (sur la gélose) en appuyant une fois sur la seringue puis en relâchant le volume requis sera automatiquement prélevé.
- Fermer les ampoules à l'aide de l'emballage fourni.
- Placer la ou les ampoules dans l'incubateur à 2 étapes Premi Test et appuyer sur le bouton "programme" selon les instructions relatives à cet incubateur.
- L'incubateur à 2 étapes chauffe automatiquement les échantillons à 80 °C pendant 10 minutes.
- Après ce pré traitement thermique l'incubateur à 2 étapes incube les échantillons à la température requise soient 64°C
- Incuber l'échantillon jusqu'à ce que le témoin négatif (œuf liquide testé négativement au préalable) change de couleur.

Lecture des résultats du test :

- Lorsque le témoin négatif vire du violet au jaune (au bout de 3 heures environ) les résultats peuvent être lus.
- Lire les résultats en regardant uniquement la partie basse des ampoules (2/3 du fond)
- Un changement net de couleur de violet à jaune indique que la quantité de composés antimicrobiens se situe en deçà des limites de détection du test.
- Une couleur violette indique un taux d'antibiotiques supérieur ou égal à la limite de détection du test

Lecture des résultats

Si la couleur est inchangée (violet), les bactéries n'ont pas pu se développer : des inhibiteurs sont présents;

Si la couleur a changé (jaune), les bactéries se sont développées : il n'y a pas d'inhibiteurs.

Le Delvotest doit être conservé au frais (entre 4 et 15°C) et à l'abri de la lumière. La durée de vie des ampoules est de 12 mois après la date de fabrication. L'échéance est indiquée sur l'étiquette.

ANNEXE I: Instruction pour l'utilisation du test

Instructions illustrées pour l'ampoule Premi[®]Test

1. Coupez le nombre d'ampoules nécessaire avec une paire de ciseaux ; attention à ne pas endommager l'emballage métallique des ampoules restantes.



5. Evacuez le jus de viande en lavant le test deux fois avec de l'eau déminéralisée et séchez attentivement le test ensuite.



2. Prélevez environ 2cm³ de viande maigre et utilisez une presse à viande pour extraire environ 250µl de jus de viande.



6. Fermez l'ampoule de test avec son emballage.



3. Traversez lentement au moyen d'une pipette 100µl de jus de viande sur la gélose dans l'ampoule. N'atérez pas la gélose.



7. Préchauffez le bloc chauffant de l'incubateur DSM à la température requise de 64,0°C (ou 147°F). Mettez l'ampoule dans l'incubateur pendant environ 3 heures.



4. Laissez reposer à température ambiante pendant 20 minutes pour la prédiffusion.



8. Retirez l'ampoule du bloc chauffant après le changement de couleur du témoin de contrôle négatif.

Echantillon de viande

Négatif

Apparition de bactéries

Changement de couleur



Echantillon de viande

Positif

Pas de bactérie

Pas de changement de couleur



ANNEXE II: Certaines étapes du test



Echantillons de lait à tester



Echantillons de viande à tester



Incubateur (64°C) avec échantillons à tester



Echantillons positifs (1 et 7), le reste négatifs

SOMMAIRE

Remerciements	
Résumés en arabe/français/ anglais	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Liste des annexes	
Introduction	1
Chapitre I :	
Quelques considérations sur les antibiotiques	
I. Origine des résidus	3
II. Pharmacocinétique des résidus	4
III. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques	6
Chapitre II :	
Danger des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires	
I. Devenir des résidus chez l'homme	9
II. Risques sur la santé humaine	10
III. Dangers pour la fabrication de produits fermentés	21
Chapitre III :	
Recherche des résidus dans les denrées d'origine animale	
I. Méthodes de dépistage	22
II. Méthodes de confirmation	24
Chapitre IV :	
Maîtrise du danger du à la présence de résidus d'antibiotiques	
I. Obligations des vétérinaires praticiens	25
II. Obligations des éleveurs	25
III. Contrôle des matières premières	26
Matériel et méthodes	
Partie expérimentale	28
Partie pratique	32
Résultats et discussion	
Recherches des résidus	33
Facteurs de risque en élevage bovins	40
Conclusion et recommandations	42
Références bibliographiques	47
Annexes	

REMERCIEMENTS

A mon encadreur AGGAD Hebib ; qu'il en soit vivement remercié pour sa collaboration active et son précieux soutien tant scientifique que moral.

A mon professeur Jeanne Brugère- Picoux

A mes professeurs M et Mme Dubanski

A mes parents dévoués pour la nation Algérienne

A ma femme et mes enfants

A mes frères et sœurs

Au docteur KEBIR Naima

A Monsieur BOUSSETA Sedik

Au staff technique de GIPLAIT Tessala SIDI BEL ABBES

Monsieur KIARI Mohamed Lamine, qui a montré un sens élevé pour la recherche; qu'il en soit vivement remercié.

Monsieur BOUCHETARA A.E.K.

Monsieur BELHADJI Nasr-eddine

Monsieur LARICHI Mohamed

Monsieur IAKHLEF A.E.K.

Melle SELLAK Fatima

A tous qui m'ont aidé de près ou de loin dans l'accomplissement de cette recherche au bénéfice du consommateur Algérien.

الملخص

استعمال المضادات الحيوية عند الحيوان أدى إلى تضائل نسبة الأمراض و أيضا في الوفيات.

لكنه و للأسف, نتيجة للاستعمال المفرط كانت كذلك زيادة نسبة البكتريا المقاومة و زيادة الحساسية عند المستهلك.

الهدف من هذه الدراسة كان الكشف عن تلك لبقايا في بعض المنتجات الحيوانية باستعمال اختبار ميكروبيولوجي سهل الاستعمال (دلغوتست).

لهذا العرض استعملت عينات من الحليب المجموع (100), حليب فردي (95), لحم البقر (70), لحم الغنم (30), لحم الدجاج (100) و من البيض (78). عوامل الخطر درست عند مستثمرات بقر الحلوب.

كشفت النتائج أن نسبة البقايا بلغت 33% بالنسبة للحليب المجموع و 85,28% للحليب الفردي كما كانت 85,28 في لحم البقر و 10% في لحم الغنم و 18% على مستوى البيض.

عوامل الخطر الأساسية تتمثل في وجود التهاب الضرع, عوامل الصحة و أيضا احترام المدة الانتظار على مستوى المزارع المدروسة

الالتزام بالقانون و مراعاة أكثر جدية لسوق الأدوية البيطرية و استعمال هته المواد من طرف البيطريين فقط قد يؤدي إلى انخفاض مستوى نسبة البقايا في منتجات الحيوان.

كلمات جوهرية: دلغوتست, حليب, لحمة بيض, عوامل الخطر.

RESUME

L'utilisation des antibiotiques chez les animaux a résolu beaucoup de problèmes en rapport avec une diminution spectaculaire des infections surtout.

Malheureusement, l'usage fréquent et anarchique a aboutit entre autres à l'apparition de souches résistantes et à l'augmentation des phénomènes allergique chez l'homme notamment.

En vue d'estimer le niveau des résidus dans certains produits alimentaires, nous avons utilisés un kit (Delvotest) permettant leur dépistage rapide.

Parmi les échantillons analysés figurent le lait de mélange (100) et le lait individuel (95) ainsi que des prélèvements de viandes rouge (bovine 70 et ovine 30) et blanche (100) ainsi que des œufs destinés à la consommation (78).

Par la suite, sous forme d'enquête, nous avons évalués les facteurs de risque au niveau des élevages de bovins laitiers.

Les résultats ont révélé la présence des résidus dans 33 % des laits de mélange alors qu'au niveau individuel, 28,42 % des lait étaient positifs.

Pour les viandes rouges, ce sont respectivement 28,85 % et 10 % des viandes bovines et ovines qui contenaient ces résidus alors que 18% des œufs étaient contaminés.

Les facteurs de risque étaient les mammites, le niveau l'hygiène ainsi que les délais d'attente et l'abus dans l'administration des antibiotiques au niveau des exploitations considérés.

Une meilleure surveillance du marché des substances vétérinaires, l'administration des antibiotiques réservée uniquement aux vétérinaires ainsi que le respect des délais d'attente, sont à même de diminuer les taux de résidus détectés dans les produits animaux.

Mots clés: Delvotest, lait, viande, œufs, facteurs de risque.

ABSTRACT

Antibiotic use in animal has decreased the mortality and morbidity conducting to better development of rearing.

Unfortunately, misuse of such substance has consequently led to antibioresistance emergence, increased allergic troubles in human.

In order to assess residues level in some food products, we have used Delvotest kit, a rapid microbiological test.

100 samples of milk bulk, 95 individual mil, 70 bovine meat, 30 ovine meat, 100 avian meat and 78 consumption eggs. Risk factors have been investigated in bovine dairy farms.

Results showed residues in 33%, 28,42%, 28,85%, 10% and 18% in milk bulk, individual milk, bovine meat, ovine meat, avian meat and eggs respectively.

Risks factors were mastitis, hygienic level than **délai d'attent** and abuse in antibiotic use in the investigated breeds.

A better surveillance of veterinary drugs sale and antibiotic use reserved only for veterinarians may decrease the level of residues in animal products.

Key words: Delvotest, milk, meat, eggs, risk factors.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques	14
Tableau 2 : Denrées d'origine animale prélevées	28
Tableau 3 : Résidus d'antibiotiques au niveau du lait	33
Tableau 4 : Niveau de contamination des viandes rouges	37
Tableau 5 : Niveau de contamination chez la volaille	38
Tableau 6 : Niveau de contamination des œufs	39
Tableau 7 : Quelques paramètres des exploitations enquêtées	40

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
LMR : Limite Maximale de Résidus
pH: Potentiel Hydrogène
PPM: Partie par million

LISTES DES ANNEXES

Annexe I: Instruction pour l'utilisation du test

Annexe II: Certaines étapes du Delvotest

Annexe III: Fiche d'élevage