

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Ibn Khaldoun –Tiaret-

Institut des sciences vétérinaires.

Département des sciences vétérinaires.



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MAGISTER

Option. "Microbiologie appliquée"

Présenté et soutenu publiquement par :

Mme. MEKKI Halima.

Recherche des résidus d'antibiotiques

dans la viande blanche, rouge :

(Fraîche et congelée)

JURY:

Président:	M. AGGAD Habib	Professeur	Université de Tiaret.
Promoteur :	M. HAMOUDI Abdelhamid	Professeur	Université de Tiaret.
Examineur :	M. ABDELHADI Si Ameer	M.C.A	Université de Tiaret.
	M. KHIATTI Baghdad	M.C.A	Université de Tiaret.
	M.OUARED Khaled	M.C.B	Université de Tiaret.

Année universitaire: 2016–2017.

يعتبر الهدف من هذه الدراسة معرفة مستوى تلوث اللحوم المعروضة للبيع بمختلف أنواعها (اللحوم الحمراء المجمدة، اللحوم الحمراء الطازجة، اللحوم البيضاء الطازجة) ببقايا المضادات الحيوية. وذلك باستعمال الطريقة المعتمدة (طريقة العلب الأربعة) من أجل البحث خاصة عن بقايا: البيتاكتامين، الامنوزيد، التتراسكلين، الماكروليد و السلفاميد. من أجل تقييم هذه الوضعية التي تعتبر خطرا عظيم الأثر على الصحة العمومية، وتحسيس الجهات الفاعلة الرئيسية من أجل حماية المستهلك.

وإن النتائج المحصل عليها من خلال هذه الدراسة تكشف عن تواجد بقايا المضادات الحيوية في 65.6% من العينات من أصل 125 عينة. وقد تم الكشف عن تواجد مختلف الجزئيات المراد البحث عنها خلال هذه الدراسة بنسب متفاوتة:

(1) 30.2% بيتاكتامين أو تتراسكلين. (2) 32.8% سولفاميد. (3) 40% امنوزيد. (4) 26.4% بيتاكتامين ومكروليد.

الكلمات الدالة: المضادات الحيوية، بقايا، الدجاج، الديك الرومي، لحوم حمراء.

RESUME

L'objectif de la présente étude est d'établir une base d'information sur le niveau de contamination des viandes commercialisées (viande rouge congelée d'importation, viande rouge fraîche bovine et ovine, viande blanche de poulet et de dinde) par les résidus d'antibiotiques; en utilisant la méthode microbiologique de référence en l'occurrence la méthode des quatre boîtes, pour rechercher notamment les résidus de: β -lactamines, aminosides, tétracyclines, macrolides et sulfamides; afin d'évaluer cette situation qui présente un sérieux problème pour la santé publique et interpeler les principaux acteurs de le gérer et rendre le risque pour le consommateur aussi faible que possible.

Les résultats émanant de cette étude dans les différents types de viande suscités, révèlent que 65.6% des échantillons sur un totale de 125 sont positifs en résidus d'antibiotiques; toutefois, les différentes molécules recherchées au cours de cette étude ont été détectées avec des taux de l'ordre de: 31.2% de β -lactamines ou tétracyclines, 32.8% de sulfamides, 40% d'aminosides, 26.4% de β -lactamines et macrolides.

Mots clés : Antibiotique, Résidus, Viande rouge fraîche, Dinde, Poulet.

ABSTRACT:

The objective of the present study is the establishment of an information basis on the contamination level of commercialized meat (frozen red meat from imports, fresh red, bovine and ovine meat, and poultry and turkey meat) by antibiotics residues, using the microbiological reference method, in this case the four-boxes method, in particular to search for the residues of: betalactamins, aminoglycosides, tetracyclines, macrolides and sulphonamides, In order to evaluate this situation, which poses a serious public health problem and involve the main actors in managing it and making the risk to the consumer as low as possible.

Results from this study on the different types of meat mentioned above have shown that 65.6% of the samples out of a total of 125 are positive in terms of antibiotic residues. However, the different molecules searched sought during this study were detected with levels of: 31.2% beta-lactamines or tetracyclines, 32.8% sulfonamides, 40% aminoglycosides, 26.4% beta-lactams and macrolides.

Key words : Antibiotic, Residues, Fresh red meat, Turkey meat, Chicken.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
AFCs	Antibiotiques facteurs de Croissance
AFNOR	Agence Française de Normalisation
AFSAA	Agence française pour la sécurité sanitaire des aliments
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide Ribo Nucléique
ATBs	Antibiotiques
ATCC	American Type Collection Culture
Bs	<i>Bacillus subtilis</i>
CEE	Communauté économique européenne
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
DAOA	Denrées alimentaires d'Origine Animale
DHFR	Dihydrofolate Réductase
DHFS	Dihydrofolate Synthétase
DHPS	Dihydroprévoate Synthétase
DO	Densité Optique
DSM	Déclaration de situation mensuelle
ELISA	Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay
FAO	Food and Agriculture Organization
GN	Gélose Nutritive
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
LMR	Limite Maximale de Résidus
MCO	Microorganisme
Mlu	<i>Micrococcus luteus</i>
OIE	Organisation Internationale des Epidémies
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONPG	Ortho-Nitrophénol- β -Galactoside
PABA	Acide para-amino benzoïque
pH	Potentiel Hydrogène
PIB	Produit Intérieur Brut
RIA	Radio Immuno Assay
RRA	Radio-Recepteur Assay
STAR	Screening Test Antibiotic Residues
TMP	Triméthoprime

LISTE DES FIGURES

Fig.1. Aspect de viande blanche	06
Fig.2. Production de viande blanche (dinde et poulet)	07
Fig.3. Production de viande Rouge (Ovin et- bovin).....	08
Fig.4 Consommation mondiale de viande/habitant en 2015 (FAO, 2015).....	10
Fig.5. Aspect de viande congelée	12
Fig.6. Antibiotiques vétérinaires	24
Fig.7. Usage des antibiotiques vétérinaires.....	31
Fig.8. Illustration des instructions de Premi®-test.	47
Fig.9. Principe de RIA et RRA.....	49
Fig.10. Conditionnement des échantillons (sachet stérile hermétiquement fermé).	52
Fig.11. Protocole expérimental	53
Fig.12. Préparation des échantillons.	62
Fig.13. Dépôt des rondelles.....	63
Fig.14. <i>Bacillus Subtilis</i> (Gros x100)	64
Fig.15. <i>Micrococcus Luteus</i> (Gros x100).....	65
Fig.16. Lecture des résultats.....	66
Fig.17. Nombre de positivité et de négativité des échantillons.	67
Fig.18. Taux de contamination de chaque type de viande.	67
Fig.19. Résidus des différentes familles d'antibiotiques dans les échantillons analysés.	68
Fig.20. Taux de contamination de viandes rouges selon les différentes molécules d'antibiotiques.	69
Fig.21. Taux de contamination de viandes blanches par différentes molécules d'antibiotiques.....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Composition moyenne du muscle squelettique.	04
Tableau 02 : Nombre d'échantillons par classe.	51
Tableau 03 : Matériels et produits chimiques.	54
Tableau 04 : Caractéristiques des souches.....	55
Tableau 05 : Méthode des quatre boîtes, version 4 et orientation.....	64
Tableau 06 : Résultats des tests microbiologiques.....	65
Tableau 07 : Résultats des tests biochimiques	66

SOMMAIRE

INTRODUCTION :.....	01
---------------------	----

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Généralités sur la viande.

I.1. DEFINITION ET CLASSIFICATION DE LA VIANDE :	03
I.1.1. Définition :.....	03
I.1.2. Classification :	03
I.2. COMPOSITION CHIMIQUE DE LA VIANDE :	04
I.3. QUALITE NUTRITIONNELLE :	04
I.4. ASPECT ECONOMIQUE :	06
I.5. CONSOMMATION DE LA VIANDE :	09
I.6. CONSERVATION DE LA VIANDE :	11
I.7. IMPORTATION DE LA VIANDE CONGELEE EN ALGERIE :	11

Chapitre II. Les antibiotiques.

II.1. HISTORIQUE :	13
II.2. DEFINITION D'UN ANTIBIOTIQUE :	14
II.3. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES :	14
II.3.1. Selon leur activité antibactérienne :.....	15
II.3.2. Selon leur spectre d'action :	16
II.3.3. Selon leur origine :	16
II.3.4. Selon leurs sites d'action :.....	16
II.3.5. Selon leur structure chimique :.....	18
II.4. PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES :	23
II.5. ASSOCIATION DES ANTIBIOTIQUES	27
II.6. ANTIBIORESISTANCE	28

Chapitre III. Résidus d'antibiotiques et leurs risques.

III.1. NOTIONS DE RESIDUS :	30
III.2. ORIGINE DES RESIDUS :	30
III.3. USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE :	30
III.4. FACTEURS DE PERSISTANCE DES RESIDUS	33
III.5. DEVENIR DES RESIDUS DANS L'ORGANISME	34
III.6. NATURE ET PROPRIETES DES RESIDUS	34
III.6.1. Nature	34
III.6.2. Propriétés des résidus :	35
III.7. RISQUES DES RESIDUS :	35
III.7.1. Risque pour la sante publique :	36
III.7.1.1. Toxicité directe :	36
III.7.1.2. Réactions allergiques :	37
III.7.1.3. Risques cancérogènes :	38
III.7.1.4. Acquisition de résistance aux antibiotiques :	38
III.7.1.5. Modification de la flore intestinale :	40
III.7.2. Risques d'ordre technologique :	40
III.7.3. Risque pour l'environnement :	40
III.7.4. Risques pour les contrôles bactériologiques :	41
III.8. EVALUATION ET GESTION DES RISQUES LIES A LA PRESENCE DE RESIDUS DES ANTIBIOTIQUES DANS LES ALIMENTS :	41

Chapitre IV. Méthodes de détection de résidus d'antibiotiques.

IV.1. METHODES DE DEPISTAGE :	44
IV.1.1. Méthodes microbiologiques :	45
IV.1.1.1. La méthode de référence, méthode des quatre boites :	45
IV.1.1.2. La méthode alternative, le Premi-test :	46
IV.1.2. Les méthodes biochimiques :	48
IV.1.2.1. Les méthodes enzymatiques :	48
IV.1.2.2. Les méthodes immunologique et Immunoenzymatique :	48

IV.1.3. Les capteurs biologiques :	49
IV.1.4. Les méthodes chromatographiques :	49
IV.2. LES METHODES DE CONFIRMATION	50

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I. Matériels et méthode

I.1. OBJECTIF DU TRAVAIL :	51
I.2. LIEU ET DUREE DE TRAVAIL :	51
I.3. MATERIEL	51
I.3.1. Support animal :	51
I.3.1.1. Collecte des échantillons :	51
I.3.1.2. Conditionnement et transport des échantillons :	52
I.3.2. Matériels de laboratoire :	54
I.4. METHODE D'ANALYSE :	54
I.4.1. Principe de la méthode	54
I.4.2. Objet et domaine d'application :	55
I.4.3. Les souches utilisées :	55
I.4.3.1. Caractéristiques des souches :	55
I.4.3.2. Tests de confirmation des souches :	56
I.4.3.2.1. Repiquage des souches :	58
I.4.3.2.2. Conservation des souches :	60
I.5. METHODE DE DETECTION DES RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES :	60
I.5.1. Préparation et Standardisation des suspensions bactériennes :	60
I.5.2. Ensemencement des boîtes de Pétri par la suspension bactérienne :	60
I.5.3. Préparation des échantillons :	61
I.5.4. Dépôt des rondelles :	62
I.5.5. Lecture et exploitation des résultats :	63

Chapitre II. Résultats et discussions

II.1. RESULTATS ET DISCUSSION :	65
II.1.1. Confirmation des souches bactériennes :.....	65
<i>a. Tests microbiologiques :</i>	65
<i>b. Tests biochimiques :</i>	66
II.1.2. Détection des résidus d'antibiotiques :.....	66
1) <i>Viande rouge : fraiche et congelée :</i>	69
2) <i>Viande blanche :</i>	73
SYNTHESE GENERALE	80
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	
ANNEXES.	

Introduction

INTRODUCTION

Les risques sanitaires en rapport avec la sécurité alimentaire peuvent appartenir à deux grandes catégories à savoir les risques microbiologiques, liés à des bactéries, des virus, des moisissures et des parasites, et les risques liés à des substances chimiques qui comprennent les produits chimiques de l'environnement, les résidus de médicament ou de pesticides, les métaux lourds ou tout autre résidus qui se retrouve dans la chaîne alimentaire, au cours de la récolte, de l'élevage, ou des opérations de transformation qui suivent.

Toutefois, l'adoption d'une saine alimentation, composée d'aliments variés ne devrait pas être accompagnée d'une exposition à des contaminants d'origine chimique, à des niveaux qui sont néfastes pour la santé. En plus de la valeur nutritive, la qualité des aliments se traduit aussi par la salubrité et l'innocuité, les quelles peuvent être compromises par des contaminants chimiques issus de l'eau du sol ou des pratiques d'élevage.

Le besoin des populations en protéines animales évolue avec l'urbanisation, et le niveau de vie des consommateurs. Ces dernières années, les productions animales connaissent une forte croissance dans le monde. Pour faire face à une démographie sans cesse en évolution et l'augmentation de la demande en viande qui s'en suit les producteurs doivent donc accroître leurs rendements pour y parvenir, ils procèdent généralement à une intensification des méthodes de production et de soins apportés aux animaux, avec surtout l'utilisation des intrants, dont les antibiotiques occupent une place de choix et ce sous la responsabilité ou non des vétérinaires.

Le but de l'administration légale de ces médicaments aux animaux est de lutter contre les maladies ou pour empêcher leur propagation, à côté de cet usage thérapeutique, les antibiotiques, sont utilisés comme facteurs de croissance, c'est l'usage zootechnique (**Bories et Louisot, 1998 ; Chaslus-Dancla, 2003**).

Bien qu'ils permettent d'atteindre les objectifs de production fixés, leur utilisation inappropriée, le non-respect des posologies, des délais d'attente et la méconnaissance par les utilisateurs de la pharmacocinétique de ces composés, ainsi que les erreurs dans la conduite de l'élevage présentent un inconvénient majeur, et peuvent conduire au fait qu'ils laissent des traces dans l'organisme des animaux, qui se retrouvent par la suite sous forme de résidus biotransformés ou non dans les Denrées Alimentaires d'Origine Animale (DAOA).

Ces résidus sont dangereux pour la santé du consommateur, et peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité (allergie), des phénomènes cancérogènes avec des risques de fœtotoxicité et de développement de résistances microbiennes aux antibiotiques rendant difficile l'antibiothérapie (**Fagbamila et al, 2010**).

Une enquête réalisée en 2002 par **Biagui**, a révélé l'utilisation anarchique et abusive des produits même interdits dans les exploitations avicoles, par un personnel non qualifié. Autres études menés sur les viandes de bovins, d'ovins et de volailles par **Bada- Alamedji et al, 2004 ; Diop, 2003 ; Châtaigner et Stevens, 2003 ; Tobi, 2004, Ramdane Said , 2015 ;** ont révélé la présence des résidus d'antibiotiques dans ces denrées alimentaires relativement à fortes prévalences , ce qui nous a suscité à mener aussi des investigations à notre niveau .

Pour ce faire, nous avons entrepris la présente étude, dont l'objectif général est de faire un état de lieux sur la présence de résidus d'antibiotiques au niveau des différents types de viandes commercialisées, en utilisant la méthode des quatre boites pour détecter ces résidus notamment ceux des β -lactamines, des sulfamides, des tétracyclines, des macrolides et des aminosides. La finalité de ce travail est de participer à la sensibilisation des professionnels de la filière de la production animale et des pouvoirs publics sur ce problème important.

Partie théorique

Chapitre I.

Généralités sur la viande

La viande et ses dérivés occupent une place de choix dans notre alimentation tant pour des raisons nutritionnelles que pour des raisons socioculturelles (**Clinquart et al, 1999**).

C'est un produit de grande consommation, de haute valeur nutritive ; sa richesse en protéine et la nature de celle-ci font d'elle un aliment indispensable pour une ration alimentaire équilibrée, très appréciée par le monde, mais elle est aussi sujette à plusieurs contaminants microbiens ou chimiques.

I.1. DEFINITION ET CLASSIFICATION DE LA VIANDE :

I.1.1. Définition :

Le mot viande vient du latin (*vivanda*) qui veut dire ce qui sert à la vie, puisque les protéines qu'elle fournisse sont indispensables pour tout organisme vivant ; en technologie, la viande est le produit provenant de l'évolution *post mortem* du muscle strié, elle est constituée de proportions variables en tissus musculaire, conjonctifs, gras et osseux (**Dumont et Valin, 1982**).

I.1.2. Classification :

Selon L'OIE la viande désigne toutes les parties comestibles d'un animal ; suivant l'origine de l'animal, on peut classer les viandes en :

- Viandes d'élevage : (provenant des bovins, des ovins, des caprins, de la volaille, des lapins d'élevage).

- Gibier (produit de la chasse en général, ou viandes d'animaux sauvages) (**Kantati, 2011**).

En fonction des particularités biochimiques des muscles, on peut aussi classer les viandes, en tenant compte de la teneur en myoglobine et de type de fibre musculaire le plus représenté, on distingue donc :

- Les viandes rouges riches en myoglobine et en fibre de type I ou fibres de contraction lente (bœuf, mouton).

Les viandes blanches, pauvre en myoglobine, mais riches en fibres de type II surtout encore fibres de contraction rapide (**Coibion, 2008**).

I.2. COMPOSITION CHIMIQUE DE LA VIANDE :

La composition globale de la viande est variable, elle varie selon l'espèce et chez une même espèce d'un animal à un autre et au sein d'un même animal d'un muscle à un autre.

Du point de vue composition, le muscle est le principal constituant des carcasses de boucherie vu que la viande est constituée par le tissu musculaire associé à du gras ,des nerfs et du sang ;le muscle est constitué d'eau 75% ,de protéines 19% ,de lipides 3% , de minéraux 1%,des substances azotées non protéiques(créatine et acides aminés libres) de nombreux enzymes et de la myoglobine .(**Rosset et al, 1984**).

On peut toutefois retenir comme composition moyenne les chiffres indiqués dans le tableau.

Tableau 01.Composition moyenne du muscle squelettique (**Ouali, 1991**).

Composant chimique	Pourcentage (%)
Eau	75
Protéines totales	20
Lipides	2.5
Glucides	1.2
Substances solubles non protéiques	1.3

I.3. QUALITE NUTRITIONNELLE :

C'est un aliment à fort pouvoir nutritionnel qui apporte de nombreux nutriments indispensables à une alimentation équilibrée, c'est une source d'azote de grande valeur biologique, qui est présent sous forme de protéines (**Belhadj, 2008**); ces protéines comportent les acides aminés indispensables.

L'intérêt nutritionnel des viandes réside dans leur richesse en protéines de qualité et en fer plus assimilable que le fer végétal.

Les protéines constituent après l'eau la charge pondérale la plus importante ,le muscle est constitué en effet d'une grande variété de protéines extracellulaires (collagène ,réticuline, élastine) et intracellulaires (myoglobine ,actine, myosine ,troponine, tropomyosine actinine) ces protéines sont riches en acides aminés indispensables particulièrement en acides aminés soufrés (méthionine) (**Rosset et al ,1984**) ; ce qui a fait de la viande une source très importante en protéines d'origine animale, aliment de première nécessité, cependant, il s'agit de calories chères.

- Une source d'énergie : son potentiel calorique dépend énormément de sa teneur en matière grasse (lipides), qui ont également un apport nutritionnel non négligeable.
- Bonne source de minéraux, riche en phosphore et représente la meilleure source alimentaire de fer hémique.
- Riche en vit du groupe B.

La viande des ruminants, est une source de fer hémique, qui est 5 à 6 fois plus absorbé que le fer non hémique des végétaux, le zinc est également abondant dans cette viande. Elle est aussi une source importante de vitamines de groupe B, en particulier les vitamines : B₆ et B₁₂, qui sont virtuellement absents dans les produits végétaux mais synthétisés par des MCOs du rumen (**Poelma. PL, 1984**) riche ; en phosphore qui existe sous forme minérale ou organique, très bien assimilé par l'homme et en certains acide gras saturés : acide palmitique, acide stéarique et en acide gras mono insaturé : acide oléique.

La volaille (figure1) est une source de protéine animale présentant autant de qualités nutritives que la viande rouge, compte tenu des avantages qu'elle présente en matière de lipides.

Cette viande est conseillée aux patients au titre d'un régime alimentaire non gras pour la maîtrise du taux de cholestérol. Elle est recommandée également aux sportifs et aux personnes intéressées par une taille fine et une bonne forme (**Boukhalfa, 2006**) acceptée à l'échelle mondiale et ne subit pas de tabous religieux et ethnique (**Kaci, 2014**).

Outre les performances nutritionnelles décrites plus haut, une bonne viande doit ; conserver un caractère d'innocuité, saine, sans danger aussi bien physique (corps étrangers de natures diverses), chimique (résidus de médicaments vétérinaires surtout), que biologique (bactérie, virus, parasite prion champignon et tout produits de leurs activités telles que les toxines).

Elle doit correspondre aussi à certains caractéristiques pouvant être perçus par les sens du consommateur qui sont : la couleur, la saveur, l'odeur ainsi que la texture (**Boccard, 1984**).



Fig.1. Aspect de viande blanche

I.4. ASPECT ECONOMIQUE :

La viande est une denrée agroalimentaire la plus produite et la plus échangée dans le monde, selon certaines estimations la production mondiale de viande devrait passer de 229 millions de tonnes en 1999 à 465 millions de tonnes en 2050 (**Steinfeld, 2006**).

La viande, fait partie des productions agricoles et même industrielles ; elle provient de différentes espèces animales : bovine, ovine, caprine, cameline, lapine volaille et gibier. Elle représente un chiffre d'affaire important dans l'industrie agroalimentaire, et fait vivre une fraction notable du monde agricole et participe très largement par l'élevage à l'herbe au maintien de l'environnement rural (**Harkati, 2007**).

En Algérie, durant les trois dernières décennies, la filière viande en général et la filière avicole en particulier a connu l'essor le plus spectaculaire parmi les productions animales.

Elle atteint un stade de développement qui lui confère désormais une place de choix dans l'économie nationale en général : 1.1% du produit intérieur brut national (PIB), et dans l'économie agricole : 12% de produit agricole brut (**Kaci et Cheriet, 2013**).

S'agissant de la filière viande rouge, La production locale prend appui sur un cheptel en évolution progressive mais qui ne couvre que 25% à 35% des besoins alimentaires de la population. Le développement local ne tarit pas le besoin des importations, les statistiques

disent que une production annuelle de 400000 tonnes de viande rouge , pour une demande estimée de 600000 tonnes ;soit une couverture du marché national des deux tiers au mieux partiellement assurée par des importations notamment lors du mois de Ramadhan (30000 à 40000 tonnes).

Cette production est réalisée par 192667 éleveurs, disposant de 20 millions de têtes ovines et 02 million de bovin ; la filière dispose de 64 abattoirs équipés, 323 centres d’abattage et 100 unités de transformation. (**Quotidien Journal de *Liberté*, 2017**).

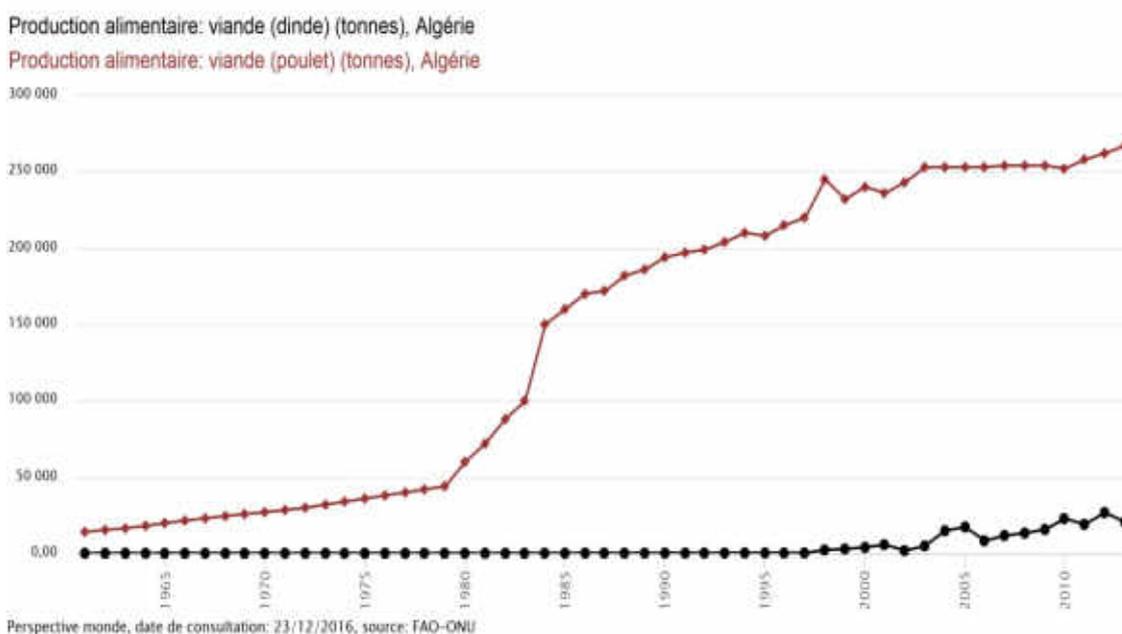


Fig.2. Production de viande blanche (dinde et poulet)
 (FAO-ONU, 2016)

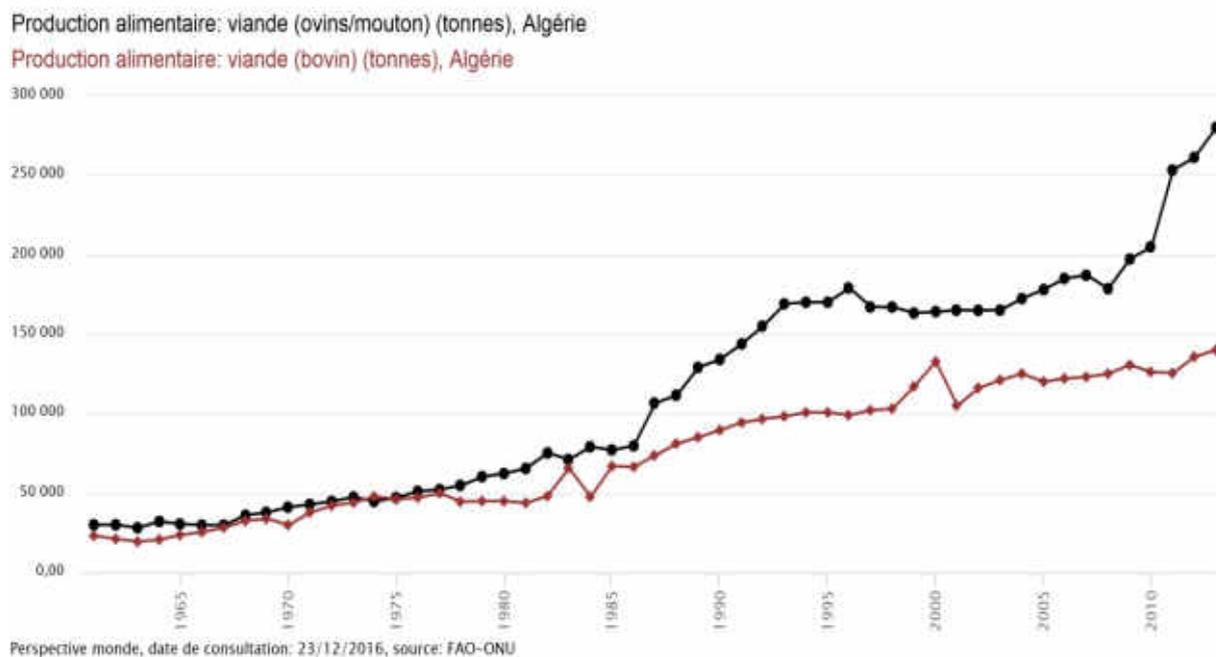


Fig.3. Production de viande Rouge (Ovin et- bovin)
 (FAO-ONU, 2016)

- Evolution de la production algérienne de la viande :

D'après la FAO, la production totale en viande a connu une progression appréciable passant de 75644 tonnes en 1963 à 740196 tonnes en 2013.

La figure 2 illustre qu'en 1963 la production de viande blanche atteignait 16470 tonnes, elle s'élève à plus de 287525 tonnes en 2013 soit 17 fois plus, cette augmentation est due à l'industrialisation des méthodes d'élevage et s'explique par les effets accomplis dans le domaine avicole ; ce qui a permis de passer la consommation de viande blanche de 0.5 kg /habitant /an en 1968 à 9kg en 1995 (**Feliachi, 2003**).

La figure 3 montre que la viande rouge a enregistré en 52 ans, une augmentation de 83,6% pour la viande ovine avec une moyenne annuelle de 113190,19 ; alors que pour la viande bovine, le changement enregistré entre la 1ère et la dernière année, pour l'ensemble de la période 1961-2013 est de 50,8% avec une moyenne annuelle de 76044,13.

I.5. CONSOMMATION DE LA VIANDE :

Selon la FAO la moyenne de la consommation de viande à l'échelle mondiale, est augmentée au cours du temps, elle est passée de 62 kg/personne/an en 1964 à 103 kg en 2015 comme montré sur la figure 4.

Par ailleurs, d'après (**Mialot, 2008**), un recensement relatif aux pays en voie de développement et qui s'étale sur la période de 1964 au 1999, montre que la consommation de la viande a aussi augmenté mais avec des proportions moindres, où elle est passée d'une moyenne de 10 kg en 1964 à 36 kg en 1999.

Consommation de viande Viande bovine / Viande porcine / Viande de volaille / Viande ovine, Kilogrammes/capita, 2015

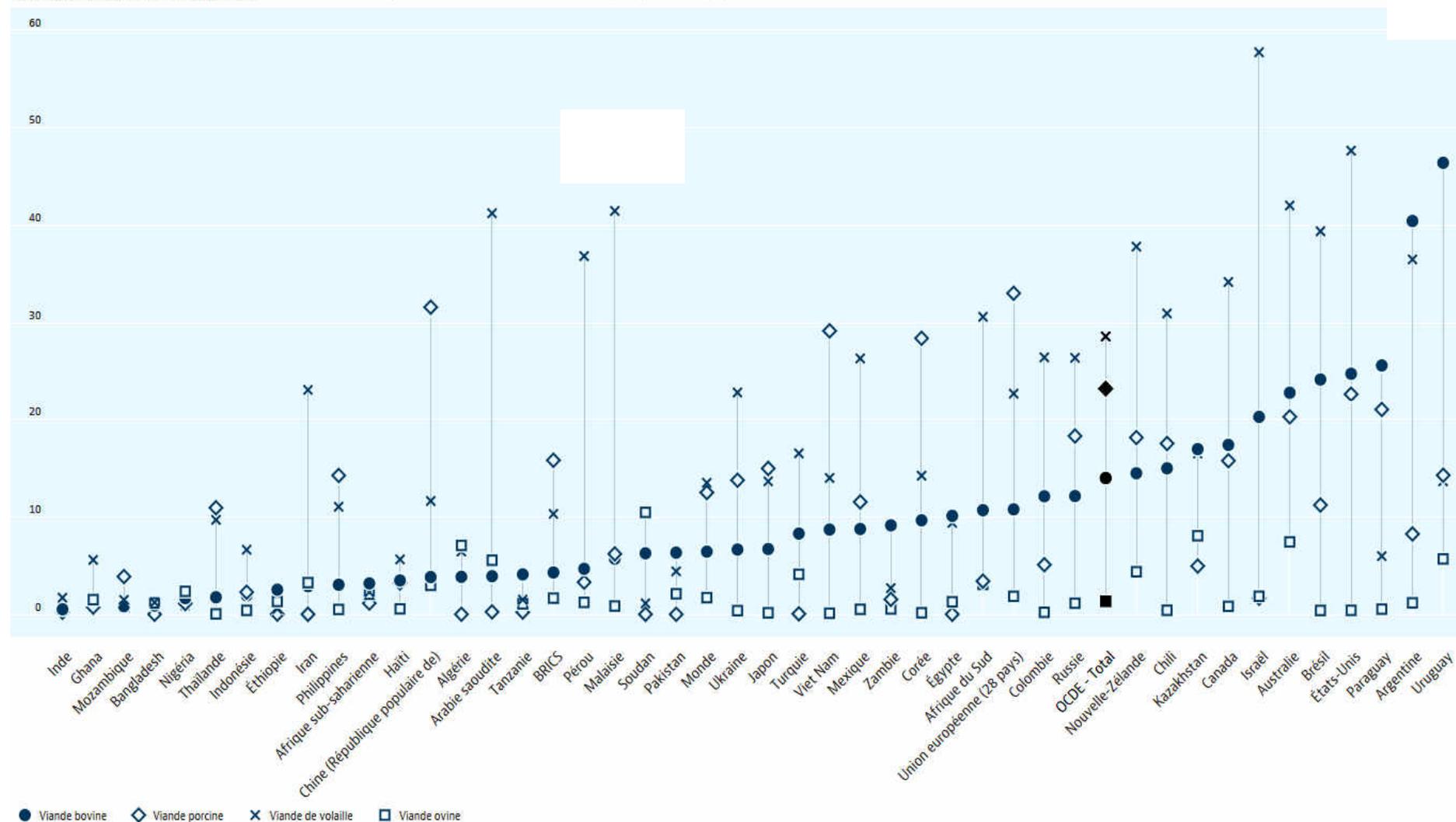


Fig.4. Consommation mondiale de viande/habitant en 2015 (FAO, 2015)

I.6. CONSERVATION DE LA VIANDE :

La viande est une denrée très périssable ; sa production industrielle ainsi que son échange commercial international ne sont envisageables que s'ils sont associés à de méthodes de conservation fiables et de durée convenable.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour conserver les viandes ; la conservation est le procédé de traiter et manipuler la nourriture d'une manière telle qu'elle arrête ou ralentit la croissance des bactéries, champignons et autres microorganismes pour éviter l'intoxication alimentaire, ainsi que de retarder l'oxydation des graisses qui provoque le rancissement tout en maintenant la valeur nutritionnelle, la texture et le goût.

Parmi ces techniques de conservations figure la congélation qui est un procédé de conservation de longue durée, elle consiste à abaisser suffisamment la température du produit (-10°C) de façon à transformer une grande partie de son eau en glace et à maintenir cet état pendant toute la durée de la conservation.

La vitesse de congélation ou le temps que mettra la viande à se refroidir est très important car il influe sur le point de cristallisation de l'eau (**Chéret, 2005**).

I.7. IMPORTATION DE LA VIANDE CONGELEE EN ALGERIE :

Face à la demande croissante en protéines animales de la population, et afin de pallier le manque de production locale et les prix onéreux de, la viande rouge, l'Algérie au début des années 2000 a davantage recours à l'importation de la viande rouge congelée (**Mouhoub, 2012**).

Ainsi, l'Algérie importe cette viande à plusieurs pays mais demeure l'un des principaux clients du Brésil 1^{er} exportateur mondial de viande rouge congelée avec plus de 20000 tonnes par an et aussi l'Inde. Toutefois dans le souci de préserver la santé du consommateur, un contrôle microbiologique est de rigueur.

Au début des années 2000 l'Algérie importe sa viande congelée pour faire face au déficit de production locale d'un côté et tenter de faire baisser les prix sur les marchés notamment à la veille du mois de Ramadhan d'un autre côté (**Mouhoub, 2012**).

L'Algérie importe 30000 tonnes de viande rouge congelée (figure 5) de plusieurs pays tels le Brésil, l'Inde, l'Australie, la Nouvelle Zélande, l'Argentine, le Salvador, l'Uruguay, le Danemark, la Géorgie et l'Italie (**Lamri , 2011**).



Fig.5. Aspect de viande congelée (<http://www.leconews.com>)

Chapitre II.

Les antibiotiques

Les antibiotiques, leur nécessité dans l'arsenal thérapeutique et leur utilité économique et cependant indéniable, ils représentent de très loin la classe des médicaments la plus employée en médecine humaine comme en médecine vétérinaire.

Le terme d'antibiothérapie traduit cet usage très important qui, s'il est justifié du fait de l'efficacité de ses composés dans la lutte contre les maladies infectieuses doit s'effectuer de manière rationnelle.

II.1. HISTORIQUE :

Les antibiotiques ont été la plus grosse avancée thérapeutique de la médecine dans la seconde moitié du XXe siècle, ils ont permis de sauver d'innombrables vies menacées par des infections autrefois fatales.

Fleming et la pénicilline. De nombreuses personnes doivent leur survie à la pénicilline, soit directement, soit parce que cette substance miracle a sauvé la vie de leur parents ou grand parents.

En 1887, le français Ernest Duchesse fut le premier à remarquer le pouvoir antibactérien des moisissures du genre *pénicillium* et a envisagé des possibilités thérapeutiques, mais son travail n'eut pas de suite.

En 1928 à l'hôpital saint marie à Londres, le docteur Alexander Fleming, redécouvrit ce phénomène lorsqu'il effectuait des recherches sur les Staphylocoques, il fut le premier à publier un article sur les effets antibactérien de pénicilline.

Quelques années plus tard (Howard Florey, Ernest Chain et *Norman Heatley*) étendirent les travaux de Fleming, ils réussirent à faire produire et à purifier la pénicilline, prouvant ainsi son intérêt en tant que médicament.

Parallèlement, étaient préparés en 1935, les sulfamides le premier groupe d'antibactériens artificiels (**Puyt et Guerin-Faubleé, 2006**).

La streptomycine : La fin de la seconde guerre mondiale, vit l'apparition d'un autre antibiotique célèbre, la streptomycine produite par un micro-organisme vivant dans le sol *streptomyces griseus*, fut découvert par Waxman en 1943, il se révéla efficace contre les bactéries de certaine infection courante, et surtout de la tuberculose.

C'est avec la streptomycine que les premiers phénomènes de résistance furent découvertes, certaines bactéries devenaient résistante au cours même de traitement, ce qui ne s'était encore jamais remarqué.

Comme par ailleurs, la streptomycine avait des effets secondaires importants à hautes doses, les chercheurs essayèrent de trouver des substances chimiquement proches ce qui conduisit à la découverte de la néomycine. Depuis lors, les chercheurs du monde entier n'eurent de cesse de trouver de nouveaux ATBs et de créer des variétés de semi synthèse à partir des souches existantes dans le but d'une plus grande efficacité : le Chloramphénicol, les Tétracyclines en 1949, les Aminosides en 1950, les Macrolides en 1952, les Glycopeptides en 1958, la Triméthoprine en 1970 et L'oxazolidinones en 2000.

II.2. DEFINITION D'UN ANTIBIOTIQUE :

C'est une substance chimique d'origine biologique, produite par des micro-organismes (champignons microscopiques ou bactéries) ou de synthèse chimique ; et qui est capable d'inhiber spécifiquement la vitalité d'autres MCO d'une manière particulière jouant sur les mécanismes vitaux des germes, elle empêche le développement des MCO ou les détruisent (**Jolliet et al, 2000; Yala, 2001; Morin et al, 2005 ; Gauthier, 2006**).

L'antibiotique est toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un MCO vivant ; substance chimique produite par synthèse ; où par semi synthèse, obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle, ayant les propriétés suivantes : activité antibactérienne en milieux organiques, avec une bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme. Les antibiotiques ont la propriété d'interférer directement avec la prolifération des MCO à des concentrations tolérés par l'hôte (**Buxraud et Goudy, 2005 ; Poyart, 2006**).

II.3. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES :

L'intérêt de la classification des antibiotiques est essentiellement d'ordre pratique et permet de guider le choix d'une antibiothérapie efficace.

Elle peut se faire selon plusieurs critères ; leur origine (naturelle ou issue de génie chimique), leur composition chimique, leur mode d'action et leur point d'attaque, leur spectre d'activité et leur activité antibactérienne (**Boulahbal, 1993**)

En effet, ces types de classification sont liés entre eux, et de la communauté de la structure chimique découle un mécanisme d'action commun et en conséquence un spectre d'activité comparable ou très proche (**Boulahbal, 1993**).

II.3.1. Selon leur activité antibactérienne :

En fonction de leur type d'activité vis-à-vis les bactéries, on distingue classiquement les antibiotiques bactériostatiques et ceux bactéricides. Cette activité s'apprécie *in vitro* par le dénombrement de la population bactérienne après mise en culture en présence d'un ATB à des concentrations croissantes d'où un effet bactériostatique si le nombre des germes après incubation est inférieur au témoin mais supérieur à celui de l'inoculum de départ, et un effet bactéricide si le nombre de germe après incubation est inférieur à celui de l'inoculum de départ.

Leur activité antibactérienne est en relation avec leurs mécanismes d'action généralement spécifique, sur les bactéries (**Gogny et al ,1999**).

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la CMI et la CMB. Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI (les β -lactamines, les aminosides et les quinolones). Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection *in vivo* ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique (les tétracyclines et les macrolides).

La CMI, est défini comme la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber la croissance du germe (**Berezin et Brogard ,1999**), une souche est dite sensible, lorsque la CMI est très inférieure aux taux sanguins d'antibiotique obtenus avec un traitement à dose usuelles (**Berche et al ,1988 ; Touitou, 2000**).

LA CMB, est définit comme la plus petite concentration qui non seulement inhibe la croissance des germes mais également tue 99,99% d'entre eux (**Cohen, 1997 ; Mouton et al, 1997**).

II.3.2. Selon leur spectre d'action :

Qui se définit comme la liste des espèces microbiennes dont la majorité des souches s'avèrent sensibles *in vitro* ; selon que le nombre d'espèces bactériennes couvertes est important ou non, on dit que l'antibiotique possède un spectre large ou étroit ; en dehors de

toutes résistances acquise toutes espèces non incluses dans ce spectre seraient naturellement résistantes (Duval et Soussy, 1990 ; Martel, 1996).

II.3.3. Selon leur origine :

Ils peuvent être produits de trois façons ;

- Fermentation ou extraction naturelle :

Les antibiotiques obtenus sont des substances naturelles issues du métabolisme azoté de divers MCOs ; soit des champignons inférieurs (mycètes) ; du genre *Penicillium* pour les pénicillines et du genre *Cephalosporium* pour les céphalosporines ; soit des bactéries du genre *Streptomyces* (90% des ATBs sont produits par ce genre de bactérie) ; genre *Bacillus*, comme exemple la bacitracine, la polymyxine et la colistine.

- Par semi synthèse :

Les antibiotiques ainsi produits par voie fermentaire sont parfois utilisés pour la préparation de dérivés artificiels voisins et ce, après les faire subir à des traitements chimiques simples notamment des hydrolases ; pour séparer la partie fondamentale de la molécule, ensuite sur ce squelette de base différents groupements chimiques vont être greffés grâce à des estérifications ou à des amidifications.

- Par synthèse chimique totale :

Certains antibiotiques dont la structure est assez simple sont produits plus économiquement par synthèse que par fermentation exemple : le chloramphénicol les monobactames et tous les agents antibactériens de synthèse : les sulfamides les quinolones les nitrofuranes (Maur, 1990 ; Mevius et al, 1999 ; Puyt et Guerin-Faubleé, 2006)

II.3.4. Selon leurs sites d'action :

Les antibiotiques, agissent au niveau moléculaire de certaines structures de la bactérie, en un point précis dénommé site d'action ou cible moléculaire d'où leur toxicité sélective.

L'action de l'ATB sur une espèce bactérienne dépend, par conséquent, de la présence de la cible au sein de la cellule bactérienne, et de sa capacité d'accès à cette cible, pour qu'un antibiotique soit actif, il faut qu'il pénètre la cellule bactérienne qu'il ne soit ni modifié ni détruit, qu'il se fixe à sa cible.

Cette action s'exerce selon les molécules d'ATB sur des sites variés (**Oxoby, 2002**).

a. Les ATB agissant sur la paroi bactérienne :

Leur action se fait principalement au niveau de la synthèse du peptidoglycane, l'élément protéique essentiel, ce polymère qui constitue un réseau tridimensionnel, entourant complètement la bactérie, forme une armature rigide composée de feuilletés reliés entre eux, il constitue un caractère original et constant du monde bactérien ; sa synthèse est en effet, un processus biochimique complexe qui fait intervenir de nombreux enzymes ; elle s'effectue en trois stades, les ATBs peuvent ainsi agir à différents moments de cette synthèse : les β -lactamines, grâce à leur ressemblance structurale avec les acides aminés sur lesquels agit la transpeptidase ; ils se fixent sur cet enzyme et inhibent son action empêchant ainsi la formation des ponts rigides.

b. Les Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique :

Généralement de nature cationique, ils vont se fixer sur les phospholipides de la membrane et en dénaturant sa structure ils perturbent les échanges avec le milieu extérieur, ils agissent sur les bactéries au repos, leur action est comparable à celle des antiseptiques sureffectifs, exemple : les polymyxines (**Maur, 1990 ; Bourin et al, 1993**).

c. Les antibiotiques agissant au niveau de la synthèse protéique par :

- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques comme les quinolones et la Rifamycine,
- Des anomalies dans la lecture du code génétique : les aminosides perturbent la lecture du code génétique conduisant à la synthèse d'une protéine anormale.
- Inhibition de la construction de la chaîne peptidique : on peut distinguer :

- **Les tétracyclines** à action bactériostatiques et réversible qui vont se fixer sur la fraction 30S d'un ribosome bactérien et bloquer la synthèse protéique en empêchant la fixation du complexe amino-acide + ARNt sur le complexe ARNm-ribosome.

- **Les phénicolés** : qui se fixent sur la fraction ribosomale 50S et possèdent la propriété d'inhiber la peptidyl -transférase ce qui empêche l'accrochage des amino-acides à la chaîne protéique en formation inhibant ainsi sa synthèse.

- **Les macrolides**, en se fixant également sur la fraction ribosomale 50S ils interfèrent avec la formation des complexes initiaux destinés à former la chaîne peptidique (**Bourin et al, 1993**)

d. Les Antibiotiques agissant par inhibition compétitive :

La synthèse des acides nucléiques chez de nombreux MCOs nécessitent la présence : d'acide para aminobenzoïque (PABA) et de la Dihydropteridine ; une Dihydroptéroate synthétase (DHPS) agit sur le complexe pour aboutir à la formation d'acide dihydroptéroïque ; celui-ci conduit à la formation d'acide dihydrofolique sous l'action d'une Dihydrofolate synthétase (DHFS) ensuite une Dihydrofolateréductase (DHFR) le transforme en acide tétrahydrofolique .

Les sulfamides : comme ils sont des analogues structuraux du **PABA** ; ils entrent en compétition avec lui au niveau de l'action de la **DHPS**.

Pour la triméthoprime : elle inhibe la **DHFR** bactérienne en empêchant la transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique qui est une étape indispensable à la synthèse des bases puriques puis des acides nucléiques (**Bourin et al, 1993**).

II.3.5. Selon leur structure chimique :

Les ATBs de chaque famille ont une structure chimique voisine, plus ou moins homogène, des caractères physiques et chimiques voisins déterminant un devenir dans l'organisme en général assez proche, une activité antibactérienne du même ordre .les spectre d'activité sont semblables mais non identiques les effets indésirables sont assez voisins. (**Maur, 1990 ; Fontaine, 1995**).

D'après **Schorderet et coll (1992)** ; **Bourin et al (1993)** ; **Bacq-Calberg et al, (1995)**, selon ce critère de classification, les ATBs sont regroupés en plusieurs grandes familles :

1) **Les *bêtalactamines*** : la famille la plus diversifiée et la plus importante, caractérisée par une activité bactéricide sur les germes en voie de multiplication rapide, une concentration sanguine extracellulaire, un spectre d'activité d'étendue variable centré sur les germes G^+ , de très faible toxicité mais à pouvoir allergène assez marqué (**Poole, 2005**).

La structure du noyau de base comportant toujours le cycle β -lactame qui les caractérise, responsable de l'activité antibactérienne (**Berche et al, 1991**), permet de les répartir en quatre groupes majeurs :

- les pénames : dont la pénicilline G d'origine naturelle, découverte par **FLEMING**, encore utilisée aujourd'hui même si elle présente plusieurs inconvénients ; à ce groupe appartiennent les différents types de pénicilline, classés selon leur résistance à l'acidité gastrique (pénicilline V), résistance aux pénicillinases bactériennes (pénicilline M) et la largeur de leur spectre d'action (pénicilline A).

- les céphèmes : ce sont des dérivés semi-synthétiques de la céphalosporine C, ATB naturel produit par *Céphalosporium acremonium* ; l'intérêt de ces produits à large spectre réside surtout dans leur activité sur les bactéries G^- .

- les pénèmes et- les monobactames.

2) **les *Aminosides*** : d'origine naturelle ou semi synthétique doués d'une puissante activité bactéricide ,non seulement sur les bactéries en voie de multiplication ,mais également sur les germes au repos ,à caractère ionisé et extrêmement polaire, ils traversent mal les membranes (**Lüllmann et al, 1998**), constitués d'un ou plusieurs cycles glycosidiques liés à un aminocyclitol (cycle à 6 atomes de carbone) qui peut être la streptidine, la 2-désoxystreptamine ou la spectinomycine ; cette famille regroupe une dizaine de composés à spectre étroit encore indispensables dans le traitement des infections à bactéries aérobies G^- ; dont la streptomycine est le chef de file où à large spectre contre les bactéries G^+ et G^- , comme c'est le cas de la gentamicine. Ils gênent la biosynthèse des protéines bactériennes en empêchant surtout la phase d'initiation en se fixant sur la sous unité ribosomale 30S (**Tankovic, 2000**).

Malgré leur efficacité clinique ces ATBs peuvent être toxiques, tout particulièrement pour le rein et l'oreille interne.

L'élimination des aminosides est rapide, néanmoins ils se concentrent et persistent assez longtemps dans le rein, ils sont piégés dans les cellules épithéliales des tubules proximaux du néphron et sont lentement largués (**Lüllmann et al, 1998**), d'où un temps d'attente assez long pour l'abattage, de l'ordre de 1 mois.

3) Les Tétracyclines : le premier représentant de cette famille, la chlortétracycline a été isolé de *Streptomyces aureofaciens* en 1948 (**Chopra et Roberts, 2001**)

Constitués de quatre cycles juxtaposés, assez voisins les uns des autres, largement utilisés en médecine vétérinaire. Ces ATBs bactériostatiques à large spectre d'activité se caractérisent par une excellente fixation tissulaire d'où les risques de résidus dans les DAOA, qui justifient un temps d'attente relativement long (de l'ordre de 14 jours en moyenne pour l'abattage).

Leur utilisation extensive a indiscutablement contribué au fur et à mesure à l'apparition de résistance de type plasmidique ce qui a fait restreindre leur indication générale initialement large.

Lors de leur administration par voie orale, l'action irritante locale de la muqueuse digestive se traduit par une gastro-entérite ; d'autre part, les effets indésirables en relation avec leur activité antibactérienne même et en particulier avec leur très large spectre sont à l'origine de la destruction de la flore saprophyte en particulier productrice de vitamine B ,et l'exaltation de la virulence de certains germes normalement peu nombreux , pouvant conduire à des diarrhées sévères ; et même au développement des levures (*Candida albicans*).

Les troubles liés à l'action complexante des ions Ca^{+2} sont en relation avec la fixation des tétracyclines sur les os et les dents en formation (une coloration jaunâtre ou brunâtre des dents témoigne du dépôt de ces ATBs dans ces tissus) après leur passage à travers la barrière placentaire.

4) Les Macrolides : de structure chimique complexe (hétérosides à grandes molécules), formée par un anneau macrocyclique de type lactone de 12 à 22 carbones, sur lequel s'attachent en générale deux sucres substitués (**Brudere, 1992**), cette famille compte plusieurs ATBs intéressants : la spiramycine, l'érythromycine et la tylosine spécifiquement

vétérinaire à activité bactériostatique, avec un spectre peu large, portant surtout sur les germes G^+ et mycoplasmes, se caractérise par une importante fixation tissulaire. En 80% les macrolides sont éliminés par voie biliaire, les 20 % restants sont éliminés par voie rénale, salivaire et mammaire (**Galtier et Charpentau , 1979 ; Brudere , 1992**).

Parmi les antibiotiques les plus tolérés (effets indésirables se limitent à une irritation digestive banale), ils constituent une alternative de choix aux pénicillines de type G lorsqu'existe une allergie à celle-ci.

5) Les polypeptides : ce sont des ATBs cycliques naturels isolés à partir des souches de *Bacillus*, ils sont constitués d'un cycle de 07 acides aminés et d'une chaîne latérale tripeptidique sur laquelle est lié de façon covalente un acide gras, ils sont cationiques, doués de propriétés bactéricides.

On peut les regrouper en deux grandes séries très distinctes tant par leur structure chimique que par leur propriétés biologiques :

a) Les polypeptides à spectre d'activité G^+ , leur forte toxicité ne leur permet pas d'être utilisés par voie générale, (la Bacitracine, produite par *Bacillus subtilus*, active sur les bactéries G^+ , sa toxicité assez considérable pour le rein limite son emploi).

b) Les polypeptides à spectre d'activité G^- , ils peuvent être utilisés par voie générale ; cinq classes chimiques constituent cette série (A, B, C, D et E) ; seuls deux dérivés sont utilisables en thérapeutique : la polymyxine B et la polymyxine E ou la colistine (qui est utilisable de façon courante par voie générale et est largement utilisée en médecine vétérinaire pour le traitement des colibacilloses).

6) Les Quinolones : c'est des ATBs de synthèse, à activité bactéricide, constitués d'un cycle pyridine accolé à un cycle aromatique variable.

Les premiers quinolones (l'acide nalidixique, l'acide oxolinique) ont un spectre d'action étroit et leurs taux tissulaires sont faibles, ils sont donc réservés aux traitements des infections urinaires.

Un grand progrès eut lieu au début des années 80 avec la mise au point des **fluoroquinolones** (il s'agit des quinolones classiques enrichies, auxquels on a ajouté un atome de fluor) ; grâce à une puissance accrue et à un profil pharmacologique plus favorable, le choix de ces nouvelles quinolones s'étend au-delà des infections urinaires pour comprendre des infections intestinales voire des infections respiratoires et osseuses.

Dans la majorité des cas, les quinolones sont bien tolérés, mais les effets indésirables ne sont pas exceptionnels (troubles digestifs, nerveux et parfois allergiques). Ils ont une cinétique rapide dans l'organisme d'où, la faible persistance de leurs résidus.

7) Les Sulfamides : c'est des composés organiques de synthèse, caractérisés par la fonction sulfonamide (SO_2NH_2), leur découverte en 1935 a été le point de départ de la chimiothérapie anti-infectieuse ; le spectre d'action initialement large, s'est réduit à la suite de l'apparition de nombreuses résistances et une tolérance médiocre, doués d'une activité bactériostatique, mais leur association avec la triméthoprine (dans la proportion d'une partie de TMP pour cinq parties de sulfamide) rend cette activité bactéricide .

Leurs effets indésirables, sont divers et dont la fréquence et la gravité dépendent en grande partie de la dose administrée :

- des troubles gastro-intestinaux.
- ceux éliminés sous forme de métabolites peu solubles peuvent provoquer des accidents rénaux liés à une cristallurie. Ainsi, les troubles que l'on redoute le plus sont des accidents toxi-allergique.

8) Les Phénicolés: dont le plus connu est le chloramphénicol fut isolé de *Streptomyces venezuelae* en 1947, sa structure simple, a permis actuellement sa préparation complète par synthèse chimique.

Le grand intérêt pour cet ATB à spectre large et à activité bactériostatique fut tempéré, par l'observation d'anémies aplasiques consécutives à son administration (parfois longtemps après l'arrêt de l'administration, sans relation avec la dose et la durée du traitement) ; cet effet indésirable potentiellement fatal, a restreint son utilisation en médecine humaine à des situations cliniques particulières dans lesquelles, il n'existe pas d'alternatives valables.

En médecine vétérinaire, son utilisation est interdite chez les animaux de rente, en raison de l'impossibilité de fixer une limite maximale de résidus (LMR) dans les DAOA issus de ces animaux ; et ce dès 1993.

9) *Les Nitrofurannes* : composés organiques de synthèse, de structure chimique hétérocyclique dérivée du furanne et doués de propriétés antibactériennes (à spectre G⁻) et anticoccidiennes, très utilisés en médecine vétérinaire, mais leur effet toxicologique, a conduit à une interdiction d'emploi, conjointement aux problèmes de résidus et de résistances bactériennes.

II.4. PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES :

La connaissance du devenir des antibiotiques dans l'organisme permet de mieux maîtriser leur utilisation.

Cependant, il est à noter que toutes ces substances ne sont métabolisées de la même manière dans l'organisme des animaux, la genèse des résidus médicamenteux dépend donc des caractéristiques structurales, des propriétés pharmacocinétiques et de la voie d'administration de chaque ATB vétérinaire (figure 6).

La plupart des antibiotiques sont des acides faibles (pénicillines) ou des bases faibles (tétracyclines, macrolides), leur ionisation dépend du pH du milieu.

Certains d'autres sont des bases relativement fortes, ionisés (aminosides, polypeptides), très peu absorbés au niveau de la muqueuse digestive.

Le chloramphénicol est un composé non ionique typiquement lipophile d'où un taux d'absorption digestive très élevé, de l'ordre de 90%.

Ceci est intéressant également sur le plan de la distribution des antibiotiques dans l'organisme ; du fait du PH sanguin légèrement basique 7.4, les antibiotiques bases faibles traversent facilement les membranes tissulaires et se fixent dans les tissus et seront donc particulièrement intéressants pour le traitement des infections d'organes.

A l'inverse, les antibiotiques ionisés au pH sanguin se fixent assez peu dans les tissus et restent dans le sang et seront utilisés surtout pour le traitement des infections générales ; en outre ces derniers seront en général rapidement éliminés par le rein, sous forme active d'où leur emploi dans les infections urinaires (**Fontaine, 1995**).



Fig.6. Antibiotiques vétérinaires.

Pour éradiquer une infection, l'antibiotique doit atteindre les germes à des concentrations adéquates, et cela pendant le temps nécessaire. Son passage du lieu d'administration jusqu'au site d'action se fait en quatre phases différentes.

1) L'absorption :

L'absorption, est la phase de dissolution du médicament et de l'apparition de son principe actif dans le sang.

C'est le passage d'une molécule à travers les membranes biologiques, du site d'administration à la circulation sanguine, ce phénomène est en fonction à la fois : des

propriétés de la molécule, des modalités d'administration, notamment, de la voie (orale ou parentérale), et de la formulation du médicament (**Guillemot, 2006**).

Au niveau du tube digestif, l'absorption peut être nulle ou faible, et limite alors l'utilisation des ATBs aux infections intestinales. Elle peut au contraire être importante, permettant d'obtenir de hautes concentrations dans les tissus et de traiter par voie orale des infections générales.

Certaines classes d'antibiotiques ont une bonne absorption digestive : les macrolides, les tétracyclines, et les sulfamides ; pour d'autres classes elle est nulle : les aminosides et les polypeptides ; ce qui rend la voie injectable, nécessaire pour obtenir un effet systémique.

2) La distribution :

De la circulation sanguine, l'antibiotique parvient au site d'infection :

Certains organes sont mieux irrigués que d'autres.

Les germes peuvent être situés dans le sang, dans les espaces extracellulaire ou à l'intérieur de la cellule.

Le passage du sang vers un site d'infection se fait par : la diffusion passive, qui se fera d'autant mieux que le gradient de concentration (de la forme libre, seule diffusible) entre le plasma et les tissus sera important (mode d'administration qui procure des pics d'antibiotiques).

Les caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques vont déterminer en partie leur localisation parfois élective.

Globalement, les anti-infectieux à caractère hydrosoluble sont localisés dans les liquides (sang) et ceux à caractère liposoluble dans les organes. Une fois dans le sang, les molécules du médicament soit se fixent à des protéines plasmatiques (albumines, globulines, lipoprotéines), soit restent libres dans le sang.

La fraction libre est celle qui diffuse dans les organes et se fixe aux tissus.

A cette étape, les principes actifs dont l'affinité aux tissus est la plus importante (possibilité de liaisons avec les protéines tissulaires) laisseront le plus de résidus dans l'organisme (**Lüllmann et al, 1998**).

La liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires constitue un important facteur de modulation de la distribution des ATBs.

Ceux 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 est non ionisée, donc liposolubles (macrolides, tétracyclines, chloramphénicol) ont un volume de distribution plus important.

3) La biotransformation :

C'est un ensemble de réactions biochimiques, en général enzymatiques, ayant pour effet de modifier la structure des substances introduites dans l'organisme ; certains organes ont une capacité métabolique importante (foie, rein et poumon) (**Guillemot, 2006**).

Au sein des tissus de l'organisme, en particulier au niveau du foie (organe très riche en enzymes de biotransformation), les molécules subissent des réactions d'oxydation, d'hydroxylation d'hydrolyse ou de réduction pour être, soit inactivées (qui se fait par blocage chimique des groupements responsables de l'activité pharmacologique ou toxique, ou par l'augmentation de leur hydrosolubilité favorisant ainsi leur élimination urinaire) et conduites vers les sites d'élimination, soit transformées en d'autres métabolites parfois plus actives que la molécule mère (**Lüllmann et al, 1998**) et dans ce dernier cas on observera la persistance de la substance ou de son métabolite dans les tissus de l'animal.

4) L'excrétion :

Qui se fait par divers voies :

- L'élimination rénale constitue la principale voie d'élimination des composés chimiques ou de leurs métabolites.
- L'élimination digestive : Se retrouvent dans les matières fécales, d'une part, les substances non absorbées dans le tube digestif, d'autre part, la fraction des substances excrétée par la bile.
- L'élimination lactée : Est particulièrement importante à considérer en médecine vétérinaire, sur le plan de l'hygiène alimentaire.

II.5. ASSOCIATION DES ANTIBIOTIQUES :

L'emploi conjoint d'antibiotiques est justifié du fait qu'il peut avoir plusieurs avantages :

a) L'élargissement du spectre d'activité, en combinant deux ATBs avec des spectres complémentaires et ce pour traiter des infections poly microbiennes, où des infections sévères, n'ayant pas pu être diagnostiqués avec précision et aussi comme traitement de première intention en l'attente des résultats de l'antibiogramme) (**Duval et Soussy, 1990 ; Bruder, 1992**).

b) L'obtention d'un effet synergétique , qui résulte d'une interaction positive entre deux ATBs dont l'action antibactérienne conjointe est supérieure à la somme de l'action de chacun des deux antibiotiques pris isolément ,afin de traiter des infections bactériennes dues aux germes peu sensibles et dont les valeurs des CMI se situent à la limite des concentrations critiques où dans le cas où le siège de l'infection se situe à un endroit difficilement atteignable par les ATBs (**Duval et Soussy , 1990 ; Bruder , 1992**).

c) La diminution de l'émergence de souches bactériennes résistantes, car il est improbable qu'une bactérie acquière simultanément par mutation la résistance à deux ATBs à fortiori à plusieurs.

d) La complémentarité des modes de diffusion tissulaire, les difficultés de diffusion tissulaire d'un ATB peuvent être compensés par l'autre, ce qui permet d'atteindre l'agent infectieux dans les différents endroits de l'organisme, c'est le cas de l'association d'un ATB faiblement absorbable par voie orale avec un autre diffusable par voie générale (**Mogenet et Fedida, 1998**).

e) La diminution de la toxicité, pour réduire leur toxicité rénale, l'association de deux sulfamides, de solubilité et de vitesse d'élimination différentes s'avère moins dangereuse que la dose doublée de l'un d'eux, car elle prévient leur cristallisation dans les voies urinaires (**Martel, 1996**).

Cet effet synergétique est obtenu par :

- Facilitation de la pénétration dans la bactérie d'un ATB par le second, cas des β -lactamines et aminosides.
- Blocage d'une même voie métabolique bactérienne à deux niveaux successifs (les sulfamides et la triméthoprime).
- Inhibition par un ATB d'une enzyme qui inactiverait l'autre (amoxicilline et l'acide clavulanique) (**Mogenet et Fedida, 1998**).

II.6. ANTIBIORESISTANCE :

La découverte des premiers agents antibactériens et leur introduction en médecine, avait suscité le grand espoir de voir les maladies infectieuses à jamais jugulées (**Courvalin et Philippon, 1989**).

Malheureusement, on a constaté que depuis l'introduction successive en thérapeutique de ces différents ATBs, la sensibilité des bactéries à ces drogues a beaucoup évolué, de sorte que le pourcentage de souches résistantes dans les différentes espèces pathogènes est actuellement important (**Threlfall et al, 1998 ; Brundtland, 2000 ; Anthony et al, 2001**).

Une souche bactérienne est dite résistante à un ATB lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration plus élevée de cet ATB que la concentration qui inhibe la majorité des souches de la même espèce (**Boulaïbal et al, 2010**).

Le phénomène de résistance, modifie les spectres classiques d'activité des substances antibactériennes (**Richard et al, 1982**).

Pour tout antibiotique, certaines souches bactériennes sont ou peuvent devenir insensibles à l'activité antibactérienne, cette résistance peut être : soit constitutionnelle ou naturelle ; elle est définitive et délimite le spectre d'activité antibactérienne de l'antibiotique considéré. Elle concerne en général une espèce bactérienne et est programmée sur le génome bactérien. Donc fait partie du patrimoine génétique du germe (**Yala et al, 2001**), la résistance naturelle est due soit à une absence de cible pour l'ATB, soit à une imperméabilité de la paroi à cet ATB.

Soit acquise, concerne une souche bactérienne et due à une mutation chromosomique ; (assez peu fréquente moins de 10% des cas) qui se traduit par une modification des sites d'actions des antibiotiques dans la bactérie, Ou bien à des plasmides pouvant être transférés d'une bactérie à l'autre; son importance est beaucoup plus grande

(près de 90% des cas) (**Courvalin et Trien-Cuot, 1989**) ; Les mécanismes de cette résistance sont multiples et correspondent aux modes d'actions des d'ATBs:

- La synthèse d'enzymes bactériennes capables de modifier la molécule de l'ATB et ainsi de l'inactiver (le brouillage).
- La modification ou la protection du site d'action de l'ATB(le camouflage ou l'esquive).
- La synthèse d'enzyme capable de court-circuiter la voie métabolique dans laquelle intervient l'antibiotique.
- La diminution de la perméabilité bactérienne qui représente un événement important dans la résistance bactérienne (**Pages, 2003**) ou encore la mise en place d'un système actif d'efflux de la molécule hors de la bactérie (le blindage) (**Velge et al, 2005**).

Ces résistances acquises constituent l'un des plus graves problèmes de l'antibiothérapie du fait de leur fréquence de plus en plus grande et de la possibilité de transmission des germes résistants à l'homme.

Chapitre III.

*Résidus d'antibiotiques
et leurs risques.*

III.1. NOTION DE RESIDUS :

Les résidus sont des substances pouvant apparaître dans les denrées alimentaires par suite de l'utilisation de médicaments vétérinaires, ou de produits phytosanitaires ; il s'agit de traces indésirables de médicaments ou de produits phytosanitaires ou de dérivés de ceux-ci dans le produit final (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

Les résidus d'antibiotiques, sont définis comme toute substance pharmacologiquement active qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de métabolites présents dans les liquides et tissus des animaux, restants et susceptibles d'être retrouvés dans les denrées animales, obtenues à partir de ces animaux auxquels, le médicament vétérinaire en question a été administré. (**Article 1, point 1, du règlement (CEE) n°2377/90 ; Milhaud et Pinault, 1999 ; Pouliquen et Le Bris, 2001 ; Laurentie et Sander, 2002 ; Kôlbner et al, 2005**).

III.2. ORIGINE DES RESIDUS :

Les résidus d'antibiotiques présents dans les DAOA sont les traces de traitement médicamenteux antibiotique reçus par l'animal de son vivant, Ils proviennent d'ATBs qui sont utilisés de façons différentes chez les animaux de production et avec des objectifs variables (**Schwarz, Kehrenberg, 2001**).

Ce sont les traces de traitements antimicrobiens antécédents dont le délai d'attente, la dose, la durée de traitement ou les modalités d'administration n'ont pas été respectées (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

III.3. USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE :

Les antibiotiques sont utilisés chez l'animal avec deux objectifs : soit zootechnique soit thérapeutique et ce de quatre façons différentes (**Sanders, 1999**) (figure7).



Fig.7. Usage des antibiotiques vétérinaires (© Catalin Rusnac – iStock)

En élevage de rente, les antibiotiques ont tout d'abord une utilisation thérapeutique visant :

- l'éradication d'une infection présente pour obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité, réduire la souffrance, restaurer les productions (lait, viandes ...etc.) et même pour obtenir une guérison bactériologique et éviter la contamination humaine en cas d'infection zoonotique et ce en réduisant l'excrétion bactérienne (**Zanditenas, 1999**), c'est *l'antibiothérapie curative*.

- **En méthaphylaxie** : c'est un traitement de contrôle prescrit à des groupes d'animaux en contact avec les animaux malades (**Labro, 2012**), c'est pour empêcher la contamination de tous les animaux d'un lot d'élevage, lorsqu'une infection se déclare chez quelques uns seulement.

Dans ce cas, l'antibiotique permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse, alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes.

La méthaphylaxie se distingue de la prophylaxie qui est une entreprise à titre préventif, sur des animaux sains mais confrontés à un facteur de risque infectieux, et d'un traitement curatif par le fait que l'on n'attend pas l'expression symptomatique de la maladie pour commencer l'antibiothérapie. Cet usage d'ATBs peut s'effectuer quand 15% de l'effectif est déjà atteint (**Maillard, 2002**).

- **En antibioprévention** : ce type, part du principe de proscrire une antibiothérapie avant qu'une infection se déclare chez des sujets se trouvant dans une situation pathologique, les exposants à un risque infectieux important (**Duval et Soussy, 1990**).

- Elle est appliquée sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue.

- C'est la prévention d'une infection possible, elle est mise en œuvre à des périodes critiques de la vie de l'animal où l'apparition d'infections bactériennes est considéré comme très probable ; à l'occasion d'un transport, vaccination, stress ou pour compenser les conditions générales d'hygiène médiocres (**Bruder, 1992 ; Sanders, 1999 ; Chaslus-Dancla, 2003 ; Dehaumoniet et Moulin, 2005**).

Selon **Doucet (1983)**, l'antibioprévention trouve pleinement sa justification avant ou pendant chacune des périodes de stress immunodépresseurs.

- **Comme facteurs de croissance** :

Ils sont utilisés pour aider les animaux en cours de croissance à digérer leur nourriture de façon plus efficace, à en tirer le maximum de bénéfices et à rester en plein santé (**Ramdane Said, 2015**), utilisés à des concentrations largement inférieures à celles utilisés en thérapeutique ils permettent une digestion des nutriments plus efficace, en diminuant ainsi la quantité d'aliment nécessaire à l'engraissement des animaux qui croissent un peu plus vite et leurs lots sont plus homogènes (**Regeung Kamliet, 1997 ; Samanidou et Evaggelopoulou, 2008**) de plus l'efficacité des AFCs est d'autant plus importante dans les conditions où le risque d'infection est plus élevé, à des âges particuliers, lors d'un changement d'alimentation ou encore dans certaines conditions d'élevage peu hygiéniques (**Page, 2006**).

Ils ont un effet préventif sur certaines infections et modifient la composition du microbiote intestinale, entraînant une meilleure assimilation des aliments par les animaux, ces effets protecteurs entraînent un effet zootechnique sous forme d'une augmentation de la vitesse de croissance (**Sanders, 2005**)

Les doses utilisées, de quelques mg par kg d'aliment, ne sont ni curatifs ni préventifs, mais exercent un effet métabolique, chez certaines espèces bactériennes vivant en symbiose, qui se traduit par une modification des conditions de compétition au sein de ces flores

complexes, plusieurs avantages peuvent être observés et qui ont pour résultat global l'amélioration du rendement du système symbiotique au profit de l'animal (**Bories et Louisot, 1998**).

Cette forme d'utilisation des antibiotiques est quantitativement importante du fait de l'utilisation sur de longues périodes de la vie de l'animal et de façon systématique à des doses très faibles. Ce qui fait qu'on peut en retrouver les traces dans les produits destinés à l'alimentation humaine.

Néanmoins, l'utilisation d'ATBs entant que facteurs de croissance, parce qu'elle n'a pas le caractère occasionnel de l'antibiothérapie curative ou prophylactique, et qu'elle possède une justification strictement économique, continue à être considéré comme facteur de risque pour la santé humaine, et ceci depuis la mise en évidence des facteurs de transmission des résistances plasmidiques entre bactéries appartenant à des familles différentes (**Chaslus-Dancla, 2003 ; Sanders, 2005**).

Par souci de protection du consommateur, les instances européennes responsables de l'autorisation de mise sur le marché des additifs destinés à l'alimentation animale ont considéré que le bénéfice zootechnique ne justifiait pas cette utilisation, du fait qu'il existe un risque de sélection de bactéries résistantes pouvant avoir un effet désastreux sur la santé publique (**Sanders, 2005**).

L'usage de ces antibiotiques régulateurs de la flore ou facteurs de croissance est très limité actuellement et été totalement abandonné fin 2005 en Europe (**Benzoen et al, 1999 ; Guillemot, 2006 ; Jacquemin, 2006**).

III.4. FACTEURS DE PERSISTANCE DES RESIDUS :

La persistance des résidus varie selon plusieurs facteurs : l'antibiotique lui-même, la forme pharmaceutique, qui intervient dans son absorption et sa distribution (**Boulouis, 1990 ; Châtaigner, 2004 ; Enriquez, 2008**), les modalités d'administration et des facteurs liés à l'animal, du fait que les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament peuvent varier en fonction de l'espèce, de même qu'un animal jeune présente des capacités de détoxification hépatique et d'élimination moins importantes qu'un adulte (**Enriquez, 2008**).

III.5. DEVENIR DES RESIDUS DANS L'ORGANISME :

Les résidus, une fois ingérés par le consommateur, ils subissent ; des phénomènes de dilution en fonction du volume intestinal, des phénomènes d'absorption ou encore diverses biotransformations (**Stoltz, 2008**).

1) Phénomène de dilution : dans la première partie du tube digestif, les résidus d'ATBs sont dilués par ; les autres aliments, l'eau de boisson et les sécrétions gastriques.

2) Phénomène d'absorption : qui a un rôle important, certains résidus fortement résorbés n'auront qu'une faible action sur la flore digestive. Par ailleurs, ceux non absorbés vont se concentrer dans la partie distale du tube digestif, ce paramètre est important pour les ATBs très peu résorbés comme, les aminosides, les polypeptides ou certains sulfamides (**Fiscus, Mougel, 1993**).

3) Phénomène de fixation : possibilité de fixation des résidus d'ATBs sur les protéines du contenu intestinal.

Selon **Fiscus, Mougel (1993)**, plusieurs facteurs peuvent influencer l'activité des résidus :

- La dégradation des molécules des résidus par les enzymes produites par les bactéries intestinales.
- L'anaérobiose, qui diminue nettement l'activité antibactérienne des résidus d'ATBs.
- Le pH qui modifie l'activité de ces résidus. (**Yamada et al, 1981; De Zutter et al, 1985**).

III.6. NATURE ET PROPRIETES DES RESIDUS :

III.6.1. Nature :

Après la biotransformation, et en fonction des possibilités de passage des composés étudiés dans les solvants d'extraction, les méthodes de dosage et d'identification permettent de différencier deux types de résidus : les extractibles et les non extractibles.

A) résidus extractibles : il s'agit de 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 à des biomolécules.

Ils sont précoces, prédominent dans les premiers jours suivant l'administration du médicament mais avec une demi-vie assez brève et dont le taux devient généralement négligeable 3 à 5 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.

Ces résidus forment des complexes macromoléculaires avec des protéines, ils ont une demi-vie assez longue et constituent la majeure partie des résidus tardifs (**Dziedzic, 1988**).

III.6.2. Propriétés des résidus :

A) **La biodisponibilité** : pour le consommateur, la biodisponibilité d'un résidu représente la possibilité d'absorption par voie digestive, de résidus de médicaments vétérinaires présents dans une DAOA ; 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 a ingéré 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.

B) **La toxicodisponibilité** : les métabolites reconnues toxiques sont en général extractibles et relativement biodisponibles ; leur toxicodisponibilité est donc toujours à craindre (**Dziedzic, 1988 ; Stoltz, 2008**).

Les résidus liés sont généralement peu biodisponibles, leur toxicodisponibilité est donc faible (**Labie, 1982**).

III.7. RISQUES DES RESIDUS :

Les ATBs sont la principale classe de médicaments vétérinaires utilisés depuis les années 50 pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne chez les animaux, la persistance de leurs résidus dans les denrées alimentaires destinés à la consommation humaine, si leur utilisation est inappropriée et/ou suivie d'un délai d'attente insuffisant est dangereuse, d'abord de point de vue sanitaire et économique (**Bada-Alamedji et al, 2004**).

Etant le plus souvent présents en quantités très faibles , de l'ordre du μg comme l'indique leurs LMRs ,le risque des résidus semble corrélé à une exposition chronique (**Jeon et al, 2008**) et lorsque ce risque s'exprime , il peut engendrer chez le consommateur des problèmes de santé d'ordre , allergiques et cancérogène ,d'une part et la possibilité de sélection de bactéries résistantes aux ATBs d'autre part.

Concernant, la répercussion économique d'une éventuelle existence de résidus, il existe un risque élevé pour l'altération des ventes de denrées animales (**Drouin, 2000**).

Selon, **Scippo (2008)** ; **Reig et Toldra (2008)**, les résidus d'antibiotiques qui persistent dans les DAOA et conservent une activité pharmacologique, s'avèrent dans la chaîne alimentaire humaine et peuvent occasionner des accidents divers qui sont de plusieurs ordres :

- Risque pour la santé publique ;
- Risque pour l'environnement ;
- Risque d'ordre technologique ;
- Risque pour le contrôle microbiologique.

III.7.1. Risque pour la sante publique :

III.7.1.1. Toxicité directe :

Provoqué par le médicament lui-même ou l'un de ses métabolites lors d'un contact unique, les manifestations de cette toxicité dépendent de la dose administrée et de la voie d'administration (**Gaudin, 1999**).

La toxicité des résidus peut être augmentée, diminuée ou modifiée par rapport à la toxicité de la molécule ATB originale qui a subi in vivo une transformation , elle est même susceptible d'être modifiée lors des traitements de conservations ou de préparations culinaires (**Labie, 1982**).

Les antibiotiques dont l'utilisation est actuellement interdite, présentent des effets toxiques sur certains organes (aplasie médullaire due au chloramphénicol, les effets fœtotoxiques, tératogènes et mutagènes des furannes) (**Chalus-Dancla, 2003**). Certains scientifiques évoquent, alors une possible toxicité hépatique (**Jeon et al, 2008**). Certains sulfamides sont soupçonnés de fœtotoxicité à forte dose. Ils passent dans le lait maternel et sont toxique pour les nourrissons de moins d'un mois, ils ont aussi une toxicité pour le système nerveux et le système immunitaire (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

III.7.1.2. Réactions allergiques :

Pour qu'une allergie se déclare, il faut que l'organisme ait été en contact, au moins deux fois avec l'allergène, un premier contact sensibilisant généralement asymptomatique, permettant à l'organisme de reconnaître l'allergène, et un deuxième contact déclenchant qui va provoquer la crise allergique et ce pour des doses d'allergène même très inférieures à celles ayant provoqué la sensibilisation (**Gaudin, 1999; Form, 2003**).

Dewdney et coll (1991), estiment que compte tenu de très faibles taux de résidus présents dans l'organisme comparé aux concentrations d'antibiotiques administrés lors des traitements ou de prophylaxie, il est très improbable qu'ils soient à l'origine d'une sensibilisation primaire de l'individu ;il est ainsi peu probable que des doses de résidus d'antibiotiques, avec une biodisponibilité et une allérogénicité suffisamment importante, soient rencontrées dans des denrées alimentaires pour provoquer une réaction sensibilisante chez un patient (**Wal, 1979 ; Châtaigner, 2004**).

Cette hypothèse est partagée par d'autres auteurs, **Burgat-Sacaze (1981)**, indique que tous les arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux appuient ainsi la proposition d'un rôle déclenchant des résidus d'antibiotiques dans les manifestations allergiques observées chez certains patients.

Les résidus des médicaments vétérinaires ou additifs utilisés en alimentation animale sont incriminés en allergologie (**Burgat-Sacaze, 1981**). En médecine humaine ; l'allergie est un effet secondaire reconnu des antibiotiques et en particulier des bêta-lactames (**Billon et Tao, 1980**), et ce sont leurs résidus issus des réactions de biotransformation, qui sont indexés (les acides pénicilloïques, pénicillénique, pour la pénicilline) (**Demoly et al, 2000**) ; la streptomycine qui produit à la suite de l'absorption répétée de faibles quantités, l'apparition d'un état d'hypersensibilité qui ne s'observe que sur certains sujets prédisposés (**Eechhoutte, 1978**) ; quant aux, macrolides ils causent peu d'effets secondaires et seulement très peu d'entre eux semblent causer des cas d'allergie ; Les tétracyclines ont un pouvoir sensibilisant très faible.

III.7.1.3. Risques cancérogènes :

Les résidus d'antibiotiques utilisés en thérapeutique, curative ou prophylactique ou même comme AFCs, peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme, suite à une consommation régulière (ingestion répétée et prolongée) d'aliments contenant ces résidus

(**Van Vuuren, 2001 ; Châtaigner et Stevens, 2003**), car le pouvoir carcinogène d'une molécule ne se manifeste généralement qu'au terme d'une période de latence souvent assez lente , ce danger réside dans les effets cumulatifs ou chroniques qui résultent de l'ingestion régulière de faibles quantités de ces substances.

En effet, les nitrofuranes et les nitroimidazoles sont des molécules dotées d'un potentiel carcinogène élevé, d'après **Ohta et coll (1980)**, ils peuvent avoir des effets mutagènes ou entraîner une augmentation de la fréquence des tumeurs sur les animaux de laboratoire , les résidus provenant des réactions de nitro-réduction de ces ATBs sont fortement électrophiles et donc capables de réagir avec l'ADN (**Stoltz, 2008**) d'où l'apparition des effets mutagènes et l'induction de développement des tumeurs sur le long terme suite à la consommation régulière d'aliments les contenant (**Bernard, 2003**).

Selon **Riviere (1991)**, on a imputé à la sulfaméthazine, le développement d'un cancer de la thyroïde observé lors d'épreuves biologiques sur des souris.

Afin de prévenir tout risque cancérologène chez les consommateurs, l'utilisation des nitrofuranes est interdite dans la plus part des pays du monde chez les animaux de rente (**AFSSA, 2006**).

III.7.1.4. Acquisition de résistance aux antibiotiques :

Lorsqu'on évoque le problème de résistance, il s'agit plus particulièrement de résistance acquise, celle-ci apparait au niveau d'un certain nombre de souches bactériennes habituellement reconnues comme sensibles à tel ou tel antibiotique (**Egron et Dellac ,2000**). La plus part des bactéries résistantes ont émergés suite à des modifications génétiques acquises par mutation 10% ou par transfert de matériel génétique d'une bactérie résistante à une bactérie sensible 90% (**Van Vuuren, 2001**).

Toute utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire ou humaine accroît les risques d'apparition de bactéries résistantes, constituant un problème très préoccupant à cause de la répercussion directe sur les possibilités ultérieures de traitement. Les risques les plus grands sont associés à certains 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 et de sur utiliser un même anti-microbien (**Chauvin et al, 2002 ; Klotins, 2006**).

La quantité d'ATBs utilisée influence le degré de développement des résistances **(Teale, 2002)** ainsi, les résidus d'antibiotiques présents dans les DAOA à des concentrations supérieures pourraient contribuer à l'apparition et à la dissémination de résistances bactériennes chez l'homme **(Tao, 1985 ; Corpet et Brugere, 1995; Cerniglia et Kotarski, 2005)**.

Il est bien établi que l'usage des ATBs est le facteur le plus important dans la sélection de bactéries résistantes même si l'apparition de résistances spontanées a aussi été démontrée, l'acquisition de cette résistance bactérienne peut avoir plusieurs mécanismes **(Châtaigner, 2004) :**

- Mutation génétique et sélection naturelle des bactéries si celles-ci sont placées de façon répétée dans un milieu contenant des ATBs.
- Le transfert de plasmides entre des bactéries résistantes et sensibles **(Klein, 1999)**, ce phénomène peut se faire entre des bactéries d'espèces différentes **(Okolo, 1986)**, ce qui autorise alors les échanges entre les bactéries d'origine alimentaire présélectionnées chez l'animal et dans les DAOA contenant des résidus suite à l'utilisation inadéquate des antibiotiques vétérinaires, et les bactéries du tube digestif de l'homme **(Andermont, 2000; Lee et al, 2000; ; Van Den Boggard, 2001 ; Rogister, 2002 ; Puyt et Guerin Faublée, 2006)**.

L'apparition et La dissémination de l'antibiorésistance ne sont pas dues uniquement aux produits d'origine animale, mais proviennent aussi des eaux contaminées par une grande quantité d'ATBs 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 **(Kebir, 2012)**.

III.7.1.5. Modification de la flore intestinale :

Certains résidus d'ATBs ayant encore une activité antibactérienne sont potentiellement capables de modifier la microflore intestinale de l'homme **(Corpet et Brugere, 1995)**. La présence de ces résidus dans les DAOA peut entraîner ; l'affaiblissement de la barrière microbiologique, définit comme l'action antagoniste exercée par la microflore intestinale envers certaines bactéries notamment celles qui viennent de l'extérieur **(Corpet et Brugere, 1995)** et qui peut avoir des conséquences néfastes **(Cerniglia et Kotarski, 2005) ;** et la colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes ou opportunistes , 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*) (Corpet et Brugere, 1995).

Une bactérie opportuniste potentiellement pathogène pour certains individus sensibles peut augmenter en nombre dans l'intestin (Châtaigner, 2004).

Des études ont montré qu'à l'administration de 2,5 mg de tétracycline par kg de poids corporel par jour qui correspond à environ la moitié des doses utilisées en thérapeutique, la proportion d'*E.coli* résistante passait de 20 à plus de 50% dans les 24h, suivant l'exposition et à plus de 60 % dans les 48 h (FAO/OMS, 1996), ainsi que la résistance à la colonisation par des bactéries pathogènes , est détériorée (Perrin –Guyomard et al, 2001).

III.7.2. Risques d'ordre technologique :

Selon Scippo (2008), la présence de résidus d'antibiotiques dans la viande entraîne des accidents de fabrication du salami et autres produits de fermentation de la viande, leur présence dans le lait engendre les mêmes problèmes. Il a été démontré que même une faible quantité de résidus peut suffire à inhiber les ferments (Fiscus- Mougel, 1993).

III.7.3. Risque pour l'environnement :

Roe et al (2003) ; Chee-Sanford et al (2009), estiment que 25 à 75% des antibiotiques administrés aux animaux ne sont pas absorbés et qui sont retrouvés non dégradés dans les fèces en présence des bactéries gastro-intestinales excrétées.

Selon Chatellet (2007), l'utilisation des antibiotiques en élevage présente un risque de sélection de résistance chez les bactéries environnementales. En effet, La sélection de mutants résistants dans la flore intestinale des animaux traités par des antibiotiques peut avoir des conséquences indirectes sur l'environnement, car après l'excrétion de certains de ces mutants par la défécation ils peuvent par des phénomènes génétiques transmettre leur mécanisme d'échappement aux bactéries environnementales. Ces mutants peuvent accidentellement contaminer les denrées alimentaires.

Lors de l'analyse des eaux usées, des souches résistantes d'*E-coli* sont fréquemment retrouvées, qui peuvent très bien y survivre et échanger entre elles des plasmides porteurs de gènes de résistances, les eaux usées sont utilisées pour irriguer et des bactéries résistantes ont été retrouvées sur des plantations quinze jours après qu'elles eurent été arrosées, de plus un animal peut se contaminer en s'abreuvant de la même façon. Des bactéries d'origine fécale

sont épandues avec le fumier et par conjugaison peuvent transmettre leurs éventuels gènes de résistance aux bactéries de sol.

III.7.4. Risques pour les contrôles bactériologiques :

La présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires soumises à un contrôle de qualité bactériologique peut amener à des résultats erronés. En effet, ces résidus suffisent à inhiber la croissance des microorganismes en culture. Les conséquences peuvent être graves du fait d'un éventuel masquage de la présence de germes pathogènes par inhibition due à ces résidus (**Riana, 2006**).

II.8. EVALUATION ET GESTION DES RISQUES LIES A LA PRESENCE DE RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES ALIMENTS :

La suppression totale des antibiotiques en production animale n'étant pas envisageable dans les conditions actuelles compte tenu des impératifs de rendement, et pour faire face aux problèmes posés par les résidus des médicaments vétérinaires, la législation actuelle a conduit, depuis janvier 1997 pour chaque produit utilisé en élevage de rente, à la fixation d'un seuil au-delà duquel la quantité de résidus présente dans un aliment présente un danger direct pour le consommateur « c'est la limite maximale de résidus » noté : **LMR** que toute utilisation d'antibiotiques en dépend, les antibiotiques pour lesquels aucune LMR n'était acceptable ont été interdites dans la plus part des pays, c'est le cas du chloramphénicol et des nitro-imidazoles (**Chaslus-Dancla, 2003 ; Devie, 2006 ; Gatermann et Silke, 2007**).

La **LMR**, c'est la teneur maximale en résidus légalement autorisée, ou reconnue acceptable dans la denrée alimentaire. elle s'exprime en mg/ kg ou en µg/ kg sur la base du poids frais. (**Codex Alimentarius, 2010**).

La LMR constitue une synthèse entre les attentes des consommateurs et les contraintes des producteurs, permettant sans interdire l'utilisation des médicaments leur utilisation en toute sécurité ; elle correspond à la concentration maximale en résidus ne présentant aucun risque sanitaire pour le consommateur et qui ne doit pas être dépassée dans les denrées alimentaires (**Laurentie et Sanders, 2002**).

Cependant, bien que très importantes les LMRs ne sont pas directement utilisables sur le terrain par les professionnels (vétérinaires et éleveurs), qui ne peuvent pas estimer la concentration résiduelle dans les tissus ou dans le lait qui dépend de plusieurs facteurs liés : au médicament ; tels que la forme galénique, les conditions d'emploi (posologie, voie d'administration) et aussi à l'animal (race, état physiologique) ce qui a conduit à la définition d'un temps au bout duquel la quantité de résidus présente dans les tissus d'un animal après la dernière administration du médicament, et par suite des processus d'élimination physiologique, devient inférieure à la LMR.

Pour un produit donné, le temps d'attente est calculé suivant son métabolisme chez l'animal vivant, C'est le délai à observer entre l'administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'utilisation des denrées alimentaires provenant de cet animal garantissant qu'elles ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour le consommateur (**Benazzeddine, 2009**).

Sanders (2005), établit une relation étroite entre le temps d'attente et la LMR ; la composition du médicament vétérinaire, ses conditions d'emploi (voie d'administration, posologie) influencent la cinétique des résidus, par conséquent le moment où leurs concentrations dans les tissus et les produits issus de ces animaux traités sont inférieures à la LMR doit être déterminé ; cet intervalle de temps entre l'administration du médicament et ce moment précis, constitue le temps d'attente.

Selon **Laurentie et coll (2002)**, le respect du temps d'attente doit permettre de commercialiser dans la majorité des cas des denrées qui présentent des concentrations en résidus inférieures ou très proches de la LMR, le respect de ce délai ne garantit pas l'absence totale de résidus dans les DAOA mais leur absence en quantité réglementairement considérée comme susceptible de présenter un risque pour le consommateur.

Donc il est impératif pour éviter de consommer les produits obtenus des animaux traités car ils peuvent contenir des résidus. Ce temps d'attente doit être clairement mentionné sur les ordonnances rédigées par les vétérinaires au moment de la prescription, de plus il figure sur les étiquetages et les notices d'emploi de chaque produit commercial.

Chapitre IV.

Méthodes de détection de résidus d'antibiotiques.

La présence des résidus d'antibiotiques dans les DAOA pose un véritable problème de santé publique, d'où la nécessité d'instaurer des plans de surveillance et de contrôle de ces différentes denrées afin d'évaluer et de photographier la situation globale d'exposition des consommateurs à ce danger, d'identifier l'origine et les causes de non-conformité et de mettre en place les actions correctives nécessaires.

La recherche des résidus d'ATBs dans les DAOA s'effectue en deux étapes ; la recherche d'un effet antibiotique par les méthodes de dépistage (microbiologiques, immunologiques ou physico chimiques) et la confirmation de la présence de l'ATB par les méthodes physicochimiques de chromatographie (**Guillemot, 2006**).

Selon **Scippo (2008)**, le contrôle de ces résidus est un processus complexe et coûteux, mais il est indispensable pour garantir :

- la protection de la santé publique.
- le respect des règles qui régissent le commerce.
- la production de matières premières de qualité pour l'industrie agroalimentaire.

IV.1. METHODES DE DEPISTAGE :

Ce sont des méthodes qualitatives, généralement rapides et peu coûteuses, elles permettent de traiter un grand nombre d'échantillons, elles doivent avoir des limites de détection suffisamment basses.

Ces méthodes ont pour but de décerner les échantillons positifs des échantillons négatifs, les échantillons conformes sont acceptés alors que ceux suspects d'être non conformes doivent être confirmés à l'aide de méthodes de confirmation.

Selon **Reig et Toldra, (2008)**, les principales exigences des méthodes de dépistage sont :

- capable de détecter les résidus en dessous de leurs LMR.
- éviter ou réduire au minimum le nombre de résultat faux négatifs, car ces échantillons seront considérés conformes et ne seront pas plus analysés.
- ne devraient pas non plus donner un nombre excessif de faux positifs, qui seront plus tard confirmés comme conformes, cela entraîne un surcoût en temps et en matériels.

De ces méthodes on distingue :

IV.1.1. Méthodes microbiologiques :

Très largement utilisées en routine, elles se basent sur le principe de la croissance bactérienne, ce sont des méthodes encore appelées méthodes d'inhibition (**Fergusson et al, 2002**), en présence de résidus dans la denrée, les germes sont inhibés, tandis qu'en absence de résidus la croissance est effective.

Les germes les plus souvent utilisés dans ces tests sont ceux des genres *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.stearotherophilus*) et *Micrococcus*, ces bactéries présentent en effet l'avantage d'être sensibles à une gamme de familles d'ATBs telles que les macrolides, les aminosides, les pénicillines et les tétracyclines (**Fabre et al, 2004**).

Comme inconvénient , ces méthodes ne permettent pas de connaître ni la teneur ,ni la nature exacte de la molécule présente dans l'échantillon analysé ,elles sont de ce fait suivies généralement de tests de confirmation .dans cette catégorie de méthodes on cite :la méthode officielle des quatre boites, la méthode STAR qui utilise cinq MCOs tests , les tests appliqués sur le cortex rénal et leurs variantes améliorés sous forme de kits plus rapides et mieux adaptés aux échantillons de masse (DELVO-test , PREMI-test).

La détection de la présence des résidus d'ATBs par ces méthodes se fait soit par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de l'échantillon, soit par l'observation d'un changement de couleur du milieu (**Billon, 1981**).

IV.1.1.1. La méthode de référence, méthode des quatre boites :

C'est une technique standardisée pour la détection des résidus d'antibiotiques, élaborée par un groupe de travail de la communauté économique Européenne (CEE) en 1980, C'est la méthode officielle en France (**Bogaerts et Wolf, 1980; Creff-Froger, 2002 ; Myllyneimi et al, 2002**).

Elle est comparable à un antibiogramme. L'échantillon à tester est utilisé comme une pastille d'antibiotique que l'on dépose sur une gélose pré-ensemencée avec une souche bactérienne très sensible aux antibiotiques. La présence des résidus est mise en évidence par la formation d'une zone d'inhibition autour de l'échantillon (**Billon, 1981**).

Elle repose sur la mise en évidence d'une zone d'inhibition autour de l'échantillon en utilisant deux bactéries et plusieurs pH : *Bacillus subtilis* à pH 06 ; 7.4 et 08 et *Micrococcus luteus* à pH 08, à l'aide de ces germes sensibles elle permet la détection des résidus sans en

déterminer leur identité ni leur concentration dans l'échantillon et donc savoir si celle-ci est supérieure ou inférieure à la LMR. Les zones d'inhibition dépourvues de colonies bactériennes autour des points de dépôt des échantillons sont révélatrices de la présence potentielle des résidus (**Gaudin et al, 2006**), cette méthode est applicable aux muscles d'animaux de boucherie et de volailles, aux muscles et foies de palmipèdes gras (**Laurentie et Sanders, 2002 ; Gaudin et al, 2006 ; Scippo, 2008 ; Maghuim-Rogister, 2006**).

IV.1.1.2. La méthode alternative, le Premi-test :

Développé par DSM ; rapide, sensible, et à large spectre, ce test permet de détecter les résidus d'ATBs présents dans la viande fraîche, la charcuterie, les reins, les poissons et les œufs (**Eloit, 2004**).

Basé sur l'inhibition de la croissance du *Bacillus stearothermophilus* inclus dans la gélose nutritive, bactérie sensible à de nombreuses familles d'antibiotiques et aux sulfamides. **Popelika et al (2005)**, ont montré lors d'études de validation de la méthode sur de la volaille que les limites de détection du PREMI-test sont égales ou supérieures aux LMRs pour la plus part des antibiotiques (macrolides, tétracyclines et sulfamides) avec les limites les plus basses pour les β -lactamines, son résultat en moins de quatre heures permet de déterminer le devenir de l'échantillon.

D'une utilisation simple, le jus de viande pressée est déposé dans des tubes à essais contenant la gélose additionnée des nutriments sélectionnés, au sein de laquelle se trouve un nombre standardisé de spores de *B. stearothermophilus*.

Après 20 minutes de diffusion puis élimination du jus et préchauffage de l'incubateur pendant 20 minutes, il faut incuber le tube pendant 03 heures à 64°C et vérifier la couleur.

La lecture du résultat se limite à une comparaison de couleurs, en absence de résidus, les spores germent et se développent entraînant l'acidification du milieu et un changement de couleur (voire figure 8 ci-dessous).



Fig.8. Illustration des instructions de Premi®-test.

Si la couleur vire nettement du violet au jaune, cela signifie que la quantité de composés antimicrobiens se situe en deçà des limites de détection du test. Inversement en présence de résidus les spores ne se développent pas, elles sont inhibés, une couleur violette indique un taux de résidus supérieur ou égal à la limite de détection du test.

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

IV.1.2. Les méthodes biochimiques :

IV.1.2.1. Les méthodes enzymatiques :

Qui ont pour principe l'inhibition d'une enzyme en présence d'un résidu d'ATB spécifique, en absence de résidus l'enzyme est révélée par un indicateur coloré, tandis qu'en présence des résidus, l'enzyme est inhibée et n'est plus révélée par l'indicateur coloré (Brouillet, 2002), exemple : PENZYM-test.

IV.1.2.2. Les méthodes immunologiques et immunoenzymatiques :

Quant à eux basés sur des réactions de type AG-AC, très spécifiques pour des résidus particuliers, les techniques les plus répandues sont : l'ELISA, le RIA où les systèmes de détection sont basés sur des réactifs à enzyme marquées par des chromophores ou même sur la mesure de la radioactivité du complexe immunologique, d'autres tests utilisent la luminescence ou la fluorimétrie comme méthode de détection.

Les méthodes ELISA sont également disponibles sous forme de kits utilisables pour les échantillons de masse et dont certains sont spécifiques à des résidus d'ATBs donnés ou pour un groupe de composés apparentés comme le groupe de fluoroquinolones (**Huet et al, 2006**).

Ces kits ELISA ont montré également une bonne performance pour l'analyse des résidus d'ATBs dans la viande comme la tylosine, les tétracyclines, le chloramphénicol, les nitro-imidazoles et les sulfamides (**Brouillet, 2002**).

Le test RIA, est basé sur la compétition pour un récepteur bactérien (des bactéries porteuses de sites de liaisons spécifiques vis-à-vis de ces ATB) qui existe entre l'ATB marqué par un isotope et ce même ATB non marqué présent dans l'échantillon à doser, (**Maghuin-Rogister et al, 2006**), une variante du RIA, est le RRA qui recourt à des récepteurs pour la famille d'ATB envisagée au lieu d'AC dans le RIA (voir figure 9) , le kit appelé : CHARM II *receptor assays* est un exemple du RRA ,il permet de détecter les β -lactamines , les tétracyclines ,les macrolides, les aminosides et le chloramphénicol dans les échantillons de lait ,de viande , des œufs et dans les liquides biologiques .

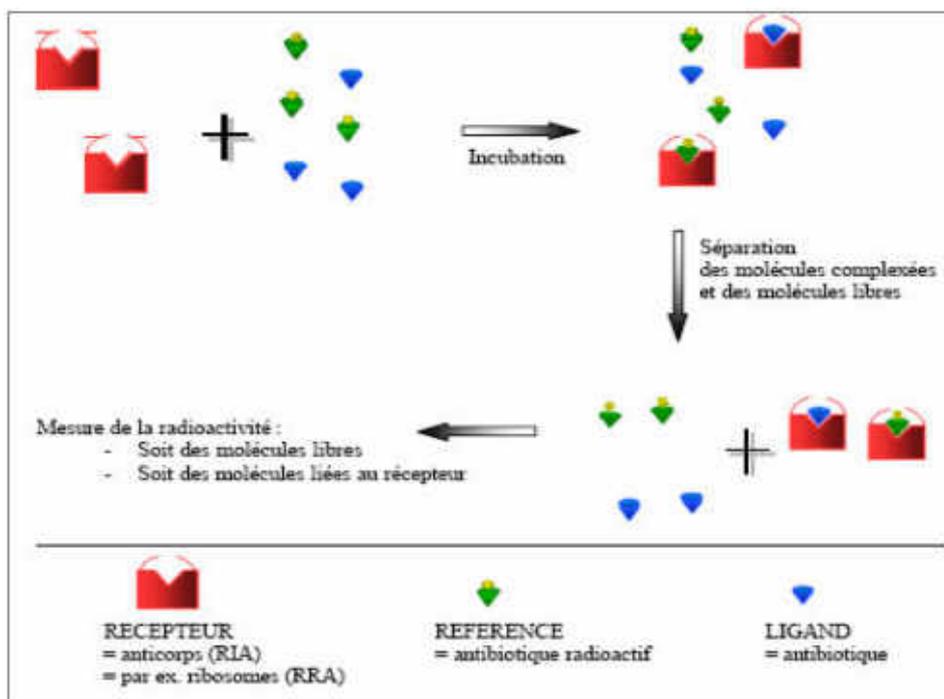


Fig.9. Principe de RIA et RRA, (Maghuin-Rogister et al, 2001).

IV.1.3. Les capteurs biologiques :

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

Ces capteurs permettent l'analyse d'un grand nombre d'échantillons et de résidus en un minimum de temps et avec un minimum de consommable utilisé, car ils sont capables de détecter simultanément de multiples résidus dans un échantillon et en une seule fois, ce qui les rend intéressants pour le contrôle, et représentent aujourd'hui une considérable alternative aux tests ELISA (Haughey, Baxter, 2006).

IV.1.4. Les méthodes chromatographiques :

La HPLC s'est beaucoup développée durant les années 90, elle est utilisée dans la détection de multiples résidus d'ATBs tels que les résidus de quinolone, de sulfamide, de macrolide, de tétracycline, de β -lactamine et ce dans des types d'échantillons très variés tels

que le lait ou les tissus (**Kennedy et al, 1998**). Et le plus souvent pour quantifier les résidus détectés.

IV.2. LES METHODES DE CONFIRMATION :

Comme l'indique leur nom, ce sont des tests qui viennent confirmer les résultats positifs des tests de dépistage, ils permettent d'identifier formellement, sans ambiguïté la molécule de résidus présente dans la denrée et sa teneur exacte, ils sont à la fois qualitatifs et quantitatifs, plus précis et permettent de détecter les résidus même en concentration très faible, jusqu'à deux fois moins que les LMRs.

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, 2008**).

Les méthodes de confirmation sont actuellement des méthodes physico-chimiques, la confirmation des échantillons positifs se fait au moyen de méthodes de chromatographie qui sont des techniques de séparation basée sur les différences d'affinités des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une d'entre elles est constituée par un lit de matériaux stationnaire ou fixe, au travers duquel s'infiltrer la deuxième phase mobile, selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et de leur désorption successives sur la phase stationnaire, soit de leur solubilité différente dans chaque phase (**Lavallaz et al, 1994**).

- la chromatographie liquide haute performance avec ionisation électro-spray à pression atmosphérique et couplée avec la spectrophotométrie de masse est la technique de choix pour identifier et doser le chloramphénicol (**Delepine et al, 2002; Reig et Toldra, 2008**).

- la chromatographie liquide haute performance avec ionisation chimique à pression atmosphérique (**Combs et al, 1999**).

Les tests de détection des résidus d'ATBs, associés aux textes régissant les LMR et aux délais d'attente avant abattage et commercialisation des DAOA, constituent les armes disponibles par les organismes de contrôle et de surveillance des résidus dans les aliments, pour mettre en place les mesures adaptées afin de gérer convenablement ce risque de santé publique.

Partie
expérimentale

Chapitre I.

Matériel et méthodes

I.1. OBJECTIF DU TRAVAIL :

Le présent travail a été conduit dans le but d'établir une base d'information de la qualité hygiénique de la viande commercialisée surtout sur le plan chimique et ce par la recherche des résidus d'antibiotique dans :

- la viande rouge congelée d'importation (bovine) ;
- la viande rouge fraîche (bovine et ovine) ;
- la viande blanche (poulet et dinde).

I.2. LIEU ET DUREE DE TRAVAIL :

L'étude a été réalisée sur une période allant de juin 2016 en octobre 2016, elle a été effectuée au sein du laboratoire d'hygiène et pathologie animale, de l'institut des sciences vétérinaires (université Ibn Khaldoun. Tiaret).

I.3. MATERIEL :

I.3.1. Support animal :

I.3.1.1. Collecte des échantillons :

L'étude a porté sur des échantillons de viande commercialisée, incluant la viande rouge congelée d'importation, la viande rouge fraîche et la viande blanche.

Au total 125 échantillons ont été prélevés de manière aléatoire des différents marchés et boucheries de la ville de Tiaret.

Tableau 02 : Nombre d'échantillons par classe.

Classes	Espèces	Nombre d'échantillon par classe
Viande rouge congelée (d'importation origine Inde.)	bovine	40
Viande rouge fraîche	bovine	32
	ovine	11
Viande blanche	poulet	25
	dinde	17

I.3.1.2. Conditionnement et transport des échantillons :

Un poids minimum de 50g à 100g a été respecté pour chaque prélèvement.

Chaque échantillon a été conditionné de façon unitaire dans un sachet et étiqueté comme montré sur la figure 10. Chaque étiquette mentionne le code de l'échantillon (numéro, espèce de la viande et la date du prélèvement). Les produits ainsi prélevés sont placés et transportés dans une glacière munie des conservateurs de glace. Ils sont acheminés le plus rapidement possible au laboratoire pour être congelés dans un congélateur réservé uniquement aux échantillons de viande destinés à l'analyse de résidus d'antibiotiques.

Après décongélation, les échantillons sont immédiatement analysés.



Fig.10. Conditionnement des échantillons

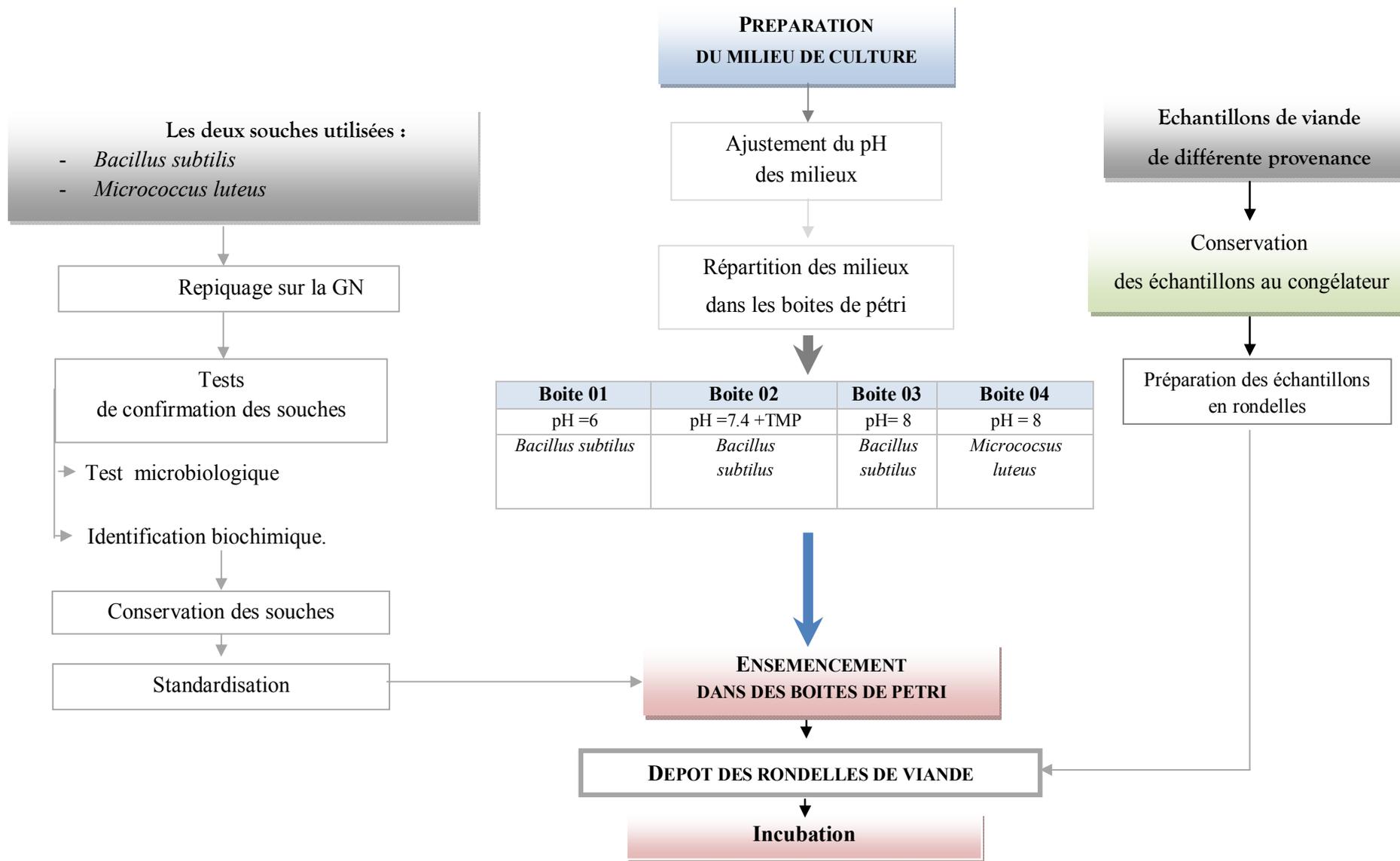


Fig.11. Protocole expérimental

I.3.2. Matériels de laboratoire :

Le matériel et les produits chimiques nécessaires à l'accomplissement de ce travail sont cités dans le tableau suivant:

Tableau 03. Matériel et produits utilisés.

Appareils et instruments	Verreries	Produits utilisés
Réfrigérateur	Flacons	Eau physiologique
Congélateur	Boîtes de pétri	Fischine
Autoclave	Pipettes pasteurs	Huile à immersion
Microscope optique	Tubes à essai	Violet de gentiane
Spectrophotomètre	Eprouvettes graduées	Lugol
pH-mètre	Lames et lamelles	Milieu Muller Hinton
Agitateur électrique (VORTEX)		TMP
Bec Bunsen		Milieu GN
Emporte-pièce d'un diamètre de 8mm		Disques d'ONPG
Bistouri		Disques d'oxydase
Plateaux en acier inoxydable		Alcool
Anse en platine		
Etuve		

I.4. METHODE D'ANALYSE :

La méthode utilisée est la méthode de référence LMR/90/01-version : 4, elle est couramment appelée : méthode des quatre boîtes ou encore «méthode des quatre plaques » par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (**AFSSA, 2006**).

I.4.1. Principe de la méthode :

Elle est basée sur l'inhibition de la croissance de bactéries de genre *Bacillus subtilis* et *Micrococcus luteus*, réalisée au moyen de boîtes de pétri contenant une gélose à pH

différents ensemencée avec une de ces deux souches, les zones d'inhibition dépourvues de colonies bactériennes autour des points de dépôts des échantillons sont révélatrices de la présence potentielle de résidus (Laurentie et *al*, 2002 ; AFNOR, 2011).

I.4.1. Objet et domaine d'application :

Elle a pour objet la détection des résidus d'antibiotiques à l'aide des microorganismes sensibles aux substances à activité antibiotique, elle les met en évidence sans en déterminer leurs quantités et identités précises. C'est une méthode applicable aux muscles d'animaux de boucherie et volailles, aux muscles et foies de palmipèdes gras.

I.4.3. Les souches utilisées :

Les deux souches bactériennes utilisées ; *Bacillus subtilis* N°ATCC 6633 et *Micrococcus luteus* N°ATCC LPI, nous ont été fournies par laboratoire de microbiologie de l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'université Ibn Khaldoun, Tiaret.

I.4.3.1. Caractéristiques des souches :

Tableau 04. Caractéristiques des souches

Souches	Caractéristiques
<i>Bacillus subtilis</i>	<p>Famille des Bacillaceae Rencontré dans le sol, mais surtout espèce ubiquitaire. Colonies de couleur crème ou blanc, translucide et de consistance gluante Gram positif, en forme de bâtonnets a extrémités plus ou moins rectangulaires, mobile à ciliation pérित्रиче, sporulée Aérobies stricts, oxydase +, catalase +, ONPG-. T°C optimale : 25-40°C; pH entre 5,5 et 8,5 ; Produit une enzyme industrielle, la β -glucanase</p>
<i>Micrococcus luteus</i>	<p>Famille des Micrococcaceae Bactérie du sol, des poussières, de l'eau et de l'air et fait partie de la flore naturelle de la peau des mammifères, saprophyte inoffensifs. Colonies jaunes brillantes, Productrices de pigment jaune Gram-positif, de formes sphériques regroupées en tétrades diplocoque ou en amas irrégulier immobile, Aérobies stricts, oxydase+, catalase-, ONPG-. T°C optimale : 25 et 37°C, pH entre 5,5 et 8. Psychrotrophes .</p>

(Source : Singleton et Sainsbury , 1984 ; Sneath , 1986 ; Guiraud, 1998 ; Graumann et Marahiel, 2007 ; Delarras, 2007).

I.4.3.2. Tests de confirmation des souches :

I.4.3.2.1. Repiquage des souches :

Les souches bactériennes sont entretenues par repiquage sur gélose à leur croissance pendant 24 heures à 37°C (Satrani et *al*, 2007).

A. Tests microbiologiques :

1/ Observation à l'état frais :

➤ Principe :

C'est l'examen microscopique de bactéries vivantes, en milieu liquide qui permet d'apprécier certaines caractéristiques propres à chaque souche bactérienne (mobilité, morphologie, mode de regroupement) (Larpen et Larpen, 1990; Delarras, 2007).

➤ Technique :

A partir d'un milieu liquide une goutte d'une culture a été déposée sur une lame en verre ensuite, couverte avec une lamelle et observée au microscope optique (objectif x 40) (Larpen et Larpen, 1990).

➤ Lecture du résultat :

Cette technique permet de déterminer les caractères tels que la forme, la mobilité, et le mode de groupement des souches utilisées.

2/ Coloration de Gram :

➤ Principe

➤ L'examen de bactéries fixées et colorées sur des frottis, complète l'examen à l'état frais car elle permet de mieux observer les détails morphologiques des bactéries et d'orienter leur identification (Delarras, 2007).

➤ C'est la coloration de base en bactériologie qui permet de distinguer les bactéries à Gram négatif de celles à Gram positif et apprécier leur pureté. Cette distinction est fondamentale pour leur identification (Hellal, 2011).

➤ **Technique**

Un frottis bactérien est fixé à la chaleur au bec bunsen. Ensuite, ce frottis est coloré au violet de gentiane pendant 1min; rincé à l'eau distillée puis traité pendant 1 min par la solution de Lugol (réactif iodo-ioduré qui accentue la coloration). Après un rinçage rapide, le frottis est soumis à un traitement à l'alcool pendant 30min puis rincé à l'eau distillée. Ensuite le frottis est coloré à la Fuschine pendant 1 à 2 min et rincé ; séché, il est examiné à l'objectif à immersion (grossissement x100) (**Perry et al, 2004**).

➤ **Lecture des résultats**

A l'issue de cette coloration, on peut distinguer:

- ❖ Des bactéries colorées en violet foncé ; elles ont gardé le violet Gram positif ;
- ❖ Des bactéries colorées en rose ; elles ont perdu le violet : Gram négatif.

B. Tests biochimiques :

1/Recherche de la catalase :

➤ **Principe**

Ce test permet de mettre en évidence la catalase ; une enzyme ayant la propriété de décomposer l'eau oxygénée en eau et oxygène qui se dégage (**Delarras, 2007**).

➤ **Technique**

Sur une lame en verre on dépose une ou deux gouttes d'eau oxygénée à 10 volumes. Ensuite on prélève à l'aide d'une anse de platine un fragment de colonie et on dissocie la culture dans l'eau oxygénée.

➤ **Lecture**

Le résultat est positif si on observe une effervescence..

2/ Recherche de l'oxydase :

➤ Principe

Le test de l'oxydase permet de mettre en évidence la présence de l'enzyme cytochrome oxydase des bactéries (**Delarras, 2007**).

➤ Technique

Sur une lame en verre propre, on dépose un disque imprégné de diméthyle-para-phényle diamine, on l'imbibe avec quelques gouttes d'eau physiologique stérile. Ensuite on prélève quelques colonies de la souche bactérienne à l'aide d'une pipette Pasteur boutonnée stérile et on l'étale sur le disque (**Delarras, 2007**).

➤ Lecture des résultats

Une coloration violet foncé apparaît immédiatement sur le disque ou en quelques secondes puis vire au noir : test oxydase positif.

3/ Recherche d'ONPG :

➤ Principe

Pour que la bactérie hydrolyse le lactose, il faut qu'elle possède deux enzymes : une β -galactoside-perméase membranaire, permettant la pénétration du lactose dans la cellule .et une β -galactosidase catalysant l'hydrolyse proprement dite du lactose en galactose et glucose.

Si la β -galactoside-perméase est déficiente ou absente, une bactérie potentiellement capable d'utiliser le lactose ne pourra pas exprimer ce caractère et paraîtra lactose négative (**Delarras, 2007**).

L'objectif du test ONPG est d'étudier l'existence d'une β -galactosidase, indépendamment de la présence ou de l'absence d'une β -galactoside perméase. L'hydrolyse de l'ONPG libère de l'orthonitrophenol qui présente une coloration jaune très stable (**Marchal et al, 1982**).

➤ **Technique**

Prélever une anse complète d'une culture bactérienne sur un milieu gélosé, et faire une suspension dense dans 0,5 ml d'eau distillé stérile dans un tube à essai stérile.

Ajouter un disque d'ONPG et incuber à 37 C° pendant 30 minutes.

➤ **Lecture**

Le test est dit positif lorsqu' on observe une coloration jaune citron de la suspension bactérienne après 30min.

4/Test du mannitol mobilité :

➤ **Principe**

La dégradation du mannitol conduit à la formation de fructose qui est attaquée par les bactéries pour obtenir des acides à chaînes courtes (**Larpent et Larpent, 1990**).

➤ **Technique**

Un ensemencement est effectué par piqure centrale unique dans ce milieu test à l'aide d'une anse chargée de suspension de la culture à étudier ce qui permet d'apprécier en plus de l'utilisation du mannitol , la mobilité de la bactérie. La lecture se fait après une incubation de 24h à 37°C.

➤ **Lecture**

Ce test permet de mettre en évidence la fermentation du mannitol. Les bactéries mannitol + acidifient le milieu qui vire au jaune (**Larpent et Larpent, 1990**).

En plus si les bactéries sont mobiles, elles se disperseront à partir de la piqure d'ensemencement créant un trouble dans le milieu si non elles sont immobiles.

I.4.3.2.2. Conservation des souches :

Les souches repiquées sont conservées dans le réfrigérateur à 6°C. Les repiquages sont réalisés tous les 15 jours (**Hellal, 2011**).

A l'aide d'un écouvillon, toutes les colonies d'une culture sont prélevées et disposées dans un tube contenant du glycérol à 50 % puis conservées à une température de -18 °C.

I.5. METHODE DE DETECTION DES RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES :

1.5.1. Préparation et Standardisation des suspensions bactériennes :

La préparation de l'inoculum est un facteur critique pour l'exactitude et la précision des tests de diffusion en gélose. Il est par conséquent capital d'employer une technique qui donnera une suspension reproductible et un nombre correct de germes (**Oxoid, 1992**).

Cette étape est très importante pour la réalisation de la méthode. Elle permet de s'assurer de la concentration de l'inoculum bactérien utilisé. A partir des cultures jeunes sur gélose nutritive ; On prélève 3 à 5 colonies bien isolées (*B. subtilis* et *M. luteus*) et identiques on les met dans 5ml d'eau physiologique stérile, on agite pendant quelques secondes. La standardisation de la suspension à 10⁶ UFC/ml, est réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre réglé sur une longueur d'onde $\lambda=625$ nm (**Andrewes, 2001**).

Selon **Mac Farland**, on admet qu'une densité optique (DO) comprise entre 0,08 et 0,13 correspond à une concentration de 10⁷ à 10⁸ germes/ml; la suspension d'inoculum est diluée à 1/10 dans de l'eau physiologique stérile pour avoir une concentration de 10⁶ germes/ml (**Hellal, 2011**).

1.5.2. Ensemencement des boîtes de Pétri par la suspension bactérienne :

Les milieux d'essai ainsi préparés et stérilisés à l'autoclave pendant 15 mn à 121°C, et dont le pH est déjà ajusté, sont mis au bain marie pour ramener leur température à 45°C.

Trois types de milieux sont ensemencés avec les *Bacillus subtilis* :

Milieu gélosé à pH 6

Le milieu gélosé à pH 6 préalablement fondu, est reparti dans des boîtes de pétri à raison de 5 ml par boîte. Le refroidissement se fait sur une surface froide et plane et horizontale. Ensuite ces boîtes sontensemencées par la suspension de *Bacilles subtilis* déjà standardisée.

Milieu gélosé à pH 7.4

Le mode opératoire est identique au pH 6. La différence est que le milieu utilisé est de pH 7.4, de plus une solution de Triméthoprime à la concentration de 1% est ajoutée au milieu après ensemencement. L'addition de cette molécule améliore la détection des sulfamides grâce à la synergie Triméthoprime-Sulfamides.

Milieu gélosé à pH 8

La technique est la même que celle du pH 6 mais c'est le milieu gélosé qui change en pH 8. Un autre type de milieu gélosé à pH 8 est aussi ensemencé de manière identique aux premières boîtes mais avec des suspensions de *Micrococcus luteus*.

I.5.3. Préparation des échantillons :

La préparation de l'échantillon est illustrée sur la figure 12, en effet, quelques minutes avant l'utilisation, les échantillons sont sortis du congélateur et déposés sur un plateau en acier inoxydable. Une carotte cylindrique de 8 mm de diamètre et de 2 cm de long environ est extraite aseptiquement de chaque échantillon, et ce en enfonçant l'emporte-pièce dans la masse musculaire puis en poussant le cylindre de muscle hors de l'emporte-pièce. Des rondelles de viande d'une épaisseur de 2mm, sont ensuite découpées à l'aide d'un bistouri stérile.

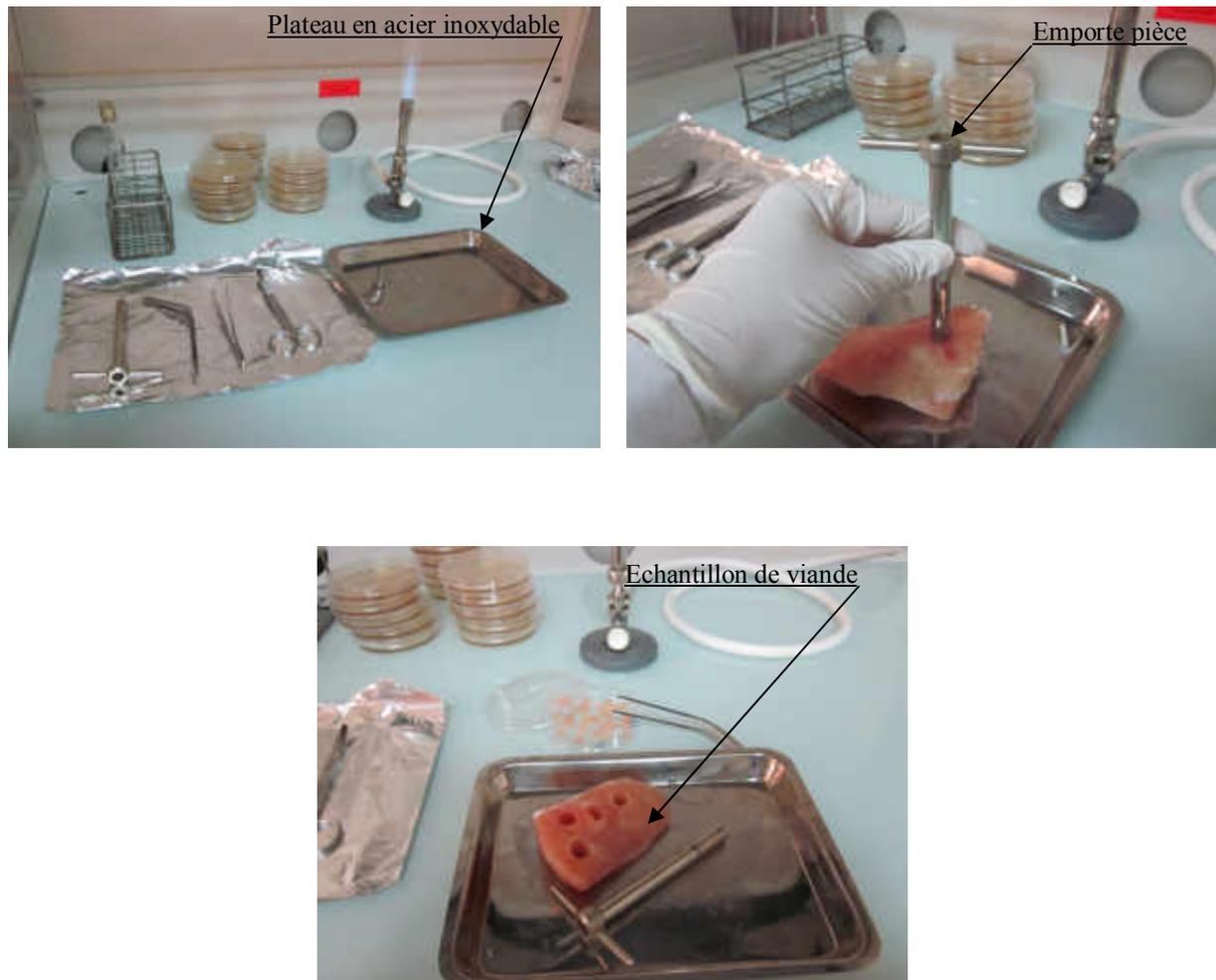


Fig.12. Préparation des échantillons.

I.5.4. Dépôt des rondelles :

Comme il est montré sur la figure 13, à l'aide de pinces, on dépose les disques ou rondelles de viande sur chaque boîte de Pétri suivant un cercle à environ 1 cm de sa périphérie. Chaque boîte est numérotée, numéro correspondant à une série d'échantillons, que l'on porte sur une fiche d'enregistrement pour faciliter la lecture des résultats.

Les boîtes de culture sont laissées pendant 20mm à température de laboratoire pour faciliter la pré -diffusion, ensuite elles sont retournées et mis dans l'étuve pour une incubation à une température optimale du développement pour chaque souche bactérienne : à 30°C pendant 18 heures pour *Bacillus subtilis* et à 37°C pendant 24 heures pour *Micrococcus luteus*.

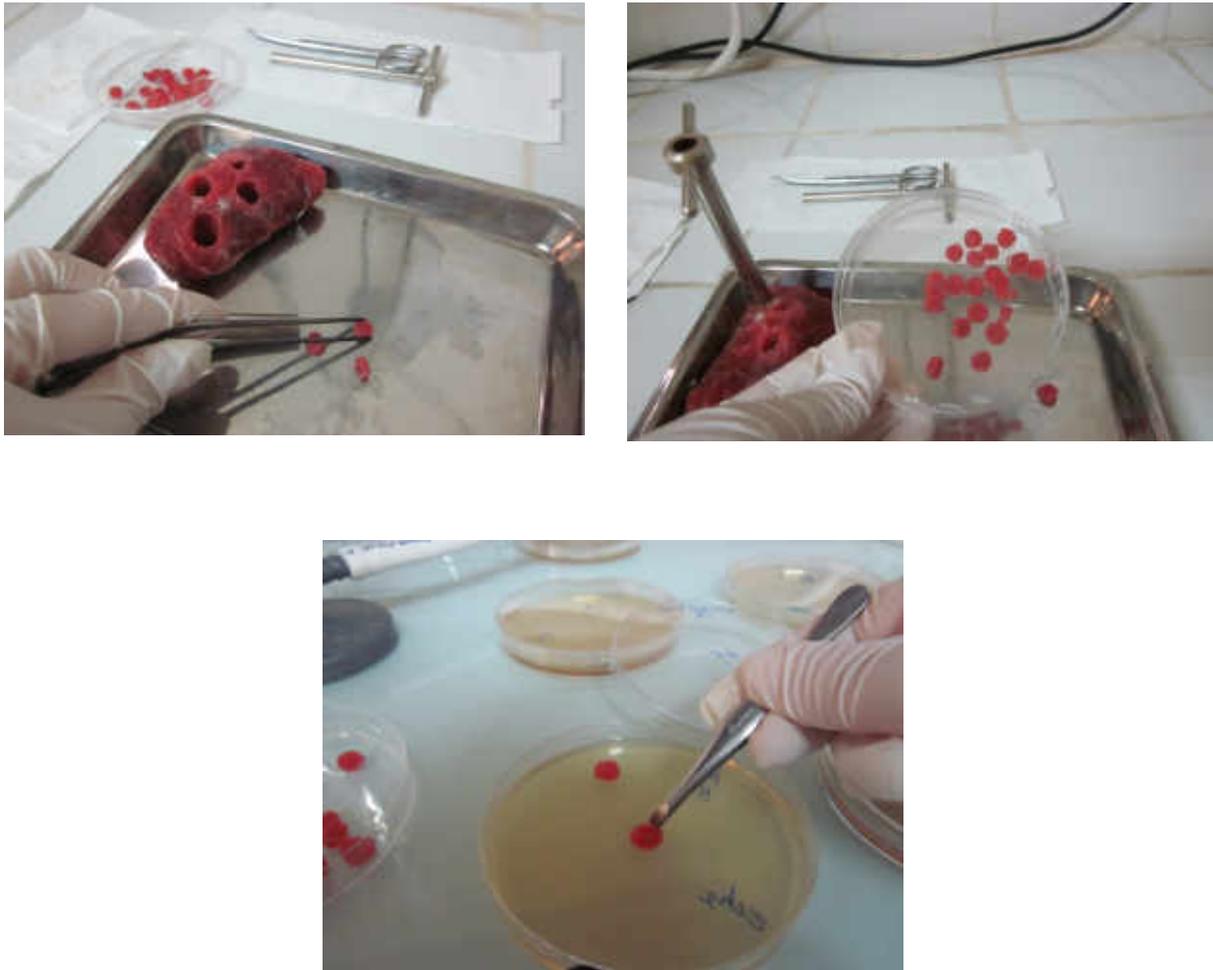


Fig.13. Dépôt des rondelles de viande.

I.5.5. Lecture et exploitation des résultats :

A l'issue de l'incubation, si la rondelle de viande contient des résidus d'antibiotiques, ceux-ci migrent dans le milieu et inhibent la croissance du germe autour du disque de viande ce qui entraînera la formation d'une zone d'inhibition. Pour chacune des quatre boites, sont considérés comme positifs, les échantillons donnant des zones d'inhibition dont la taille de la zone annulaire est au moins égale à 2mm (**Bogaerts et Wolf, 1980 ; AFSSA, 2006 ; AFNOR, 2011**).

Le dépouillement des fiches s'est fait manuellement, et les résultats obtenus ont été présentés par des mots ou signes: oui ou + pour désigner un résultat positive ou une présence; non ou - pour les cas contraires.

La combinaison germe-milieu de culture permet de détecter les quatre familles d'antibiotiques suivantes: β -lactames, macrolides, tétracyclines, Sulfamides et Aminositides.

Chaque boîte présente une sensibilité particulière pour certaines familles d'antibiotiques, ce qui permet de donner les orientations suivantes :

Tableau 05. Méthode des quatre boîtes, version 4 et orientation.

	Boîte 1	Boîte 2	Boîte 3	Boîte 4
Version 4	<i>Bacillus subtilis</i> à pH 6	<i>Bacillus subtilis</i> à pH 7.4	<i>Bacillus subtilis</i> à pH 8	<i>Micrococcus luteus</i> à pH 8
Orientation	β -lactamines ou tetracyclines	Sulfamides	Aminosides	β -lactamines et macrolides

(Source: AFSSA, 2006).

Chapitre II.

Résultats et discussion

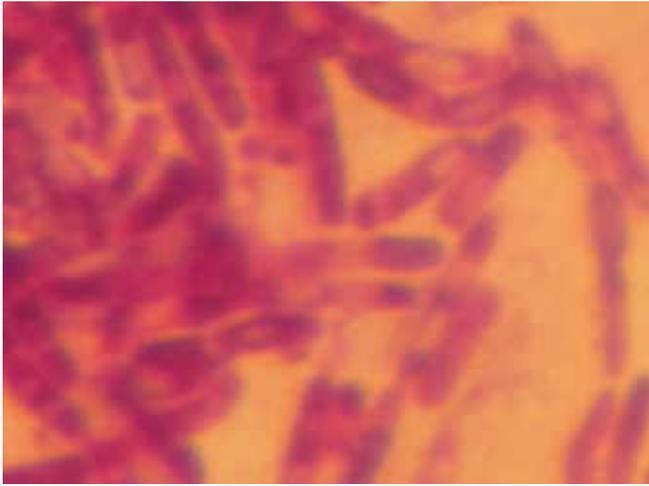
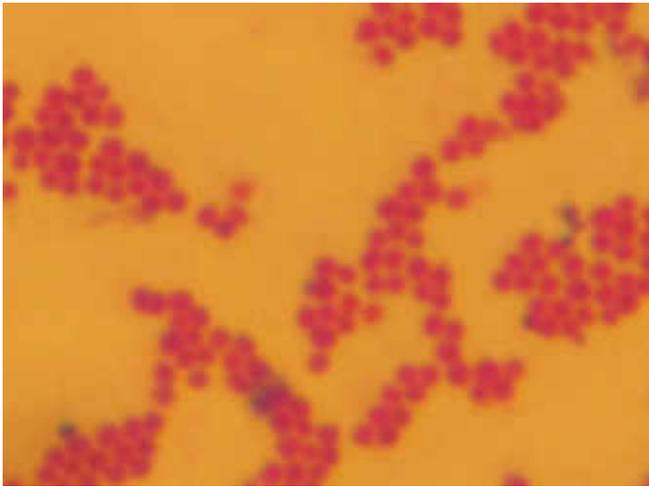
II.1.RESULTATS ET DISCUSSION :

II.1.1. Confirmation des souches bactériennes :

a. Tests microbiologiques :

Les résultats des tests microbiologiques obtenus sont regroupés dans le tableau 06.

Tableau 06. Résultats des tests microbiologiques

Souche	Aspect microscopique	Gram
<i>Bacillus subtilis</i>	 <p>Fig.14. Bâtonnets sporulés(Bacilles). (Grox x100)</p>	Positif
<i>Micrococcus luteus</i>	 <p>Fig.15. Forme sphérique (cocci). (Grox x100)</p>	Positif

b. Tests biochimiques :

Les résultats des tests biochimiques appliqués aux souches utilisées sont récapitulés au niveau du tableau 07.

Tableau 07. Résultats des tests biochimiques

Tests	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
Catalase	Positif	Positif
Oxydase	Positif	Négatif
ONPGI	Négatif	Négatif
Mannitol mobilité	Positif	Négatif

Les résultats obtenus à l'issue des tests microbiologiques et biochimiques des deux souches bactériennes provenant du laboratoire de microbiologie de l'institut vétérinaire, sont conformes aux caractéristiques des souches : *Bacillus subtilis* et *Micrococcus luteus* (Delarras, 2007 ; Graumann et Marahiel, 2007).

II.1.2. Détection des résidus d'antibiotiques :

Le travail a porté sur un nombre d'échantillons de 125, ce qui est favorable pour une étude statistique.

Le choix de la matrice a été motivé par le fait qu'elle représente une DAOA de haute valeur nutritive et de grande consommation surtout pendant la période de la réalisation de l'étude qui correspond aux grandes productions en prévision du mois sacré de Ramadhan et des fêtes religieuses où la demande de cette denrée est assez importante.

La méthode des quatre boîtes a été retenue pour cette étude parmi les différents tests microbiologiques de dépistage, c'est la méthode de référence développée et validée par l'AFSSA, majoritairement utilisée, simple, facile à mettre en œuvre, plus sensible, mais non spécifique car elle ne permet ni l'identification précise ni le dosage des résidus d'antibiotiques, d'orientation polyvalente, permettant de détecter simultanément plusieurs familles d'antibiotiques. Elle est aussi d'un faible coût et qui à la différence des autres méthodes, nécessite un matériel plus facile à acquérir.

L'hygiène des prélèvements et leur conservation adéquate sont essentielles pour sa mise en œuvre car elles conditionnent une bonne lecture des résultats et donc leurs interprétations.

Lors de notre investigation, la lecture des résultats montrés sur la figure 14 a permis de statuer sur le nombre des résultats positifs et négatifs; illustrés sur la figure 15. Il ressort qu'après l'analyse de 125 échantillons 65,6% sont affectés, la répartition des résultats donnée sur la figure 16 reflète les taux de contamination accusés pour chaque type de viande :

- 51.16% pour la viande rouge fraîche.
- 70% pour la viande rouge congelée et 76.16% pour la viande blanche.



Résultats positif



Résultat négatif

Fig.16. Lecture des résultats.

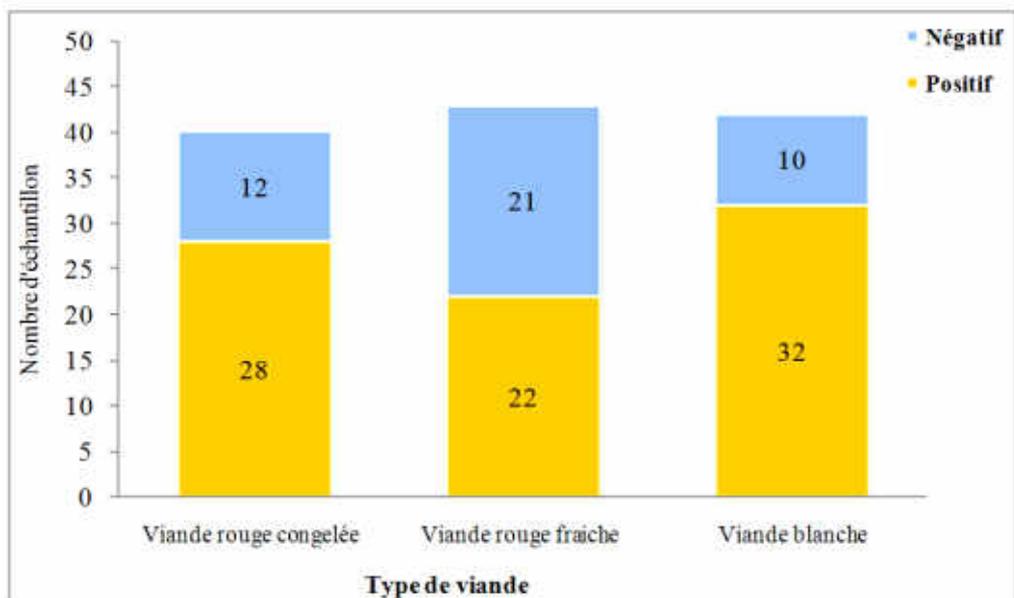


Fig.17. Nombre de positivité et de négativité des échantillons.

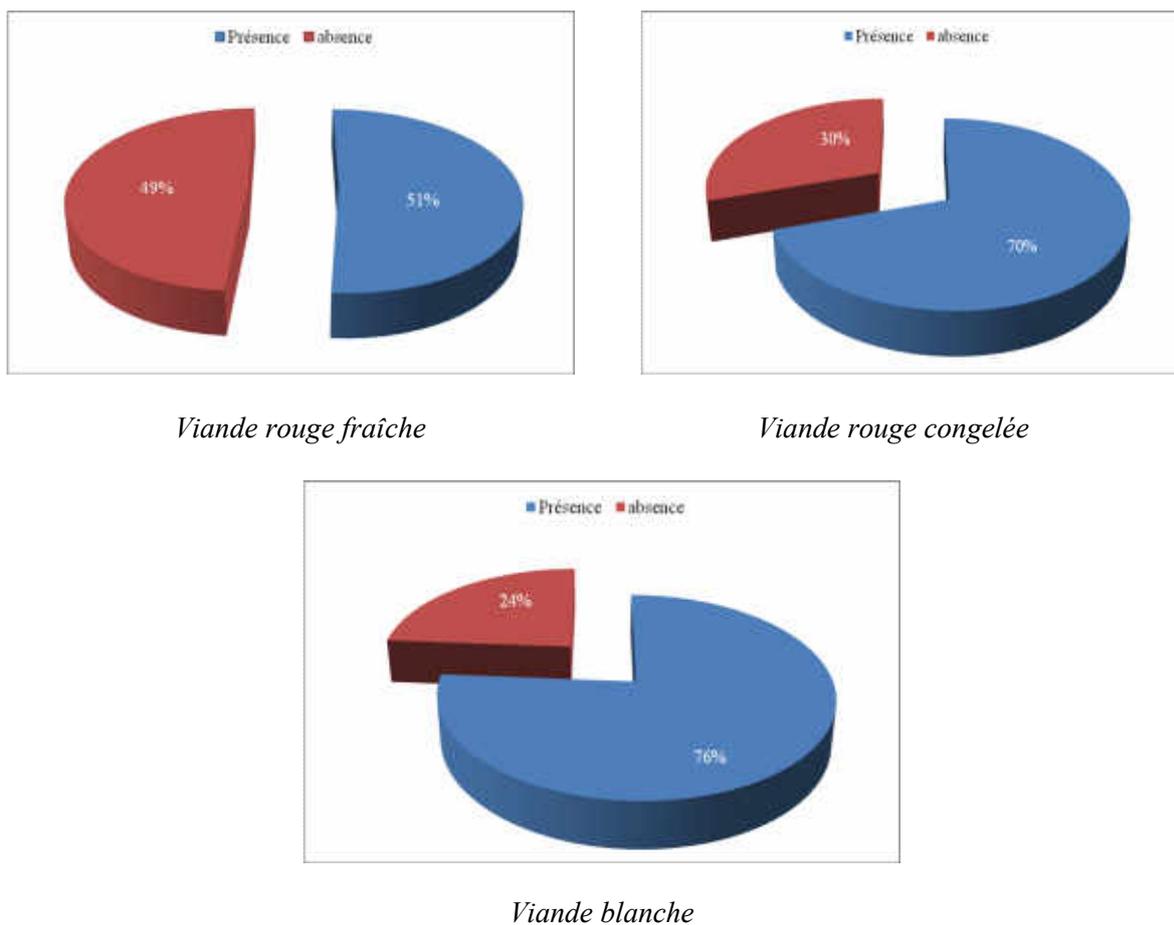


Fig.18. Taux de contamination de chaque type de viande.

L'Histogramme suivant nous montre les teneurs enregistrées pour chaque famille d'antibiotique recherchée au sein des 125 échantillons dépistés.

Le taux le plus élevé a été signalé par les aminosides : 40% suivis par celui des sulfamides : 32.8% puis les β -lactamines ou tétracyclines : 31.2% et en fin les macrolides et β -lactamines, avec un taux de 26.4%.

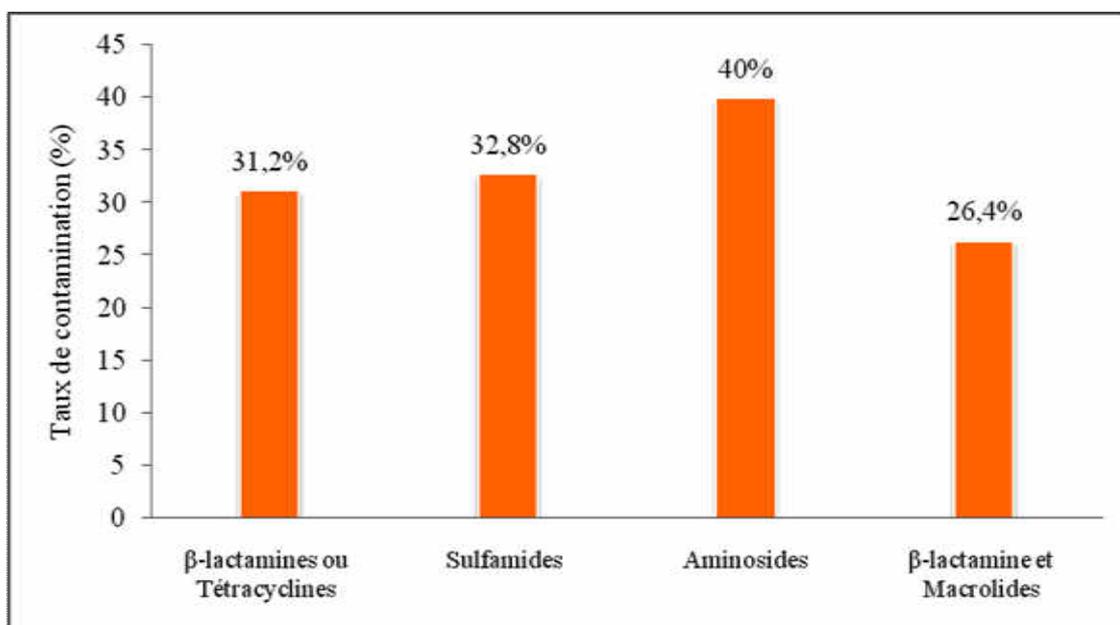


Fig.19. Résidus des différentes familles d'antibiotiques dans les échantillons analysés.

1) Viande rouge : fraîche et congelée

La figure ci-après, nous donne une meilleure image de la présence des résidus d'antibiotiques dans la viande rouge, celle d'importation de provenance d'Inde sous forme congelée est fortement contaminée par ces résidus 70% et ce généralement pour toutes les familles d'antibiotiques recherchées, avec un taux considérablement élevé pour les β -lactamines et les macrolides (45%), suivis des aminosides et des β -lactamines ou tétracyclines à 35% et les sulfamides en dernier (32,5%).

La détection des résidus d'antibiotiques dans la viande rouge fraîche, révèle un taux globale de contamination de 51,16 %, où les molécules les plus incriminées sont celles des aminosides (27,84%).

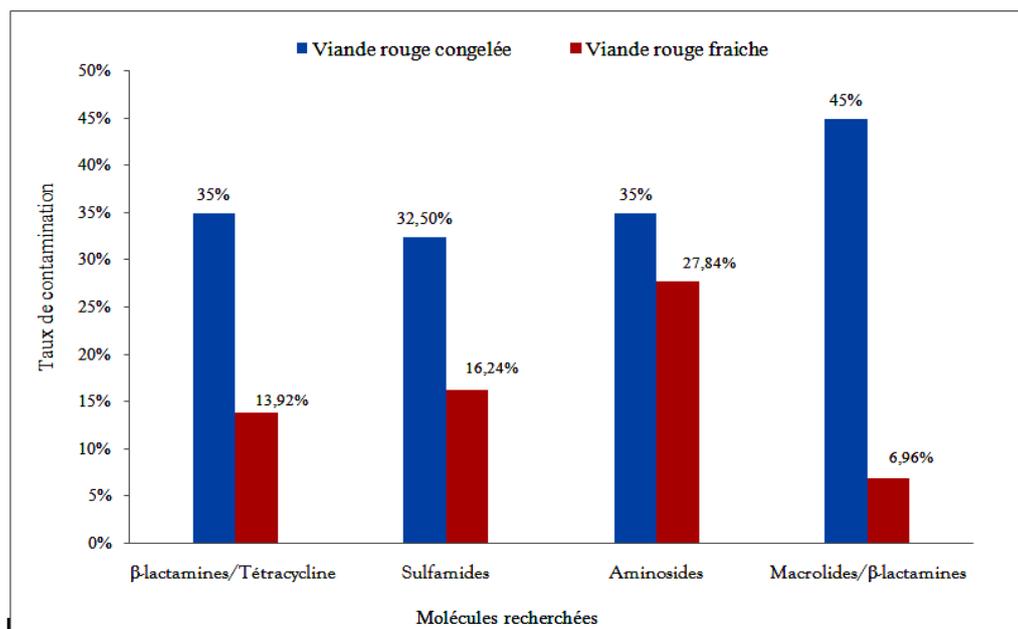


Fig.20. Taux de contamination de viandes rouges selon les différentes molécules d'antibiotiques.

A la lumière de ces résultats qui mettent en évidence la contamination de la viande rouge, congelée ou fraîche, par les résidus des différents antibiotiques ciblés, il en ressort que ce problème est à considérer, les taux obtenus reflètent néanmoins une mauvaise utilisation des antibiotiques qui s'exprime principalement par le non respect des délais d'attente ; ce qui expose la santé du consommateur.

Un certain nombre de raisons peuvent nous permettre d'expliquer cette contamination, en premier ; la manière dont les ATBs sont utilisés par les acteurs de l'élevage est à nuancer, en effet, bien que les interventions des vétérinaires sont contrôlées, l'accessibilité aux antibiotiques et leur usage par les paysans et les éleveurs échappent complètement à tout contrôle. L'abondance de ces médicaments sur le marché et la facilité d'accès, l'ordonnance n'étant plus une exigence (il semble que tout chacun puisse avoir accès à ces médicaments et les utilisés à sa guise), cela nous conduit à poser l'hypothèse d'une utilisation abusive et très fréquente des antibiotiques (**Kantati, 2011**). Hors leur usage pour prévenir et traiter les maladies, l'administration des antibiotiques aux animaux serait aussi due au manque d'hygiène en général. Pour pallier à cette insuffisance, les éleveurs recourent à de grandes quantités d'antibiotiques afin de prévenir les infections qui se répercutent sur le rendement des animaux et même sur leur santé (**Sandres, 2005 ; Kebir, 2012**). Ils

préfèreraient ainsi faire des traitements préventifs lors de l'achat des animaux et avant de les amener au marché à bestiaux pour les valoriser et les protéger d'une éventuelle contamination lorsqu'ils seront en contact avec d'autres animaux, et cela, sans informer l'acheteur de ce traitement, ce qui en résulte un non respect des délais d'attente avant abattage (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

Selon **Kone (1992)**, les animaux traités d'urgence, puis abattus sans le respect du délai d'attente constituent un réel danger pour les consommateurs.

Dans le même contexte, un questionnaire adressé aux éleveurs par **Sasanya et al** en 2008 à Uganda a montré que 90% des éleveurs répondants utilisent les ATBs sur leurs animaux dont 96% ne respectent pas les délais d'attente.

A Khartoum, une enquête réalisée par **Mohamed Bashir et al (2011)** a révélé que 74% des éleveurs dans les régions désertées par la profession du vétérinaire, achètent une énorme quantité d'ATBs qui vont l'administrer en cas d'urgence. 32% de ces éleveurs abattent leurs animaux pendant la période du traitement et 66% avant de terminer la durée du délai d'attente.

Les mêmes auteurs indiquent aussi qu'après une autre enquête visant la gestion de l'utilisation des ATBs auprès des vétérinaires praticiens que 86% d'entre eux n'ont pas enregistré le poids exacte de l'animal en décrivant les doses à administrer (surdosage ou sous dosage), et 76% laissent son estimation à l'éleveur.

Sans oublier que la posologie tient compte du nombre de sujets à traiter, du traitement (préventif ou curatif), du poids moyen et de l'âge des sujets (**Riana, 2006**).

Swant et al (2005), à Pennsylvanie ont trouvé les mêmes résultats lors de leur enquête au sein des troupeaux de bovins laitier.

Ibrahim (2010), a constaté à son tour que la majorité des ventes des médicaments vétérinaires sont des antibiotiques et que les vétérinaires prescrivent généralement des ATBs à large spectre sans avoir recours à un diagnostic de laboratoire.

Toutefois, la contamination des viandes rouges en Algérie et en d'autres pays du monde a été rapportée par de nombreux auteurs :

En Algérie, et selon une recherche effectuée par **Kebir (2012)**, les résidus d'antibiotiques dans les viandes rouges ont été trouvés avec un taux global de 19 %, où 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%. **Gassem et Chiha**, en 2015 ont constaté que la contamination des viandes ovines a atteint une teneur de 20%, Cependant **Anoh et al (2015)**, ont aussi mis en évidence la présence des résidus d'antibiotiques au sein des viandes congelées issus de l'importation de divers pays (Australie, New Zélande, Inde) avec un pourcentage de 38%.

Par ailleurs, des études similaires dans d'autres pays ont également révélé la présence de résidus d'antibiotiques à des teneurs variables dans les viandes rouges :

Une investigation menée à Dakar en 2003 par **Châtaigner et Stevens** a permis de trouver un taux de contamination totale de 22,54% des viandes rouges commercialisées avec un pourcentage de 77% des β -lactamines et macrolides.

Ils ont obtenu un taux de 42% pour la viande bovine et un taux de 11,4% pour la viande ovine, en utilisant la méthode officielle des 4 boîtes. **Kantati en 2011**, a révélé une contamination de 51% des viandes bovines, alors que , les investigations **d'Olatoye et al en 2010** menées aux abattoirs municipaux d'Akure dans l'état de l'Ondo au Nigéria, ont montré que sur 180 échantillons de viandes bovines analysées, 98 (soit 54,44%) contenaient des résidus d'oxytétracycline, et 62% de ces échantillons positifs présentaient des teneurs supérieures à la LMR (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Dans le même pays, **Dipeolu et Alonge (2002)**, ont trouvé que 16,11% des viandes bovines commercialisées comportaient des résidus de streptomycine, **Ibrahim et al en 2010** ont montré que les résidus affectent 44% des 50 échantillons de viande bovine testée, **Muriuki et al en 2001**, lors de leurs recherches dans plusieurs abattoirs de Nairobi au Kenya, ont trouvé 114 échantillons positifs sur un total de 250 (soit 45,6%). **Sasanya et al en 2008** à Uganda ont révélé un taux de positivité de 18% des viandes rouges. **Mohamed Bashir et al (2011)** à Khartoum, au Soudan, sur 300 échantillons de viande bovine analysés, 17,33% ont été jugés positifs. Au Ghana, et d'après **Donkor (2011)**, les taux de contamination par les résidus d'antibiotiques sont de 30,8 % pour la viande bovine, de 29,3 % pour la viande de chevreau, de 24 % pour la viande de mouton.

Babapour et al (2012), à l'Iran ont trouvé que 22,8% des 500 échantillons de viande bovine commercialisée comportent des résidus ainsi qu'**Abdul Samad et al**, à Sindh en Pakistan en **2014**, ont montré un taux de positivité de 38,33%.

Stoltz (2008), après l'analyse des plans de contrôle et de surveillance appliqués en 2005 et en 2006 en France, a rapporté que le nombre de non-conformité est très faible quels que soient les types de résidus concernés. Il a noté un taux de 0,1% de non-conformité des animaux de boucherie et des poissons d'élevage, dû à l'usage de substances interdites et quelques dépassements de LMR, qui proviennent le plus souvent de mésusage des médicaments ou du non respect des temps d'attente.

Ces chiffres indiquent clairement que cette denrée est contaminée par les résidus d'antibiotiques, ils mettent en relief l'utilisation anarchique de ces substances, le non respect des protocoles thérapeutiques lors d'une antibiothérapie (le plus souvent appliquée par l'éleveur lui-même) et ceci par ignorance et manque de sensibilisation quand aux lourdes conséquences engendrées par la présence de résidus d'ATBs dans ces denrées alimentaires.

2) Viande blanche :

Source de protéines appréciable de point de vue diététique et produit de large consommation par les familles algériennes (67% selon une enquête effectuée par **Ramdane Said**, en **2015**) compte tenue de sa place de choix dans leurs habitudes alimentaires ainsi que son coût moins chère par rapport aux autres types de viande (**Zeghilet, 2009**).

Sa production tend à s'intensifier dans la majorité des pays ce qui a accentué le recours à l'utilisation des médicaments vétérinaires notamment les antibiotiques (**Tobi, 2004**).

Leur rôle indiscutable dans le contrôle des infections bactériennes fait de leur utilisation en industrie aviaire une nécessité, ajoute **Choma (2003)**.

Les tétracyclines, les sulfamides, l'enrofloxacin, l'érythromycine et la colistine, sont les antibiotiques les plus prescrits en élevage aviaire pour le traitement des pathologies (antibiothérapie), dans les programmes de prophylaxie médicale (prévention dans l'eau de boisson) et aussi comme facteur de croissance (additif dans l'aliment) (**Ramdane Said, 2015**).

La presque totalité de ces molécules sont aussi utilisées en médecine humaine leur présence dans cette denrée lors d'un usage incorrect chez les animaux (**Atck, 2006**) peut entraîner plusieurs risques pour le consommateur à savoir : des modifications de la flore intestinale, des effets toxiques ou allergiques et la sélection des bactéries pathogènes résistantes aux ATBs (**Ramdane Said, 2015**).

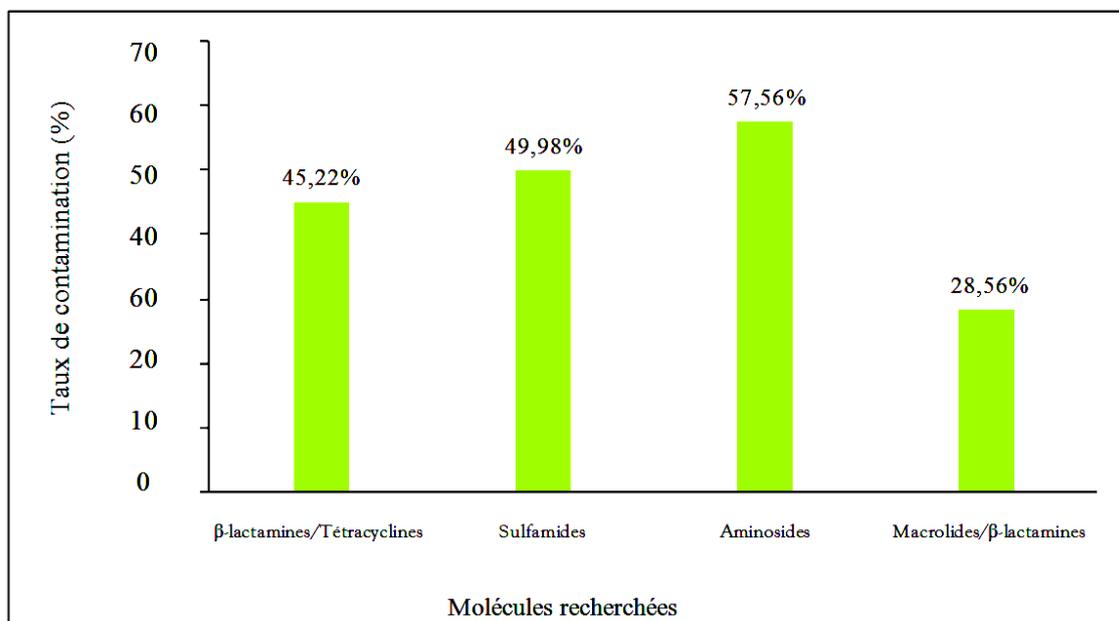


Fig.21. Taux de contamination de viandes blanches par différentes molécules d'antibiotiques

A l'issue de notre recherche portée sur 42 échantillons de viande blanche commercialisée à la ville de Tiaret, nous avons décelé la présence des résidus des antibiotiques sur 32 échantillons soit un taux de 76,16%.

La contamination est polyvalente et comporte toutes les molécules recherchées, par des pourcentages rapprochés, avec prédominance des aminocyclitolides 57,56%.

Les sulfamides, les tétracyclines et β-lactamines atteignent des taux de 49,98% et 45,22% respectivement alors que les macrolides et β-lactamines marquent une positivité de 28,56%.

Au vu de ces résultats, on peut dire que la situation est alarmante voire inquiétante, ce qui ne semble pas être spécifique à la filière viande rouge comme cela a été ultérieurement montré, mais elle touche aussi la filière viande blanche et reflète encore une mauvaise utilisation des antibiotiques en élevage avicole d'où l'impact direct sur le consommateur surtout pour les allergies et l'antibiorésistance.

Toutefois, cette situation pourrait s'expliquer par le fait que les aviculteurs ne respectent pas les protocoles essentiels de l'antibiothérapie; une utilisation anarchique, incontrôlée et prolongée de ces substances par un personnel non qualifié était rapportée (**Biagui, 2002**) ainsi que le non respect des délais d'attente après l'administration des ATBs (**Fagbamila et al, 2010**).

Corpet et Brugere (1995) ; Bonofoh (2003), affirment aussi que la présence des résidus d'antibiotiques dans la viande de poulet est due à l'utilisation inadéquate des antimicrobiens, probablement liés à un traitement des animaux suivis d'un délai d'attente insuffisant.

D'après **Toure (1989)**, le phénomène est beaucoup plus aigu en aviculture, du fait que la plupart des médicaments vétérinaires sont vendus sans ordonnance et qu'ils sont manipulés par l'aviculteur lui-même, aussi, bien les antibiotiques que les antiparasitaires, généralement avec une cruelle méconnaissance des conditions et des quantités à administrer.

Bien que, la posologie revêt une importance capitale dans la bonne utilisation d'un médicament, les observations de **Niyibizi** à travers son enquête à Dakar en 2012 auprès des élevages de poules pondeuses marquent qu'il y a un sérieux problème pour le respect de la posologie, même dans le cadre des élevages encadrés, le respect de la dose administrée est faible (seulement 22% taux de respect). Ces observations corroborent celles rapportées par **Biagui en 2002** dans les élevages de poulets de chair.

Le même auteur ajoute que la voie orale facilite le traitement des poulets en masse mais elle présente néanmoins des inconvénients du fait que les éleveurs ignorent la dose reçue par chaque sujet. Cela a été remarqué dans beaucoup d'élevages visités où les éleveurs ne tiennent pas compte de l'effectif et de la quantité prise par chaque sujet afin de déterminer la quantité totale d'eau et celle des médicaments correspondante. Cela peut engendrer soit un sous-dosage, soit un surdosage.

Selon **Biagui (2002)**, la présence de résidus dans la viande blanche peut résulter d'une utilisation prolongée de médicaments vétérinaires, que ce soit dans le cadre d'une thérapie préconisée par le praticien ou dans le cas d'une automédication.

En effet, cette dernière se caractérise par une mauvaise utilisation ou une utilisation abusive du médicament. Dans le même contexte, **Biagui (2002)**, **Kabir et al (2004)** ; **Donkor et al (2011)**, expliquent qu'il peut s'agir également d'un abattage précoce motivé par une demande plus importante, ou pour limiter les pertes suite à l'apparition d'une pathologie dans l'élevage, dans ce cas, les résidus découlent d'une prévention ou d'un traitement avant et /ou durant la maladie.

En effet **Tobi en 2004**, et selon son investigation sur la présence des résidus d'antibiotiques dans la viande de volaille, indique que lorsque les poulets sont abattus avant 45 jours il y a plus de risques de trouver des résidus dans leurs viandes (15,39%) que lorsqu'ils sont abattus à partir de 45 jours (13,80%). Cette observation permet de spéculer sur l'importance du respect de l'âge à l'abattage des produits pour profiter au maximum de l'élimination des médicaments administrés.

Les résultats positifs obtenus à partir de 45 jours peuvent s'expliquer par le non respect des posologies qui seraient trop élevées, retardant ainsi l'élimination des substances médicamenteuses.

Ainsi dans ce contexte, le même auteur souligne que 54,17 % des élevages ne sont pas suivis par les vétérinaires; 15,38% ne respectent pas les délais d'attente; 25% des bâtiments sont en mauvais état de propreté, 16,67% des élevages abattent les sujets avant 45 jours d'âge et 54,17% font de l'automédication.

Les études de **Biagui et al en 2002**, dans la zone de Dakar ont montré aussi un pourcentage de non-respect des délais d'attentes dans les exploitations avicoles est de l'ordre de 29,27%.

Donkor et al (2011), ont observé que 51% des élevages visités ne respectent pas les délais d'attente, le même auteur a montré que l'automédication est l'une des causes principales déterminante de la présence des résidus dans les DAOA.

La même observation a été rapportée par **Ouattara et al (2013)**, selon un sondage réalisé en Côte d'Ivoire sur l'utilisation des antibiotiques dans les élevages semi-industrielles, de volailles, où 73% d'entre eux ne consultent pas un vétérinaire et ont souvent recours à l'automédication.

A son tour **Kebir** en **2012**, indique aussi que le niveau élevé de contamination des viandes blanche, confirme l'usage anarchique et sans respect des délais d'attente des substances antibactériens en aviculture. Il a noté 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.

Ainsi, parmi les raisons qui peuvent nous permettre d'expliquer ces constats, l'hypothèse de l'ajout des ATBs comme facteurs de croissance, d'une manière officieuse, qui reste fortement suspectée, malgré l'interdiction de cette pratique, ceci est conforté par **Devie et al (2006)**, qui a rapporté que 68% des aliments de poulets sont aussi supplémentés.

En effet les taux de contamination de la viande blanche diffèrent selon les études et varient d'un pays à l'autre :

En Algérie, selon **Mansouri (2007)**, l'analyse des échantillons a montré que 65,7 % étaient positifs aux résidus, en outre **Hamdi, (2008)**, a enregistré un taux de 50% de positivité, tandis que **Kebir (2012)**, a rapporté une contamination de 18 % de l'ensemble des prélèvements de produits aviaires avec un taux de 30% pour le muscle, pour **Hakem et al (2013)**, la positivité des échantillons atteignait un taux de 86,20%, **Ramdane Said (2015)**, a rapporté une contamination de 62,5%, **Gassem et Chiha en 2015**, ont trouvé que la l'atteinte des viandes blanches accuse un taux de 46,66%, et que le plus fort taux de positivité est celui des aminosides 13,33%, en 2016 à l'ouest algérien, **Benghalem et Hadj Abdelkader** ont révélé la présence de résidus dans 64% des viandes blanches et elles ont noté que les aminosides et les β -lactamines/macrolides sont les plus dominants.

Ainsi des études réalisées par **Benmohand et Benouaddah (2008)**, ont montré que la majorité des résidus d'antibiotiques identifiés par L'HPLC dépassent nettement les limites maximales de résidus (LMR).

Cette situation est similaire à celle rapportée par d'autre pays, où plusieurs études se sont penchées sur les résidus d'antimicrobiens affectant la sécurité sanitaire des viandes, à l'aide de méthodes qui diffèrent d'une investigation à une autre.

Au Maroc **Kribel (1998)**, a mis en évidence la présence des résidus de nitrofuranes dans 92% des échantillons d'œufs et de chair, **Tassist et al (2012)**, ont enregistré que 29% des

échantillons de viande blanche était contaminé et que les taux des résidus ont dépassé les limites autorisées.

Au Sénégal des études menées par **Châtaigner et Stevens (2003)**, **Bada-Alamebidji et al (2004)** et **Tobi (2004)**, ont rapporté des taux de positivité de 3%, 10%, 20% respectivement.

Au Nigeria, des taux de 33,1% de contamination ont été signalés par **Kabir et al** en 2004, et de 60% par **Ekene et al** en 2013.

Riana (2006), au Madagascar a constaté que 36,72% des échantillons analysés contenaient des résidus, où figurent les aminosides en premier (37,07%), **Abiola et al (2005)**, ont révélé des traces de furaltadone (famille des nitrofuranes prohibés dans les élevages depuis 1994).

Au Tanzanie, **Nonga H.E et al (2009)**, ajoutent que suite à un sondage, 70% des élevages avicoles enquêtés sont contaminés et cela est dû à l'utilisation irrationnelle des antibiotiques.

En Thaïlande **Saitanu et al (1993)**, ont trouvé que la contamination des viandes blanches atteignait un taux de 9, 56 %.

AL-Ghamdi et al (2000), en recherchant des résidus de tétracyclines dans les produits aviaires dans la province orientale en Arabie Saoudite avaient dévoilé leurs présence dans 69,7% des échantillons analysés.

En Irak, **Shareef et al (2009)**, ont rapporté la positivité de 39 échantillons sur un total de 75 dépisté soit un pourcentage de 52%.

Au Pakistan en 2007, **Shahid et al**, ont obtenus un taux de 20,6% de non-conformité et **Mehtabuddin. en 2012**, a montré que la viande blanche s'avère positive aux sulfamides en un taux de 43%, et les dépassements de la LMR étaient enregistrés pour 23% d'entre eux.

En Suisse, l'office fédéral de la santé publique de Berne a détecté en 2002 des résidus de nitrofuranes dans la viande de volaille provenant des plus grands exportateurs de poulet dans le monde (Brésil, Chine et Thaïlande).

Dans le même pays, une étude réalisée en 2003 (**SISQA,2003**), portant sur un effectif total de 55 échantillons de viande de volaille provenant de différentes régions du tiers monde, a révélé que 20 échantillons sont positifs à la présence de résidus ; soit un taux de 36%.

En 2002, un plan de surveillance des résidus dans la viande au Royaume –Uni a révélé un taux de positivité de 4% (**MAVIS, 2003**).

En 1999, une étude multicentrique réalisée par l'Office Alimentaire et Vétérinaire à travers les pays d'Europe, et citée dans le rapport annuel de la commission européenne indique que les résultats d'analyse des viandes de toutes espèces confondues étaient les suivants :

Résultat maximum : 4,9 % au Luxembourg

Résultat minimum : 0,03 % au Danemark.

Ces taux de contamination, variables selon les études, sont étroitement corrélés avec la mauvaise utilisation des ATBs au sein des élevages avicoles.

SYNTHESE GENERALE:

Notre étude a montré, la présence des résidus d'antibiotiques au niveau des viandes rouges (congelées et fraîches) et les viandes blanches, avec des pourcentages de 60,24% et 76,16% respectivement, ce qui est dû probablement aux soins thérapeutiques apportés aux animaux sans respect d'un délai d'attente. Le délai d'attente est défini comme le délai à observer entre la dernière administration d'un médicament et la commercialisation des denrées produites par l'animal traité où la teneur des résidus de médicaments dans ces denrées sera conforme à la LMR, il suppose donc un enregistrement de la prescription du médicament, un suivi de son utilisation et un arrêt des traitements avant l'abattage (**Abiola et al, 2005**).

Le respect du délai d'attente est l'une des conditions à remplir, pour éviter la présence des résidus dans les DAOA, mais il ne suffit pas à lui seule, sans doute, il faut tenir compte des autres aspects de la médication tels que les associations médicamenteuses, et/ou le respect des posologies ainsi que la durée des traitements. Car, s'ils ne sont pas bien appliqués, ils peuvent modifier la cinétique des médicaments (**Châtaigner et Stevens, 2003 ; Tobi, 2004**).

La contamination polyvalente de nos échantillons analysés qui comporte les différentes familles des antibiotiques détectées, démontre une diversité d'usage en termes de molécules et le recours à des associations d'antibiotiques.

En pratique courante, de nombreux éleveurs traitent eux mêmes leurs animaux même si les types de molécules utilisées sont les mêmes que celles des vétérinaires. Les notions sur les conditions et les quantités à administrer ou les délais d'attente sont absentes, ajoutant, à cela que certaines pratiques consistent à administrer aux ruminants des médicaments destinés à une autre espèce (volailles par exemples) (**Châtaigner et Stevens, 2003**), ou à administrer aux animaux des ATBs non approuvés pour eux pendant les périodes de production, (**Zinedine et al, 2007**), ou à ne pas respecter la durée du traitement et même à le changer sans prescription (**Ramdane Said, 2015**).

Ce qui est en accord avec les constats de **Niyibizi (2012)**, qui affirment que le taux des éleveurs qui respectent la dose prescrite reste faible (19%).

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 (**Stoltz, 2008**).

Il est à noter aussi que, le respect des pratiques d'hygiène est fondamental dans la réussite de l'élevage moderne car il permet de réduire le microbisme ambiant, donc l'impact des maladies et le recours à l'emploi des anti-infectieux (**Cardinale et al, 2001**).

Ce qui conforte les observations de **Chauvin et al (2012)**, lors de leur étude menée au sein des petits élevages (lapin et poulet), visant l'utilisation des antibiotiques, où ils ont pu montrer que le respect des pratiques d'élevage et l'application des mesures de prophylaxie sanitaire sont essentiels pour réduire l'utilisation de ces médicaments.

Rappelons que cette denrée alimentaire objet de notre recherche, provient dans la majorité des cas d'exploitations qui se caractérisent par de mauvaises pratiques d'élevages, un non respect de l'antibiothérapie et des délais d'attente, et où les éleveurs ignorent apparemment l'importance de l'hygiène dans la bonne conduite de l'élevage; leur action laisserait imaginer qu'ils espèrent réduire le développement du microbisme ambiant par la seule utilisation des médicaments vétérinaires, ce qui favorise le risque de présence de résidus d'ATBs dans les denrées alimentaires issus de ces élevages.

En comparant nos résultats obtenus aux résultats d'études antérieures, on trouve qu'ils se rapprochent de ceux enregistrés par les études réalisées aux pays en voie de développement, en Afrique et en Asie, où le problème des résidus est encore méconnu.

Contrairement au contexte européen, la présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale a rarement fait l'objet d'une préoccupation sérieuse dans les pays en développement. Le taux de prévalence des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale est inférieur à 1 % en Europe, alors qu'il atteint 94 % dans certains pays d'Afrique (**Mensah et al, 2014**).

Shitandi et Sternesjo (2004) ; **Aning et al (2007)** ; **Fagbamila et al (2010)**, ont abouti à la même conclusion et ont rapporté que le taux de contamination des denrées alimentaires par les résidus d'ATBs varie d'un pays à l'autre et est supérieur pour les pays en

voie de développement, où l'assurance qualité est médiocre et où le délai d'attente n'est pas respecté.

Ces différences des niveaux de contamination s'expliquent essentiellement par des pratiques plus respectueuses des acteurs de la filière, induites par des réglementations et des contrôles plus serrés : à titre d'exemple, en France, les contrôles aux abattoirs sont réguliers ; toute carcasse dépistée positive est déclarée impropre à la consommation et envoyée à l'équarrissage (**Châtaigner et al, 2003**).

Ils rapportent, que cet écart significatif des prévalences de contamination pourrait être lié aux multiples plans de surveillance mis en œuvre par ces pays chaque année (directive 96/23/EC).

Cet avis est partagé aussi par **Mensah et al (2014)**, qui estiment que de telles dispositions légales et pratiques expliquent les bas pourcentages de contamination signalés en Europe par rapport à ceux notifiés en Afrique où on note une absence de programme d'assurance qualité devant contribuer à prévenir la présence des résidus d'antibiotiques dans les DAOA.

Stoltz (2008), ajoute que les autorités Européennes concluent à ce que le niveau d'exposition global de la population aux résidus d'antibiotiques est maîtrisé notamment par une réglementation arrivée aujourd'hui à maturité.

Toutefois, les médicaments utilisables en médecine vétérinaire, contenant ces antibiotiques autorisés, sont ceux ayant satisfait au processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Autorité compétente à l'échelle nationale. Ainsi, après l'évaluation des données scientifiques prouvant l'efficacité du produit et son innocuité pour la santé humaine et animale ainsi que pour l'environnement, l'Autorité compétente autorise son importation, sa distribution, et son utilisation (**Messomo , 2006**).

Ainsi, dans la plupart des pays africains, la disposition légale d'AMM est pratiquement identique. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché s'il n'a reçu au préalable une autorisation de l'Autorité en charge. Toutefois, la mise en œuvre présente d'énormes lacunes car l'évaluation technique d'une demande d'AMM se limite à une procédure uniquement administrative. En effet, ces pays ne disposent pas d'outils scientifiques de contrôle pour s'assurer de la validité des données fournies par le demandeur. (**Messomo , 2006**).

La proportion des échantillons non conformes était élevée au moment de notre investigation, ce qui pourrait s'expliquer en partie par le fait que nos prélèvements, ont été effectués sur une période relativement longue tout en prenant en compte les périodes de forte production où les éleveurs font appel aux différents intrants vétérinaires pour satisfaire la demande croissante du consommateur et mettre à sa disposition les différents types de viande, dans des délais plus courts .

En plus du fait que la taille de l'échantillon est un facteur influant des résultats, ça nous permet de dire que dans notre étude le nombre d'échantillons analysés pourrait aussi avoir influencé nos constats. En effet, dans notre cas et compte tenu de nos moyens limités, seulement 125 échantillons ont été analysés.

Sans remettre en cause la méthode des quatre boîtes, qui est une méthode facile à mettre en œuvre, avec des réactifs peu coûteux, mais sa sensibilité accrue conduit à une éventualité de faux positifs. Ce qui pourrait autrement expliquer cette augmentation. La méthode employée exige en plus que les prélèvements soient peu contaminés. Hors il est difficile de garantir l'absence des micro-organismes contaminants dans les viandes.

Vu que les antibiotiques ont des structures trop différentes pour être analysés par une seule méthode, Il serait idéal, d'envisager une combinaison avec d'autres méthodes.

Selon **Diop (2003)**, une étude complète des résidus nécessite plusieurs étapes avec des moyens assez lourds :

- Le dépistage qui fait appel à des méthodes microbiologiques : c'est le cas de la méthode des quatre plaques qu'on a choisi.
- L'identification et le dosage font appel à une analyse spécifique quantitative qui se fait par des méthodes immunologiques et polarographiques (ELISA, RIA) (**Biagui, 2002 ; Edder, 2002**).
- La confirmation fait appel à une analyse avec des méthodes chromatographiques (*Chromatographie liquide à haute performance et Chromatographie en phase gazeuse*).

Notre étude s'étant arrêtée au dépistage, nos résultats ne représentent donc pas le taux réel de contamination. Néanmoins, ils représentent le taux maximum que celle-ci pourrait avoir s'il n'y a pas de faux positifs dans le lot. La méthode des quatre boîtes, étant considérée comme qualitative et de tamisage. Ces résultats auraient pu être modifiés par un

recours à des méthodes quantitatives plus spécifiques, électrophorétiques, chromatographiques etc. (Mitchell et *al*, 1998).

L'interprétation des résultats fait ressortir que les molécules détectées durant notre étude par la méthode de référence sont : Celles des β -lactamines et macrolides pour la viande rouge congelée avec un taux de 45%, et celle des aminosides pour la viande rouge fraîche et la viande blanche avec des pourcentages de 27.84% et 57.56% respectivement.

Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par certains auteurs (Riana, 2006 ; Gassem et Chiha, 2015 ; Benghalem et Hadj A, 2016) pour les aminosides et (Châtaigner et *al*, 2003 ; TOBI, 2004) qui ont constaté la prédominance du groupe des macrolides et β -lactamines, mais ils ne concordent pas avec ceux de (Benmohand et Benouadah, 2008 ; Tassist et *al*, 2012 ; Ramdane Said, 2015) où la combinaison bêta lactames-tétracyclines a été majoritairement révélée comme résidu.

Ceci démontre l'utilisation abusive de diverses molécules d'antibiotiques, qui sont administrées par voie oral (aliment ou/et eau de boisson : les tétracyclines, les macrolides), ou par voie parentérale (les aminosides et les β -lactamines) (Kabir et *al*, 2004).

En conclusion, ce travail a permis de révéler que les échantillons analysés issus des viandes commercialisées à la ville de Tiaret au moment de l'étude (juin 2016 jusqu'au octobre 2016), présentaient des résidus de divers antibiotiques. Ces résultats non représentatifs de la situation générale sont cependant alarmants et reflètent une utilisation sans contrôle et mal conduite des antibiotiques en élevage.

Cependant, cet usage dans un double objectif : en thérapeutique préventive et curative et comme additifs alimentaires ou promoteurs de croissance n'est pas resté sans conséquence, puisque ces résidus sont retrouvés dans la chaîne alimentaire.

Le corollaire de cette situation, c'est l'apparition d'un nombre important de souches bactériennes résistantes d'origine animale (Aggad et *al*, 2010) d'une part et d'autre part des réactions allergiques et des échecs de traitement aux ATBs chez l'homme comme consommateur.(Villate,2001 ; Mathlouthi et *al*, 2002). La concentration des résidus qui dépasse le niveau autorisé peut présenter une préoccupation toxicologique et causer des problèmes désastreux de santé humaine, qui peuvent comprendre des troubles gastro-intestinaux, un risque tératogène pour le fœtus, des réactions allergiques et le développement de pathogènes résistants pour les humains et les animaux (Espinasse, 1993 ; Klemm, 2000 ; Shahid et *al*, 2007).

Outre ces risques sanitaires, la présence des résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale est une entrave économique importante dans les échanges internationaux avec les nouvelles règles sanitaires et phytosanitaires de l'OMC (**OMC, 1995**)

Devant cet état de fait qui s'avère être un problème bien réel, causé essentiellement par l'utilisation anarchique et inadéquate des antibiotiques et le non respect catégorique des délais d'attente, il est urgent 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 et d'établir une communication vers les utilisateurs de ces substances à améliorer leur emploi en élevage .

Conclusion
et Recommandations

CONCLUSION

L'intensification de la production animale au cours de ces dernières décennies a été favorisée par l'emploi des médicaments vétérinaires, en particulier les antibiotiques qui ont permis de réduire d'une manière spectaculaire la morbidité et la mortalité dues aux nombreuses maladies infectieuses d'origine bactérienne c'est l'un des progrès majeurs de la médecine (**Moretain, 2005 ; Sander et al, 2011**), néanmoins, l'usage de ces molécules, s'il est justifié par ces avantages il doit s'effectuer de manière rationnelle, et raisonnable sinon il peut être une source de nombreux risques pour la santé publique.

C'est pour préserver donc , ce confort indéniable, que a apporté les antibiotiques , que les vétérinaires 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 , car c'est une arme à double tranchant qui pourrait se retourner contre nous .

Récemment plusieurs études évoquent la présence des résidus d'antibiotiques à des taux considérables dans les DAOA et ce au niveau national et international.

Nos résultats obtenus après avoir recherché les résidus de certaines familles d'ATBs dans les viandes ont révélés que 65.6% des échantillons sont contaminés ; ces résultats montrent également que ce sont les aminosides qui sont les plus couramment rencontrés. (40%).

Notre investigation a permet également de mettre en relief la présence des résidus dans les viandes rouges et les viandes blanches avec des taux de 60,24%, 76,16% respectivement.

En effet, le constat de ces résultats qui montrent clairement la contamination de cette denrée alimentaire nous permet de parler d'un problème réel de santé publique.

Donc, la présence des résidus d'antibiotiques dans les viandes est une réalité que notre étude vient de le mettre en évidence encore une nouvelle fois causée essentiellement

comme cela a été démontré par l'utilisation anarchique et abusive des antibiotiques en élevage.

Notre étude s'étant arrêtée au stade de dépistage qualitatif de ces résidus ne constitue en effet qu'une amorce d'un travail futur plus élaboré.

Toutefois, des études ultérieures prennent en compte un nombre plus important des échantillons et avec différentes matrices, et surtout associant aux méthodes de dépistage, les méthodes de confirmation en vue d'avoir une meilleure visibilité de la situation, s'avèrerait utile, elles permettent d'identifier et de quantifier clairement la nature et la dose du ou des résidus d'antibiotiques présents dans cette denrée alimentaire indispensable, de grande consommation et de première nécessité afin d'estimer les risques encourus par le consommateur.

En perspective, nous recommandons également une étude à plus grande échelle pour une meilleure prise en compte de la situation générale de la prévalence des résidus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées, sur tout le territoire national.

RECOMMANDATIONS :

La présente étude a permis de mettre en évidence la présence des résidus d'antibiotiques dans les différents types de viandes analysées.

Ces constats reflètent une mauvaise utilisation des antibiotiques en élevage de rente, qui a pour conséquences d'engendrer plusieurs risques aux consommateurs, au terme de notre étude et face à cette situation alarmante et préoccupante il nous a paru crucial de formuler un certain nombre de recommandations qui s'adressent aux pouvoirs publics, responsables de la santé publique, aux vétérinaire prescripteurs de médicaments, aux éleveurs qui livrent sur le marché, leurs productions, et en fin aux consommateurs destinataires de ces denrées alimentaires :

➤ *Aux pouvoirs publics :*

- 1- Elaborer des normes en matière de résidus afin de réglementer la qualité et la sécurité sanitaire des DAOA.
- 2- Mettre en place un programme national permanent de contrôle de résidus dans les DAOA.
- 3- Sensibiliser la population sur ce danger par l'organisation des séminaires.

➤ *Aux vétérinaires praticiens :*

Les vétérinaires sont appelés à ne proscrire des antibiotiques que lorsque cela s'avère nécessaire et uniquement pour des animaux placés sous leur garde (**Anthony et al, 2001**), le diagnostic s'il est correctement posé, il offre beaucoup de chance pour que le traitement soit efficace et réduit les risques de sélection de bactéries résistantes.

Le choix et la prescription de tout traitement antibiotique est une démarche intellectuelle qui doit être le résultat d'un raisonnement correct. Il convient de souligner que tout traitement antibiotique doit être réfléchi et justifié (**Duval et Soussy, 1990**).

Le vétérinaire, a un rôle primordial lors de la prescription des 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 Sander, 2002**).

Les vétérinaires doivent donc :

1- Eviter les consultations à distance, car elle favorise l'automédication et pouvait entraîner un mésusage des médicaments avec par exemple un non-respect des temps d'attente ou de la posologie par les éleveurs

2- Ne pas tenir officine ouverte et la délivrance des médicaments ne se fait qu'après rédaction d'une ordonnance.

3- Respect des règles d'archivage des duplicata d'ordonnance.

➤ ***Aux éleveurs :***

Certains éleveurs réalisent eux même des traitements antibiotiques notamment en première intention sans visite du vétérinaire, ces dérives sont une source majeure de présence de résidus dans les DAOA.

➤ ***Les éleveurs doivent :***

1. Etre sensibilisés sur les dangers que présentent les résidus d'antibiotiques afin d'être amenés à ne plus les utiliser abusivement et à en laisser la responsabilité aux vétérinaires ils doivent être aidé surtout à comprendre la notion du délai d'attente.

2. Proscrire l'automédication et recourir aux services du vétérinaire et respecter les délais d'attente fixés par lui.

3- Améliorer les pratiques d'élevage afin de diminuer l'usage des antibiotiques et ce par :

- L'amélioration de l'état sanitaire des animaux,

- 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 des mesures de prophylaxie médicale (respecter les plans de vaccination)

D'après **Laurentie et Sander (2002)**, 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.

➤ *Aux consommateurs doivent :*

1. Être informés, exiger des contrôles de qualité et des fiches de traçabilité des aliments et refuser toute pratique suspecte.
2. Savoir ce qu'ils mangent car c'est fondamental.

*Références
bibliographiques*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abdul Samad Mangs, Muhammad Khaskheli, Aijaz Hussain Soomro & Muhammad Ghiasuddin Shah,(2014).** Antibiotics residues detection in raw beef meat sold for human consumption in SINDH, PAKISTAN, *Impact Journals*, Vol. 2, 15-20.
2. **Abiola F.A., Diop M.M., Teko-Agbo A., Delepine B., Biaou F.C., Roudaut B. et Gaudin V (2005).** Résidus d'antibactériens dans le foie et le gésier de poulets de chair dans les régions de Dakar et de Thiès, *Revue Méd.Vét.*, 156 : 5, 264-268.
3. **AFNOR, (2011).** Rapport de synthèse de l'étude de validation du Premi® Test (r-biopharm): test de détection des résidus d'antibiotiques dans le muscle, p 5.
4. **AFSSA, (2006).** Usage vétérinaire des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine, *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*, 214p.
5. **Aggad. H, Ahmed Ammar. Y, Hammoudi. A, et Kihal. M (2010).** Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* Isolated from Chickens with Colibacillosis . *Global, Veterinaria* 4 (3): 303-306
6. **Ait Mouhoub. Z (2012).** L'éminence grise de l'importation de viande Publié dans El Watan quotidien ; Algérie. <http://www.elwatan.com>
7. **AL GHAMDI. MS, MUSTAFA. ZH, EL MORSY. F, AL FAKY. A, HAIDER. I, ESSA. I (2000).** Residues of tetracycline compounds in poultry products in the eastern province of Saudi Arabia. *Public Health*, 114, 300-304.
8. **Andremont A. (2000).** « Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne : rôle du tube digestif ». *Méd Mal Infect*, 30, suppl 3 : 178-184.
9. **Andrewes. J.M (2001) .**The development of the BSAC standardized method of disc diffusion, *journal of Antimicrobial chemotherapy* , doi, (10) ,p 1093
10. **Aning K.G, Donkor E.S, Omore A, Nurah G.K, Osafo E.L.K. et Staal S (2007).** Risk of exposure to marketed milk with antimicrobial drug residues in Ghana. *Open Food Sci. J.*, 1, 1–5
11. **Anoh. V, Benhenni. T, Moulay. S (2015).** Recherche des β -lactamines , Aminosides , Tétracyclines , Macrolides et Sulfamides au niveau des viandes congelées d'importation et abats , Mémoire de Master , spécialité sciences de la nature et de la vie , université Ibn Khaldoun , p60
12. **Anthony. F, Acar. J, Franklin. A, Gupta. R, Nicholls. T, Tamura .Y, Thompson. S,Threlfall .E.J, Vose. D, van Vuuren. M et White D.G (2001).** Antimicrobial resistance : responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine - *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2001, 20 (3), 829-839.
13. **Atck M.A, SHOHREH .B (2006).** Detection of antibiotic residues in chicken meat using TLC. *International Journal of Poultry Sciences.* 5(7): 611-612
14. **Babapour,A , Azami.L and Fartashmehr. J (2012).** Overview of antibiotic residues in beef and mutton in ardebil, North West of Iran. *World Applied Science Journal.* 19 (10), 1417-1422.
15. **Bacq-Calberg. C, Coyette. J, Hoet. P, Nguyen-Distèche. M, (1995).** Microbiologie. 1ère édition, De Boeck et Larcier Université Bruxelles, Belgique, pp 332-343
16. **Bada-Alamedji. R, Cardinal. E, Biagui. C, Akakpo. A.J (2004).** Recherche de résidus de substances à activité antibactérienne dans la chair de poulet consommés dans la région de Dakar (Sénégal).*Bull. Acad. Vét. France.* 157 (2), pp 67-70.
17. **Belhadj. M-T (2008).** Contribution a l'étude de la qualité bactériologique des viandes blanches commercialisées dans la Wilaya de Bordj Bou Areridj. Mémoire de magistère, école nationale vétérinaire El Harrach, Alger, p7
18. **Ben Azzeddine. C (2009).** Mise au point d'une méthode analytique de détermination des résidus des sulfamides dans les oeufs. Rapport de stage. Faculté des Sciences de Tunis. [en ligne] accès internet : <http://www.iaea.org>
19. **Benghalem.I et Hadj Abdelkader .H (2016).** Contribution à la Détection des Résidus d'Antibiotiques Dans la Viande de Poulet de Chair Au Nord Ouest de l'Algérie, Mémoire de Master en gestion de la qualité dans les industries agroalimentaires, Université de Tlemcen, p 74
20. **Benmohand. C et Benouaddah. A (2008).** Contribution à la recherche des résidus d'antibiotiques dans le muscle de bréchet du poulet de chair. Communication au 6èmes journées des Sciences Vétérinaires. ENV. 19 – 20 Avril 2008.
21. **Berche .P,Gaillard .J.L , Simonet .M (1991) .** Bactériologie, les bactéries des infections humaines, 3^{ème} édition, Paris : Ed Flammarion.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

22. **Berche. P, Louis .G.J,Simonet. M (1991)** . Bactériologie, les bactéries des infections humaines ; édition. Flammarion ; médecine Paris p 594,567
23. **Bergogne-Berezin. E et Brogard J.M (1999)** .Bases biologiques de l'antibiothérapie, Ed. Masson, Paris, pp 158-162.
24. **Bernard. A (2003)**. Nitrofurans residues in Belovo egg products : evaluation of the health risks for the consumer *Rapport d'expert, Université Catholique de Louvain (Belgique)*, 3p
25. **Bezoen. A, Van Haren . W, Hanekamp .J-C (1999)**. Human Health and Antibiotic Growth Promoters (AGPs): Reassessing the Risk. Heidelberg Appeal Nederland studies.<http://www.stichting-han.nl>.
26. **Biagui. C (2002)**. Utilisation des médicaments vétérinaires en élevages avicoles dans la région de Dakar ; qualité de la viande à travers la recherche de résidus de substances à activité antimicrobienne (antibiotiques). Dakar : Thèse : Méd. Vét., (8).
27. **Billon. J et Tao S.H (1980)**. Recherche des antibiotiques et des résidus de substances à activités antimicrobienne dans les aliments. RTVA, 164: 9-17.
28. **Billon. J (1981)**. Recherche, identification et dosage des résidus d'antibiotiques dans le lait. Recl Med. Vet, 157,169-174
29. **Boccard.R, Valin.C (1984)**. La rigidité cadavérique (ou *Rigor mortis*). Les viandes-Informations Techniques des Services Vétérinaires. 107-115.
30. **Bogaerts. R, Wolf. F (1980)**. A standardized method for detection of residues of antibacterial substances in fresh meat. *Fleischwirtschaft*, 60 : 672-673.
31. **Bonfoh. B, Dems .S, Keita. O, Delorenzi. S, Traore. H, Simbe. C.F, Alfarouk. O.I, Farah. Z, Nicolet. J, Zinsstag. J (2003)**. Assessment of antibiotic residues by microbial tests in fresh cow milk sold in Bamako (Mali). *Milchwissenschaft*, 58, 304-307.
32. **Bories. G, Louisot. P(1998)**. Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale. Février 1998.
33. **Boukhalfa. L (2006)**. L'aviculture en Algérie, Journées sur la grippe aviaire, Batna
34. **Boulahbal. F (1993)**. Microbiologie clinique, édition office des publications universitaires, Alger .p173
35. **Boulahbal.F, Belouni.R,Segheir.M, Benslimani.A, Ramdani.N (2010)**.Manuel de microbiologie, Ed :office des publication universitaire, Alger p 277
36. **Boulouis. H.-J (1990)**. Vieillesse du système immunitaire : conséquences chez les carnivores *Le Point Vétérinaire*, 22 (geriatrie):235-241
37. **Bourin. M, Jolliet. P (1999)**. La résorption des médicaments : cas particulier de la voie orale. In : Pharmacologie générale et pratique. 3^{ème} édition. Paris : Ellipses/Edition Marketing. 142p.
38. **Bourin. M, Lievre . M, Allain. H (1993)**. Cours de pharmacologie, 3^{ème} édition, chapitre médicaments anti-infectieux, page 291-307.
39. **Brouillet.P (2002)**. Résidus de médicaments dans le lait et tests de détection. Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires. 15 : p171.
40. **Brudere. C(1992)**. La thérapeutique aviaire, Manuel de pathologie aviaire, édition : Jeanne Brugere-Picoux et Amer Silim,pp 365-367.
41. **Brundtland. G. H (2000)**. World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000. A Message From the Director-General, World Health Organization, Source : <http://www.who.int/infectious-disease-report>
42. **Burgat-Sacaze. V (1981)**. Risque d'accidents allergiques dus aux résidus, Rec.Méd.vet.,157 (2) :187-190.
43. **Buxeraud. J et Gaudy. C (2005)** . Antibiotique : pharmacologie et thérapeutique .Ed , Elsevier SAS.
44. **Cahiers sécurité des aliments (2008)**. Résidus et contaminants chimiques des viandes, les connaître et les maîtriser, Centre d'information des viandes, Paris.
45. **Cardinale. E, Dieng. C, Pene. G, Wade. I, Diallo. A, Tall. F, Kane. P, Konte. M (2001)**. Les Pratiques Hygiéniques des Aviculteurs Sénégalais: impact sur la Productivité. *Journées de la Recherche Avicole*, Nantes, 27-29 mars : 333-336.
46. **C.E.E (1990)**. Règlement (CEE) No 2377/90 DU CONSEIL du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

47. **Cerniglia. C.E, Kotarski. S (2005)** Approches 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.
48. **Chaslus-Dancla. E (2003)**. Les antibiotiques en élevage : état des lieux et problèmes posés. INRA. <http://www.tours.inra.fr/urbase/internet/equipes/abr.htm>.
49. **Châtaigner. B et Stevens. A (2003)**. Investigation sur la présence des résidus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées à Dakar .projet PACEPA .Ministère de l'élevage-service de coopération et d'action culturelle. Institut Pasteur .66p.
50. **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.
51. **Chatellet. M-C (2007)**. Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin : enquête en Anjou, page 9-90. Thèse de docteur vétérinaire, École nationale vétérinaire d'Alfort.
52. **Chauvin. C, Le Bouquin. S, Sanders. P (2012)**. «Usage des antibiotiques en filière porcine, avicole et cunicole en France, résultats d'enquêtes». Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation no 53/Spécial Antibiotiques et Antibiorésistances
53. **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*, 155, p277-282.
54. **Chee-Sanford. JC, Mackie. RI, Koike. S, Krapa.C 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.
55. **Chéret.R (2005)**. effet des hautes pressions sur les indicateurs de maturation de la viande et d'altération du muscle de poisson .Thèse de doctorat école doctorale mécanique , thermique et génie civil de Nantes : N°édition 0367-192, pp34-41 .
56. **Choma. MI (2003)**. TLC separation of flouroquinolones there are near link and correlations between them. *J. Liquid Chromato.and related Technologies*. 26: 2673-2685.
57. **Chopra .I, Robert .M (2001)** . Tétracycline, Antibiotics : Mode d'action, Application, Molecular biology , and Epidemiology of Bacterial Resistance , Microbiol , Mol , Biol, Rev 65(2) Pp232-260.
58. **Clark, R.C (2008)**. Investigation of the potential use, pharmacokinetics and safety of Tilimicosin Horses. Thèse de Doctorat, Département des Sciences Biomédicale et Vétérinaire : Université de Saskatchewan Saskatoon. 253p.
59. **Clinquart. A, Fabry. J, Casteels. M (1999)**. La viande. Chapitre la viande et les produits de viande dans notre alimentation, page 141-161.
60. **Codex Alimentarius (2010)**. Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires. Commission du Codex Alimentarius. Manuel de Procédure. Dix-neuvième édition. Rome. [en ligne] accès internet : <http://www.fao.org>
61. **Cohen. Y(1997)**. Abrégé pharmacologie 4eme édition Masson, Paris p466.
62. **Coibon.L, (2008)**. Acquisition des qualités organoleptiques de la viande bovine : adaptation à la demande du consommateur. Thèse de doctorat vétérinaire, Université de Toulouse. Thèse: 03-Tou 3- 4018.
63. **Colatrella . M-O, (2000)**. Maladies des bovins, 3eme édition. Chapitre VIII les médicaments, page46.
64. **Combs.T, Ashraf-Khorassani.M, Taylor.L, (1999)**. HPLC/atmospheric pressure chemical ionization - mass spectroscopy of eight regulated sulfonamides. *J. Pharm. Biomed. Anal.*19 (3-4): p301-308.
65. **Corpet. D.E, Bruger. H.B (1995)**. Résidus des antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme. *Rev. Méd.Vét.*, 1995, 146, 72-82.
66. **Courvalin. P, Philippon. A (1989)**. Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antibactériens. Pp : 332-355, Bactériologie médicale, édition : Leminor Léon et Véron Michel.
67. **Courvalin .P, Trieu-cuot. P (1989)**. Plasmides et transposons de résistance aux antibiotiques. Pp : 316-326, Bactériologie médicale, édition : Leminor Léon et Véron Michel.
68. **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.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

69. **De. Zutter L, Koenen, Dierick .K, Van Hoof. J (1985)** Detection of antimicrobial residues in slaughtered animals, II. Sensitivity of some detection methods to different antibiotics. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr*, 54,445-454.
70. **Dehaumont. P, Moulin. G (2005)**. Evolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquences sur leur disponibilité, *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 2005, 158, n°2, 125-136.
71. **Delarras, C (2007)**. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire. Ed Tec et Doc, Lavoisier. Paris, Ppp 96-230.
72. **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, p191-196.
73. **Demoly .P, Bousquet. J, Godard. P, Michel. F.B(2000)**. Actualité des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments antirétroviraux *Bull. Acad. Nationale Méd.*, 184, (4), p761-774.
74. **Devie. P, Le goaziou. A, Divol. A, Olivon. M, Gilbert G, Petit. J et Laurent. S (2006)**. Les antibiotiques dans l'alimentation animale, 1-30.
75. **Dewdney. J.M, Maes. L, Raynaud. J.P, Blanc. F, Scheid. J.P, Jackson. T, Lens. S, Verschuern. C (1991)**. Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential. *Food and Chemical Toxicology*.29 (7), pp 477-483.
76. **Diop M. M (2003)**. Etude des résidus de médicaments vétérinaires dans les produits aviaires de la zone des Niayes (Sénégal). Dakar : Thèse : Méd. Vét., (17).
77. **Dipeolu.M.A et Alonge.D.O (2002)**. Residues of streptomycin antibiotic in meat sold for human consumption in some states of Nigeria. *Arch. Zootec*. 51, 477-480.
78. **Donkor. E S, Newman. M J, Tay. S C K, Dayie. N. TKD, Bannerman. E, Olu Taiwo. M (2011)**. Investigation into the risk of exposure to antibiotic residues contaminating meat and egg in Ghana. *Food Control*, 22, 869-873.
79. **Doucet. R (1983)**. Intérêts et limites de l'antibiothérapie en élevage industrie, *Rev .MédVét.*, 159 (6) :575-580.
80. **Drouin. P (2000)**. Les principes de l'hygiène en productions avicoles. Page : 10-14, Edition : Sciences et technologies avicoles. Hors série – Septembre 2000.
81. **Dumont. B.L. et Valin. C (1982)**. Basse biochimique de l'hétérogénéité du tissu musculaire et des viandes In *Hygiène et technologie de la viande fraîche*, Edition du CNRS. p77
82. **Duval. J, Soussy. C-J (1990)**. Antibiothérapie (4^{ème} édition), page 3-58.
83. **Dziedzic.C. E (1988)**. Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques. *Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon*, n°99, 192p.
84. **Edder. P (2002)**. Analyse des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale, www.geneve.ch/consommation/docs
85. **Eeckhoutte. M (1978)**. Antibiotiques et alimentation humaine. *Rev. Méd. Vét.*, 129 (5): 717-740.
86. **Egron. L, Dellac. B (2000)**. Usage raisonné des antibiotiques en thérapeutique vétérinaire. *Bull. Acad. Vet de France*, 153 (3): 35-45.
87. **Ekene. V. E, Oboegbulem. S. I, Nwanta. J. A (2014)**. Rapid detection of antimicrobial residues in poultry: A consequence of non-prudent use of antimicrobials, *Health* Vol.6, No.2, 149-152.
88. **Eloit. M (2004)**. *Plan de contrôle des résidus d'antibiotiques dans les viandes d'animaux de boucherie, de volailles, de gibiers, de lapins et de poissons d'élevage*, pp2.
89. **Enriquez. B (2008)**. La pharmacovigilance vétérinaire : objectifs, missions, mise en œuvre et résultats *Bull. Acad. Vét. France*, 161, (1), pp35-40
90. **Espinasse .J (1993)**. Responsible use of antimicrobials in veterinary medicine : perspectives in France. *Vet. Microbiol.*, 35, 289 -302.
91. **Fabre.M, Mircovich.C, Geijp.E, Moretain.P, Beneteau.E, Martineau.G (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 :p21-25.
92. **Fagbamila. I, Kabir. J, Abdu. P, Omeiza. G, Ankeli. P, Ngulukun. S, Muhammad. M et Umoh. J (2010)**. Antimicrobial screening of commercial eggs and determination of tetracycline residue using two microbiological methods. *Int. J. Poult. Sci.*, 9 (10), 959-962.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

93. **FAO/OMS (1996)**. Résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Rome, 3; 89p.
94. **Feliachi . K (2003)**. Rapport National sur les Ressources Génétiques Animales: Algérie. Commission nationale AnGR, page18-19.
95. **Ferguson. J.P, Baxter. G.A, McEvoy. J.D, Stead .S, Rawlings. E, Sharman .M (2002)**. Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical biosensor. *The analyst*. (127), pp 951-956.
96. **Fiscus-Mougel. F (1993)**. Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande Thèse de Doctorat : Pharmacie. Lyon : Université Claud Bernard. (53), 84 p.
97. **Fontaine. M, Cadore. J (1995)**. Vade mecum du vétérinaire. 16^{ème} édition. Paris : Vigot. 1672 p.
98. **Fontaine. M (1992)**. Vade-mecum du vétérinaire, formulaire vétérinaire de pharmacologie, de thérapeutique et d'hygiène, Lyon, 15^{ème} éd, Volume 1 pp 106-275
99. **Form. G (2003)**. Les résidus inhibiteurs dans le lait ; Evolution des méthodes de détection-Facteurs de risques en région Rhône-Alpes, Thèse Médecine Vétérinaire, France
100. **Galtier . P ,Charpentreau .J (1979)**. ,Pharmacokinetics of ampicillin in pigs J, *vet Pharmacol , Therap ,* (2) pp 173-180 .
101. **Gassem.M ,Chiha .A (2015)**. recherche des résidus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées Thèse de master Université Ibn Khaldoun Tiaret, p50.
102. **Gatermann. J.M, Silke. S (2007)**. Quantitation of genetically modified maize two reference systems gives evidence of limitations in use of the conversion factor *Methods Europe 2004, Noordwijk-aan-Zee (The Netherlands)*, pp 89-90.
103. **Gaudin. P (1999)**. Origines et conséquences des substances dites inhibitrices dans la filière lait : étude au niveau d'un groupe laitier. Thèse doctorat vétérinaire, école vétérinaire de Nantes, année 1999, p. 26.
104. **Gaudin. V, Fabre. J-M, Rault . A (2006)**. Validation AFNOR des méthodes alternatives d'analyse – Application à la détection des résidus d'antibiotiques et autres molécules à effet antibactérien dans les produits agroalimentaires, pp 5-9. Rapport d'étude préliminaire pour la validation AFNOR du Premi Test®.
105. **Gauthier. E(2006)**. Les antibiotiques: l'envers du miracle, pp 1-3. <http://agora.qc.ca>
106. **Gogny. M, Puyt. J.D, Pellerin. J.L(1999)**. Classification des principes actifs. L'arsenal thérapeutique vétérinaire. *In : Editions du Point Vétérinaire (Ed) : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de Santé Animale: diagnostic, diététique, hygiène, petit matériel. Maisons Alfort, France, pp 161-192.*
107. **Graumann.P.L, Marahiel.M.A (2007)**. Cold shock response in *Bacillus subtilis* *J Mol microbial biotechnol*, Vol1 : pp 203-229.
108. **Guillemot. D (2006)**. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine, page 10-214. (AFSSA Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).
109. **Guiraud J.P (1998)**, *Microbiologie Alimentaire*, édition Dunond, Paris, p 652
110. **Hakem (ex AKAM). A, Y. Titouche, K. Houali, B.Yabrir, O. Malki, N. Chenouf, S.Yahiaoui, M. Labiad, H. Ghenim, S. Kechih-Bounar, F. ChirilĂ, A. Lapusan et N.I. FIŢ (2013)**. Screening of Antibiotics Residues in Poultry Meat by Microbiological Methods, *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine*, 70(1),pp 77-82.
111. **Hamdi .T. M (2008)**. Recherche des substances antimicrobiennes dans les viandes. Communication au 6^{èmes} journées des Sciences Vétérinaires. ENV. 19 – 20 Avril 2008.
112. **Harkati.A (2007)**. Etude des paramètres biologiques intervenant dans l'attendrissage naturel de la viande ovine et leurs relations au facteur type de muscle. Mémoire de magister en sciences alimentaires, université Montouri Constantine, p 100.
113. **Haughey. S.A, Baxter. C.A (2006)**. Biosensor screening for veterinary drug residues in food stuffs. *Journal of AOAC International*, 89, (3), 862-867.
114. **Hellal. Z (2011)**. Contribution à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydantes de certaines huiles essentielles extraites des Citrus, Application sur la sardine (*sardina pilchardus*), Université de Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou.

115. **Huet.C, Charlier.C, Tittlemier.A, Singh.G, Benrejeb.S, Delahaut.P (2006).** Simultaneous determination of (fluoroquinolone antibiotics in kidney, marine products, eggs, and muscle by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 54 (8) : p2822-2827.
116. **Ibrahim. D. J. T(2010).** Survey on Private Veterinary Pharmacies and Clinics in North Sudan, Thesis of Master degree (M. V. Sc.) in Preventive Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Khartoum.
117. **Ibrahim.A.I, Junaidu.A.U et Garba.M.K (2010).** Multiple antibiotic residues in meat from slaughtered cattle in Nigeria. *International Journal of Veterinary Medicine*, 8 (1), 1-7.
118. **Jacquemin. F (2006).** Viandes : Après les hormones, les antibiotiques. <http://pagesperso-orange.fr>
119. **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), p26-31.
120. **Jolliet .P, Fontaine .M, Chmbraud. E (2000).** Pharmacologie, Ed. Masson, Paris, p 57.
121. **Kabir. J, Umoh. J. U, Umoh V. J (2002).** Characterisation and screening for antimicrobial substances of slaughtered cattle in Zaria, Nigeria. *Meat Science*, 61, 435-439.
122. **Kabir .J, Umoh. V. J, Audu Okoh. E, Umoh J U, Kwaga .J .K .P (2004).** Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State, Nigeria. *Food Control*, 15, 99-105.
123. **Kaci. A, Cheriet. F (2013).** Analyse de la compétitivité de la filière de viande de volailles en Algérie : tentatives d'explication d'une déstructuration chronique, *Revue New Medit*, n°2, BARI (Italie), pp 11-21
124. **Kaci .A (2014).** Les Déterminants de la compétitivité des entreprises avicoles Algériennes. Thèse Doctorat Ecole Nationale Supérieure Agronomique El- Harrach – Alger.
125. **Kantati .Y. T(2011).** Détection des résidus d'antibiotiques dans les viandes de bovins prélevées aux abattoirs de Dakar, Mémoire de Master, Spécialité : Produits d'origine animale, Ecole Inter-Etat des Sciences et Médecine Vétérinaire de Dakar (E.I.S.M.V), p49.
126. **Kebir. N. E (2012).** Recherche des résidus antibactériens dans les denrées alimentaires, Mémoire de magister en sciences vétérinaires, Université Ibn Khaldound Tiaret, p62.
127. **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.
128. **Klein. G (1999).** Food as a potential vector for antibiotic resistances. 1. Relevance of residues and selected foodborne pathogens *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 112, (10-11), p365-369.
129. **Klemm. U (2000).** Appréciation toxicologique des résidus de sulfamides dans le miel. Lettre d'information n°54 concernant les résidus de sulfamides dans le miel suisse, Berne, Office fédéral de la santé publique, 4 p.
130. **Klotins. K(2006).** Utilisation des antibiotiques comme stimulateurs de croissance, controverse et solution <http://www.omafra.gov.on.ca/french/livestock/animalcare/amr/facts/05-042.htm>
131. **Kölbener. P et al (2005).** Résidus de médicaments vétérinaires, Manuel suisse des denrées alimentaires. Chapitre 55. pp 1-2.
132. **Kone. P.S (1992).** Recherche des résidus de chloramphénicol dans les viandes de ruminants en côte d'Ivoire : mise en place d'une méthode analytique .Dakar : Thèse : Méd Vét, (47).
133. **Kribel. I (1998).** Résidus de nitrofuranes dans la viande de poulet et les oeufs. Thèse : *Méd. Vét.*, IAV Rabat.
134. **Labie. C (1982),** Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale in *Entretien de Bourgelat*, ENVL, 21-23 octobre 1982, Edition du Point vétérinaire, (2), p149-160.
135. **Labro. M.T (2012).** Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. *Expert Rev. anti-infect. Ther.*, 10 (3), pp319–340.
136. **Lamri. B. H (2011).** « L'Algérie pourrait recourir à l'importation de la viande rouge3 », quotidien d'EL Watan, Algérie ; le 19/05/2011. www.djazairress.com/fr/ELWatan

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

137. **Larpent. J.P, Larpent. G.M (1990).** Memento technique de microbiologie, 2^{ème} Ed, Heman technique et documentation, Lavoisier :Paris, 417p.
138. **Laurentie. M, Sanders. P (2002)** Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 2002, 15, pp197-201.
139. **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, pp283-294
140. **Lavallaz. P et Deletroz. R (1994).** Chromatographie, page 1-14. <http://www.etudiants.ch>
141. **Lee. M. H, Lee. H. J, Ryo. P. D (2000)** Public health risks: Chemical and antibiotic residues. Review. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, 14, 402-413.
142. **Lüllmann. H, Mohr. K, Ziegler. A (1998).** Atlas de poche de pharmacologie. 2ème Ed. Flammarion-Médecine et sciences Paris. pp 264-387.
143. **Maghuin-Rogister. G, Janosi. A, Helbo. V, Van Peteghem. C, Sanders. E, Van Eeckhout. N, Cornelis. M, Jouret. M (2001).** Stratégie intégrée d'analyse qualitative et quantitative des résidus de substances antimicrobiennes dans les denrées alimentaires. Rapport Final SSTC 1998-2001 pp63 -112.
144. **Maghuin-Rogister. G (2006).** Résidus et contaminants des denrées alimentaires : 25 ans de progrès dans leur analyse, page 183-186. Evolution de la stratégie de contrôle page 183-187. *Ann. Méd. Vét.*, 2005, 149, 183-187.
145. **Maillard.R (2002).** Antibiothérapie respiratoire. *La Dépêche Vétérinaire*. 80 : p 15-17
146. **Mansouri. N (2007).** la recherche de résidus de substances antimicrobiennes dans les wilayas d'Annaba, Constantine, El-Tarf et Skikda .Thèse
147. **Marchal.L, Bourdon. J.L, Richard.C (1982).** Les milieux de culture pour l'isolement et l'identification biochimique des bactéries, Ed. Doin, Paris, 482p.
148. **Martel. J.L (1996).** Critères de choix d'un antibiotique, Epidémiologie et surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez l'animal, *EPIDEM. SANTE. ANIM.* 1996, 29, 107-120.
149. **Mathlouthi. N, Mallet. S, Saulnier. L, Quemener. B. et Larbier. M (2002).** Effects of xylanase and b-glucanase addition on performance, nutrient digestibility, and physico-chemical conditions in the small intestine contents and caecal microflora of broiler chickens fed a wheat and barley-based diet, *Anim. Res.*, V.51, 395-406
150. **Maur. N (1990).** Vade-mecum des antibiotiques, 5ème édition, pp 13-73.
151. **Mavis (2003).** ,Medecine Act Veterinary Information Service, Bulletin d'information du Veterinary Medicines Directorate, www.vmd.Gov.uk
152. **Mehtabuddin.A, Mian.A, Ahmad.T, Nadeem.S, Z. I. Tanveer.Z.I, et J. Arshad.J, (2012).** Sulfonamide residues determination in commercial poultry meat and eggs. *Journal of Animal Plant Science*, 22(2), 473-478.
153. **Mensah. S.E.P, Aboh. A.B, Salifou. S, Mensah. G.A, Sanders .P, Abiola. F.A, Koudandé. O.D (2014).** Risques dus aux résidus d'antibiotiques détectés dans le lait de vache produit dans le centre Benin *J. Appl. Biosci*, vol 80 Pp:7102 – 7112.
154. **Mensah. S.E.P, O.D. Koudandé .O.D, P. Sanders .S, M. Laurentie .M, Mensah .G.A, Abiola .F.A, (2014).** Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique : risques de santé Publique, *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2014, 33 (3) ,1-27.
155. **Messomo Ndjana. F (2006).** Étude de la distribution et de la qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun. Thèse de doctorat de l'École inter-États des sciences et médecine vétérinaires de Dakar (EISMV), Sénégal, 114 pp.
156. **Mevius. D-J, Rutter . J-M, Hart. C-A, Imberechts . H, Kempf . G, Lafont . JP, Luthman. J, Moreno. M-A, Pantosti . A, Pohl . P, Willadsen . C-M (1999).** Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, pp 1-57. Editions Le point vétérinaire 2001.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

157. **Mialot . M-M (2008).** Une nouvelle filière aidée via le ‘CAP’ -Contrat d’Appui aux Projets- filière viande blanche : Marie-Madeleine MIALOT signe la convention d’application, page 2.<http://www.regionsmagazine.com>
158. **Milhaud .G, Pinault. L (1999).** Législation de la pharmacie vétérinaire. Editions le point vétérinaire. Chapitre III : évaluation des médicaments vétérinaires : Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), limites maximales de résidus (LMR), Editions. Le point vétérinaire 2001 pp 25-40.
159. **Mitchell. JM, Griffiths. MW, Mc Eewen. SA, Mc. Nab. WB, Yee. AJ (1998).** Antimicrobial drug residues in Milk and Meat : Causes, Concerns, Prevalence, Regulations, Tests and Test Performance. *Journal of food Protection*, 61 (6), 742-756.
160. **Mogenet. L, Fedida. D (1998).** Rational antibiotherapy in poultry farming, Edition.CEVA.
161. **Mohamed. Bashir .W. A., Twfig. E. Mohamed et Atif. E. A (2011).** Detection of antibiotics residues in beef in Ghnawa slaughterhouse, Khartoum State,Sudan, U of K. J. Vet. Med. et Anim. Prod. Vol. 2, No. 1, (71-88)
162. **Moretain. J.P (2005).** Les résidus d’antibiotiques dans les aliments. Laboratoire d’études et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants, Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), Fougères, France, 18 pp.
163. **Morin. R, Uhland. C, Lévesque. G (2005).** L’utilisation des antibiotiques en pisciculture au Québec, page 6. L’AQUICOLE Vol. 9 no3.
164. **Mouton . Y ,Debosker.Y , Dubruil . L, Thabout. A(1997).**Antibiotiques antiviraux anti-infectieux, Ed John Libbey. Eurotexte .ISBN Paris. p 261.
165. **Muriuki.K, Ogara.W, Njeruh.F, Mitema.S (2001).** Tetracycline residue levels in cattle meat from Nairobi slaughterhouse in Kenya. *Journal of vet sciences*. 2(2) : 97–101.
166. **Myllyniemi. A.L, Sipila. H, Nuotio. L, Niemi. A, Honkanen-Buzalskit (2002).** An indirect conductimetric screening method for the detection of antibiotic residues in bovine kidneys. *The Analyst*, 127, (9), 1247-1251.
167. **Niyibizi. B (2012).** Etude préliminaire sur l’utilisation des antibiotiques dans les élevages de poules pondeuses de la région de Dakar et la présence de résidus d’antibiotiques dans les œufs, Mémoire de Master, Spécialité : Produits d’origine animale, Ecole Inter - Etat Des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar (E.I.S.M.V), p43
168. **Nonga .H.E, Mariki. M, Karimuribo. E.D et Mdegela R.H (2009).** Assessment of antimicrobial usage and anti- microbial residues in broiler chickens in morogoro muni- cipality, Tanzania. *Pakistan Journal of Nutrition*, 8, 203- 207.
169. **Ohta. T, Moriya .M , Kameda. Y, Watanabe , Miyazawa. T, Sugiyama . F, Shirasu .Y,Mutagenicity (1980).** screening of Feed additives in the microbial system, J , Elsevier , vol 77 , pp 21-30 .
170. **Okolo M.I, (1986).** Bacterial drug resistance in meat animals : a review *International Journal of Zoonoses*. 13, (3), p143-152.
171. **Olatoye.I, Ehinmowo.A (2010).** Oxytetracycline residues in edible tissues of cattle slaughtered in Akure, Nigeria. *Nigerian Veterinary Journal*. 31 (2): 93-102.
172. **OMC, (1995).** Accord sur l’application des mesures sanitaires et phytosanitaires, du cycle d’Uruguay. Annexe 1 A, Accords multilatéraux sur le commerce des marchandises. OMC, Genève, 1995, 77 - 110.
173. **Ouali . A (1991).** Conséquences des traitements technologiques sur la qualité de la viande, page 196, 197. INRA prod. Anim. 1991, 4 (3), 195 – 208.
174. **Ouattara. ND, Guessennd. N, Gbonon. V, Toe. E, Dadié. T, Tiécoura .B (2013).** Consommation des antibiotiques dans la filière aviaire à Abidjan : cas de quelques fermes semi-industrielles. *European Journal of Scientific Research*, ISSN 1450-216 X Vol 94. N°1, 80-85.
175. **Oxoby. M (2002).** Etudes sur la synthèse totale des antibiotiques naturels de la famille des angucyclinones, page 3-12. Thèse de docteur en chimie organique de l’université Bordeaux I, école doctorale des sciences chimiques.
176. **Oxoid (1992).** Le manuel OXOID, Paris : Unipath SA, P374.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

177. **Page, S.W (2006)**. Current use of antimicrobial growth promoters in food animals: The benefits."Dans Antimicrobial Growth Promoters: Where do we go from here? D. Barug, J. de Jong, A.K. Kies and M. Verstegen, eds. Wageningen Academic Publishers, Wageningen, Pays-Bas.
178. **Pages. J-M, Garnotel. E (2003)**. Perméabilité membranaire et résistance aux antibiotiques Chez les bactéries à gram négatif. Revue Francaise des Laboratoires, N° 3522.
179. **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.
180. **Perry.J.J, Staley.J.T,Lory.S (2004)**. Microbiologie Etats Unis, Ed.Dunod.
181. **Poelma. P.L, Andrewes W.H et Silliker J.H (1984)**. Salmonella, pp 286-326, In M.L. Speck (ed.) Compendium of methods for the microbiological examination of foods, 2nd ed., American Public Health Association, Washington D.C, USA.
182. **Poole . K (2005)**. Efflux-mediated antimicrobial resistance , J antimicrob chemother (56) , pp 20-51 .
183. **Popelka.P, Nagy.J, R. Germuska.R, Marcincak.S, Jevinova.P, De Rijk.A (2005)**. Comparison of various assays used for detection of β -lactam antibiotics in poultry meat. Food Additives and Contaminants.
184. **Pouliquen. H et Le Bris. H (2001)**. Residues of antibacterial drugs in foodstuff of fish origin: risk assessment, page 676-677. Revue Méd. Vét., 2002, 153, 10, 675-678
185. **Poyart. C(2006)**. Tétracyclines. In : Antibiogramme Courvalain.P, Leclercq.R, Bingen.E 2ème édition, P325-334.
186. **Puyt . J-D, Guérin-Faubleé . V (2006)**. Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27.
187. **Qoutidien algérien journal de liberté(2017)**. <http://www.liberte-algerie.com/chroniques-mekideche/a> propos de la filiere viandes en algerie ou en est on vraiment
188. **Ramdane. Mohamed. S (2015)**. Etudes qualitatives et quantitatives des résidus d'antibiotiques dans la viande de volaille et les œufs dans la région de la Mitidja, utilisation des probiotiques comme alternative, thèse de Doctorat, spécialité : Sciences biologiques, Université de Tizi-Ouzou (2015), p 159.
189. **Regerings. k (1997)**. Pouvons-nous utiliser moins d'antibiotiques ? Une brochure sur les antibiotiques dans l'alimentation animale et leurs effets sur l'homme et l'animal. *Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et de la Pêche de Suède, Stockholm*, p 31.
190. **Reig. M, Toldra. F(2008)**. Veterinary drug residues in meat : Concerns and rapid methods for detection *Meat Science*, 78, (1-2), p60-70.
191. **Riana R J. (2006)**, Investigation sur la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine aviaire commercialisées à Antananarivo (Madagascar) : cas du muscle et de foie, Thèse de Docteur d'Etat en médecine vétérinaire, Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, Dakar (Sénégal).
192. **Richard. Y, Guillot. J.F, Lafont. J.P, Chalus-Dancla. E et Oudra. J (1982)**. Antibiothérapie : Antibiorésistance et écologie microbienne. Revue de la Médecine Vétérinaire, 133, n° 3, 153-167.
193. **Riviere .J .E (1991)**. Pharmacologic principales of resdue avoidance for veterianry practitioners , J A V M A , 198 (5) : 809.
194. **Roe. M.T, Pillai. S.D (2003)**. Monitoring and identifying antibiotic resistance mechanisms in bacteria. *Poultry Science*. 82(4): 622-626.
195. **Rogister. G. M (2002)**. Hormones, substances anabolisantes et résidus de traitements vétérinaires en relation avec la sécurité alimentaire in Sécurité alimentaire du consommateur, 2ème Edition, TEC et DOC. Lavoisier, Paris.
196. **Rosset.R, Roussel.N, Ciquard (1984)**. Composition chimique du muscle. Les viandes- Informations Techniques des Services Vétérinaires. 97-102.
197. **Saitanu. K, Amonsilp. A, Kondo. F, Tsai. C (1993)**. Detection and identification of antibiotic residues in swine tissues. Proc 11 th Inter Symp WAVFH, 24-29 Oct.
198. **Samanidou. V.F. et Evaggelopoulou. E.N (2008)**. Chromatographic analysis of banned antibacterial growth promoters in animal feed. J Sep Sci 31(11): 2091-2112.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

199. **Sanders. P (2005).** L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. *Bull. Acad. vét. Fr.*, 158 (2), 137–145.
200. **Sanders. P(2005).** Utilisation des antibiotiques en élevage et résistance. Recueil des données nationales. Journées scientifiques d'AFSSA 16-17/03/2005.
201. **Sanders. P (1999).** Traitement antibiotique et antibiorésistance, *Point Vet.*, 30 (198) :203-210.
202. **Sanders. P, (2001).** Résistance aux antibiotiques en pratique vétérinaire. Etats des lieux et mesures de prévention. *Antibiotiques*, 3 :225-210.
203. **Sanders. P, Bousquet-Melou. A, Chauvin. C et Toutain P.L (2011).** Utilisation des antibiotiques en élevages et enjeux de santé publique. *INRA Prod. anim.*, 24 (2), 199–204.
204. **Sasanya.J.J, Ejobi,F , Enyaru.J ,Olila.D et Ssengoye.G (2008).** Public health perspectives of Penicillin G residues in cow milk and edible bovine tissues collected from Mbarara and Masaka Districts, Uganda, Africa, *Journal of Animal and Biomedicine Science*, 3 (2), 35-40.
205. **Satrani . B , Ghanmi . M, Farah.A , Aafi.A, Fougrach .H (2007).** composition chimique et activité antimicrobienne de l'huile essentielle de *Cladanthusmixtus* : *Bul Soc PHARM Bordeaux* (146), pp 85-96.
206. **Schorderet .M et coll (1992).**Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques Eds,Frison-Roche, Slatkine .
207. **Schwarz .S, Kehrenberg. C (2001).** Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 17(6): 431-437.
208. **Scippo . M-L (2008).** Technologie, sécurité et qualité des aliments introduction à la qualité et la sécurité des aliments : aspects chimiques. Contrôle des résidus et des médicaments vétérinaires, page 2-36. Université de Liège, faculté de médecine vétérinaire
209. **Semaine internationale de la sécurité et de la qualité alimentaire (SISQA) (2003).** Résultats de la recherche Européenne pour la traçabilité et la sécurité dans l'agro-alimentaire, Toulouse, 11 et 12 décembre 2003.
210. **Shahid. M. A, Siddique .M, Rehman. S .U, Hameed. S, Hussain .A (2007).**Evaluation of a microbiological growth inhibition assay as a screening test for the presence of antibiotic residues in poultry meat». *American Journal of Food Technology*, 2(5) ,457-461.
211. **Shahid Muhammad Akbar et al (2007) Status of Oxytetracycline Residues in Chicken Meat in Rawalpindi/Islamabad Area of Pakistan.** *Asian Journal of Poultry Science*. p 8-15.
212. **Shareef A.M., Jamel Z.T. et Yonis K.M, (2009).** Detection of antibiotic residues in stored poultry products. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 23 (1): 45-48.
213. **Shetandi. A et Sternesjo.O, (2004).** Factors contributing to the occurrence of antimicrobial drugs residues in Kenyan milk. *Journal of Food Protection*, 67, 399-402
214. **Singleton. P et Sainsbury. D (1984).** Bactériologie. Paris : Ed .Masson, P151.
215. **Sneath. P (1986) .** Bergey's manual of systemic bacteriology . Londres :Waverly : 2, P1599.
216. **Steinfeld.H (2006).** Livestock's Long Shadow: Environmental issues and options. Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome. Chapter 4.
217. **Stoltz .R (2008).** Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : Evaluation et maîtrise de danger, *Thèse de Doctorat vétérinaire*, Lyon, n°97, p13, 18, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 42,49 et 50.
218. **Swant. A.A, Sordillo, L.M et Jayaroa, B.M (2005).** A survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania. *Journey of Dairy science*. 88: 2991-2999.
219. **Tankovic (2000).** Mécanismes d'action des antibiotiques, In J, Renaud. F, Hanson, Wand Bouillet C, Précis de bactériologie cliniques Paris .
220. **Tao.S.H, Poumeyrol .M (1985).** Méthodes de détection des antibiotiques dans les viandes par électrophorèse *Rec. Méd. Vét.*, 161, (5), p457-463.
221. **Tassist. A, Ami. D, Tadjine. N, Hezil. N, et Guétarni. D (2012).** Screening of antibiotic residues in Chicken meat by microbiological methods (Premi® Test and four plat method associated with STAR method). Quantification with High performance liquid Chromatography (HPLC). Communication affichée. Second edition of the international congress: "Microbial Biotechnology for Development" (MICROBIOD 2), 02-04 October 2012, Marrakech, MAROC

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

222. **Teale. C.J (2002).** Antimicrobial resistance and the food chain *Journal of Applied Microbiology*, 92, p85S-89S.
223. **Threlfall. E. J, Ward. L. R et Rowe. B (1998).** WHO Collaborating Centre for Phage Typing and Drug Resistance in Enterobacteria. Public Health Laboratory of Enteric Pathogens, Central Public Health Laboratory, Londres, Angleterre.
224. **Tobi .N'kaya (2004).** Etude comparative de la présence des résidus d'antibiotiques dans les muscles de la cuisse et du bréchet du poulet de chair dans la région de Dakar. Thèse : Méd. Vét., Dakar, n°21.
225. **Touitou , Y (2000).** Pharmacologie, Diplôme d'état d'infirmières professionnelles, 9 ème édition Masson, Paris, pp83-90.
226. **Toure. A (1989).** Contribution à l'étude de l'approvisionnement, de la distribution et de l'utilisation des médicaments vétérinaires au Sénégal. Th: Méd. Vét.: Dakar; 17.
227. **Van Den Bogaard A.E (2001).** Human health aspects of antibiotic use in food animals : a Review *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 126, (18), p590-595.
228. **Van Vuuren. M (2001).** Résistance aux antibiotiques, notamment en aviculture. Conférence OIE. 123-134p.
229. **Velge. P, Cloeckaert. A et Barrow. P (2005).** Emergence of *Salmonella* epidemics : the problem related to *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes , *Veterinary Research*, 2005, 36 (3), 267-288.
230. **Villate .D (2001)** Généralités sur les bactéries et virus. , *Les maladies des volailles*, Ed. France agricole, 142-146.
231. **Wal J.M (1979).** Evolution of the concept of residues in the products of animals raised with the use of antibiotics *Ann. Nutr. Aliment.*, 33, (3), p325-341.
232. **Yala. D, Merad. A. S, Mohamdi. D, Ouar Korich. MN (2001).** Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecine du Maghreb*. 13-14.
233. **Yamada Y, Sasaki J, Matsuzaki T, Shiiki K (1981).** Influence of medium and diluents pH and diffusion time on antibiotic bioassay. *Tokai J. Exp. Clin. Med*, 6, 23-33.
234. **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, n°88, 124p.
235. **Zeghilet. N (2009).** Optimisation des paramètres de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques dans la viande blanche par chromatographie liquide haute performance (HPLC), Mémoire de Magister, médecine vétérinaire, Université Mentouri de Constantine, p180.
236. **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

Annexe I.

Les molécules d'antibiotiques utilisées en médecine humaine et vétérinaire, (Colatrella, 2000; Chatellet, 2007).

Famille	Sous-famille	Molécule(s)	Usage chez l'Homme	Usage chez l'animal
β-lactamines	Pénicillines	Pénicilline G	x	x
		Pénicilline V	x	
		Pénicilline M	x	x
		Pénicilline A	x	x
		Carboxypénicilline	x	
		Urédopénicilline	x	
	Céphalosporines	Première génération	x	x
		Deuxième génération	x	x
		Troisième génération	x	x
		Monobactames	x	
Cyclines		x	x	
Aminosides		x	x	
Macrolides		x	x	
Apparentés aux Macrolides	Lincosamides		x	x
	Kétolides		x	
	Synergistines/streptogramines		x	
Quinolones	Première génération		x	x
	Deuxième génération		x	x
Furanes			x	x
Phénicolés			x	x
Triméthoprimes			x	x
Polymoxines			x	x
Sulfamides			x	x
Glycopeptides			x	
Imidazolés			x	x
Antituberculeux			x	x
Divers		Acide fusidique	x	x
		Clofazimine	x	x
		Dapsone	x	
		Fosfomycine	x	
		Fumagilline	x	
		Mupirocine	x	
	Oxazolidinones	Linézolide	x	
		Thyroricine	x	x

Annexe II.

Exemple de calcul de LMR pour un médicament vétérinaire (CIV, 2008).

Etudes toxicologiques :						
DSE chez l'animal de laboratoire= 1 mg/kg/j						
Extrapolation a l'Homme : Facteur de sécurité de 100						
DJA = DSE/100 = (1 mg/kg/j) /100 = 0,01 mg/kg/j = 10 µg/kg/j						
Pour un homme de 60 kg : DJA = 600 µg/j						
Calcul des LMR pour les produits d'origine bovine						
Denrée cible	Muscle	Foie	Rein	Graisse	Lait	TOTAL
Fraction de DJA	60 µg	200 µg	100 µg	10 µg	150 µg	520 µg*
Ingéré alimentaire	0,3 kg	0,1 kg	0,05 kg	0,05 kg	1,5 kg	
LMR « bovins » (µg/kg ou ppb)	60 / 0,3 = 200 ppb	200 / 0,1 = 2 000 ppb	100 / 0,05 = 2 000 ppb	10 / 0,05 = 200 ppb	150 / 1,5 = 100 ppb	

* Dans cet exemple, 520 µg est inférieur à la DJA de 600 µg. Un crédit de DJA de 80 µg reste disponible, par exemple pour les œufs, si le même médicament peut être utilisé chez les poules pondeuses.

Annexe III.

Anti-infectieux dont l'usage est interdit pour le traitement des animaux dont les productions sont destinées à la consommation humaine (Source : AFSSA, 2006)

Principe actif	Règlement	Date
Autres nitrofuranes	2901/93	18/10/93
Ronidazole	3426/93	14/12/93
Dapsone	3426/93	14/12/93
Chloramphénicol	1430/94	22/06/94
Furazolidone seule	14402/95	26/06/95
Dimétridazole	1798/95	25/07/95
Métronidazole	613/98	18/10/98

Annexe VI. Composition et préparation des différents milieux utilisés.

Gélose mannitol

Composition (g/l)	Préparation
Nitrate de potassium..... 1,0g	22g par litre d'eau distillée .stérilisation à l'autoclave à 120°C pendant 20min.
Mannitol..... 7.5g	
Rouge de phénol.....0,4mg	
Peptone.....10g	
Agar3,5g	
pH 7,6	

Muller –Hinton

Composition (g/L)	Préparation
Extraits des viandes 3g	On pèse 38g du milieu déshydraté puis on le verse lentement dans un bécher contenant un litre d'eau distillée.
Hydrolysate de caséine17,5g	
Amidon.....1,5g	On chauffe jusqu'au l'ébullition lentement avec agitation pour dissolution totale de la poudre de milieu MH.
Agar17,0g	
pH 7,2 à 7,4	On le répartit ensuite en flacons, on le stérilise à l'autoclave pendant 20min à 120°C.

Gélose nutritive (GN).

Composition (g/l)	Préparation
Extrait de viande 03g	23g par litre d'eau distillée stérilisation à l'autoclave à 120°C pendant 15 min.
Extraitde levure.....03g	
Peptone10g	
Chlorure de sodium.....5g	
Agar..... 8,0g	
pH 7,2 à 7,4	