

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Faculté : Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre

Département : Sciences Biologiques

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master en **Physiologie Cellulaire et Physiopathologie.**

Thème

Les résidus d'antibiotiques dans la viande de poulet de chair

Présenté par :

Mr ALI AGHA Rabah

Melle OULDAMAR Siham

Mr ZERROUKI Hicham

Devant le jury composé de :

Présidente : M^{me} BENSEHAILA S.....MAA.

Promotrice : M^{me} AIZA A.....MAA.

Examineur : M^r ANSEL S.....MCB.

Année Universitaire : 2019-2020



Remerciement:

A la fin de l'élaboration de notre mémoire de fin d'étude nous tenons à présenter nos vifs remerciements à notre DIEU, de nous avoir donné la volonté et la patience de réaliser ce modeste travail.

Nos parents qui nous ont aidés par leurs soutiens et leurs sacrifices durant toutes nos études.

Nous tenons à exprimer notre immense gratitude, nos respects les plus sincères et nos chaleureux remerciements à notre promotrice M^{me} AIZA Asma, qui sans lui, rien n'aurait pu s'accomplir.

Et nous tenons aussi à remercier les membres du jury,
pour l'honneur qu'ils nous ont accordé,
en acceptant d'examiner notre travail.

Des remerciements particuliers à tous les enseignants
de la faculté de science de la nature et de la vie,
ainsi que notre chef de départements et à tous ceux qui ont collaborés
de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Un grand merci à tous

Dédicace:

Au témoignage d'affection, d'amour et de grande reconnaissance aux être les plus chers que j'ai dans ma vie, qui m'ont soutenu durant mes études ... Mon amour et la reine de mon cœur MAMA qui m'as toujours encourager durant mes années d'étude.

-Je dédie également à mes sœurs (Hamida, Cherifa et Amina), mes frères (Mohamed, Ali, Amine et Abdelkader) et surtout Khaled.

-A ma chère femme (ALI AGHA S.) et sa famille.

-A toute ma famille .

-A notre promotrice M^{me} AIZA Asma qui sans lui, rien n'aurait pu s'accomplir, et tous les enseignants du département de biologie.

-A mes trinômes **Hicham et Siham** qui je n'aurai jamais de trouver mieux qu'ils et je les remercie d'être compréhensives, et ses famille.

-A mes amis que j'aime bien **Ali, Amine, Abd-Elghani, Hamza, Maamar, Abd El Djalil, Et Nabil.**

RABAH

Dédicace:

Louange à **DIEU** tout puissant qui m'avait donné la santé, le courage et la force pour finir ce travail.

Je dédie mon fruit de travail aux deux êtres les plus chers dans ma vie, qui m'ont toujours été présent dans tous moment, et qui m'ont soutenu avec tous ce qu'ils ont ... ma chère mère, et mon cher père.

-Je dédie également à mes sœurs et mes frères.

-A toute ma famille.

-A notre promotrice M^{me} **AIZA Asma**, et tous les enseignants du département de biologie.

-A mes trinômes **Rabah et Hicham** qui je n'aurai jamais de trouver mieux qu'ils et je les remercie d'être compréhensives, et ses famille.

SIHAM

Dédicace :

Louange à **DIEU** tout puissant qui m'avait donné la santé, le courage et la force pour finir ce travail.

Je dédie mon fruit de travail aux deux êtres les plus chers dans ma vie, qui m'ont toujours été présent dans tous moment, et qui m'ont soutenu avec tous ce qu'ils ont ... ma chère **MERE (ECHIKRE F.)**, et mon chère **PERE (MOHAMED)**

-A mes chers frères (**OSSAMA** et **ILYES**).

-A mes chères sœurs (**A, S, R** et **CH**).

-A toute ma famille (**ZERROUKI** et **ECHIKRE**).

-A notre promotrice M^{me} **AIZA Asma**, et tous les enseignants du département De biologie.

-A ce qu'il été très patient avec moi mes trinôme **RABAH, SIHAM** et à ses familles.

-A tous mes ami(e)s.

HICHAM

RESUME

La viande de poulet de chair est largement consommée par notre population. Du cet effet, le secteur d'aviculture a reconnu un développement énorme afin de couvrir les besoins de marché. Une utilisation abusive des antibiotiques a été constatée à titre préventif ou à titre thérapeutique en cas de maladies d'origines bactériennes. Cependant, l'utilisation irrationnelle et non modérée de ces molécules peut engendrer des répercussions néfastes sur le consommateur. Cet état de fait pourra vraisemblablement exposer le consommateur à des risques d'ordre allergique et cancérigène et à la sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Des méthodes de détection des résidus, qui sont sans cesse améliorées pour les rendre plus fiables. Ces méthodes peuvent être regroupées en deux catégories qui sont les tests de dépistage (méthode de quatre boites) et les tests de confirmation (méthode chromatographique te spectrométrique). Afin d'éviter tout risque, les organisations internationales ont mis en place des guides de bonnes pratiques, des plans de surveillance et de contrôle des denrées alimentaires d'origine animale.

Mots-clés : Viande, poulet de chair, antibiotiques, résidus, méthodes de détection.

SUMMARY

Broiler meat is consumed by our population on a large scale. As a result, the poultry sector has witnessed tremendous development in order to meet the needs of the market. Misuse of antibiotics has been noted as a prevention or treatment of bacterial diseases. However, the irrational and indiscriminate use of these particle scan have negative repercussions on the consumer. In all like lihood, this situation may expose the consumer to risks of allergies, carcinogens, and selection of antibiotic-resistant bacteria.

Residue detection methods, which are constantly being improved to make them more reliable. these methods can be classified into two categories which are screening tests (four-square method) and confirmatory tests (chromatography and spectroscopy method). In order to avoid any risk, international organizations have developed good practice guides, surveillance and control plans for foods of animal origin.

Key words : meat, broilers, antibiotics, waste, detection methods.

ملخص

يستهلك سكاننا لحوم الدواجن على نطاق واسع، نتيجة لذلك، شهد قطاع الدواجن تطوراً هائلاً من أجل تلبية احتياجات السوق. كما لوحظ إساءة استخدام المضادات الحيوية للوقاية أو العلاج في حالات الأمراض البكتيرية. ومع ذلك، فإن الاستخدام غير العقلاني والعشوائي لهذه الجزيئات يمكن أن يكون له تداعيات سلبية على المستهلك. كما قد يعرض هذا الوضع و في جميع الاحتمالات المستهلك لمخاطر الحساسية ومسببات السرطان وظهور البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية.

طرق الكشف عن المخلفات، والتي يتم تحسينها باستمرار لجعلها أكثر مصداقية. يمكن تصنيف هذه الطرق إلى فئتين هما اختبارات الفرز (طريقة المربعات الأربعة) والاختبارات التأكيدية (طريقة الكروماتوغرافيا والطيف). ومن أجل تجنب أي خطر، وضعت المنظمات الدولية أدلة الممارسات الجيدة، وخطط المراقبة والمراقبة للأغذية من أصل حيواني.

الكلمات المفتاحية: اللحم ، الدواجن ، المضادات الحيوية ، المخلفات ، طرق الكشف

SOMMAIRE

Remerciements	I
Dédicaces	II.VI
Résumé	V
Table des matières	VI
Liste des figures	XI
Liste des tableaux	XII
Introduction Générale	01

Chapitre I : généralités sur les volailles

I.1. Généralités sur les volailles	04
I.2. Généralités sur les viandes	04
I.3. Viande blanche	04
I.3.1. Principales espèces productrices de viande blanche	04
I.3.2. Intérêt nutritionnel et composition	05
I.3.2.1. Intérêt nutritionnel	05
I.3.2.2. Composition de la viande de volaille	06
I.3. Progression de la viande blanche en Algérie	07

Chapitre II : Généralités sur les antibiotiques

II.1. Généralité	09
II.2. Historique	09
II.3. Définition et caractéristiques	09
II.3.1. Classification des antibiotiques	10
II.3.1.1. Classification des antibiotiques selon leur origine	10
II.3.1.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique	11
II.3.1.3. Classification des antibiotiques selon l'effet	11
II.3.1.4. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne	12
II.3.1.5. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité	15
II.4. Mode d'action des antibiotiques	15
II.4.1. Sur la paroi bactérienne	16

II. 4.2. Sur la membrane cellulaire	16
II. 4.3. Sur les ribosomes	16
II.4.4. Sur l'ADN	16
II.5. Les antibiotiques interdit dans le traitement des animaux destinés à la consommation humaine	17
II.6. L'administration d'un médicament antibiotique (Pharmacocinétique)	17
II.6.1. Absorption et distribution	18
II.6.2. Biotransformations	18
II.6.3. Elimination	19
II.7. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques	19
II.7.1. Facteurs liés au médicament	20
II.7.2. Facteurs liés au mode et à la voie d'administration	20
II.7.3. Facteurs liés à l'animal	21
II.8. Utilisation des antibiotiques	22
II.8.1. Objectif d'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production	22

Chapitre III : Les résidus d'antibiotiques

III.1. Définition des résidus d'antibiotiques	24
III.1.2. Origine des résidus d'antibiotiques	24
III. 1. 3. Nature des résidus	24
III.1.2. Propriétés des résidus	25
III.1.2.1. Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais	25
III.1.2.2. Notion de toxicodisponibilité	26
2.1. Devenir des résidus chez l'homme	26
2.1.1. Dilution	26
2.1.2. Absorption	26
2.1.3 Fixation	26
2.2. Facteurs de variation de l'activité des résidus	26
3. Réglementation autour des résidus d'antibiotiques	27
3.1. Délai d'attente	27
3.1. Définition	27
3.1.2 Fixation du temps d'attente	28
3.1.3. Modalité de détermination du temps d'attente	28
3.2. Limite maximale des résidus d'antibiotiques	28

3.2.1 Définition	29
3.2.2 Fixation de la LMR	29
4. Objectifs et stratégie d'évaluation des résidus	30
5. Toxicité et danger dus à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale	31
5.1 La toxicité directe	31
5.2. Risques liés à la présence de résidus	31
5. 2.1Risques allergique	31
5.2.2. Risques cancérigènes liés à la présence de résidus	33
5.2.3. Risques liés à la modification de la flore digestive	34
5.2.4. Risques d'ordre technologique	38
5.2.5. Risques pour l'environnement	38

Chapitre VI : Les méthodes de détection

1. Méthodes de détection des résidus d'antibiotiques	41
1. Méthodes de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques	41
1.1. Méthode de détection biologique microbiologique	41
1.1.1. Méthode alternatives (Premitest)	41
1.1.2. Méthodes de référence (méthodes des 4 boites)	41
1.2. Méthodes biochimique	41
1.2.1. Méthodes enzymatique (Penzym test)	41
1.2.2.. Méthodes sur tiges (le test beta star)	42
1.3. Méthodes immunologiques	42
1.3.1. Test RIA et du test RRA	42
1.3.2. Test ELISA	42
2. Méthodes de confirmation et de quantification	43
2.1.1 Chromatographie	43
4.2. Buts de la chromatographie	43
2.1.2 Méthode spectrométrique (spectrométrie de masse (SM))	44

2.2.1. Principe de la SM	44
Conclusion Générale	46
Recommandations et perspectives	47
Reference bibliographiques	49

Liste des figures :

Figure 1 : Mode d'action des antibiotiques sur une bactérie	15
Figure 2 : Origine des résistances	35
Figure 3 : Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne	36
Figure 4 : Autre mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques	37

Liste des tableaux :

Tableau 1 : principales espèces à l'origine de viande blanche	05
Tableau 2 : Composition moyenne du muscle squelettique	06
Tableau 3 : Composition en lipides, cholestérol et la valeur énergétique du poulet	06
Tableau 4 : Evolution de la production de la viande blanche en Algérie	07
Tableau 5 : Classification d'antibiotiques suivant leur effet	12
Tableau 6 : Classification des principaux antibiotiques vétérinaires	13
Tableau 5 : Anti-infectieux dont l'usage est interdit pour le traitement des animaux dont les productions sont destinées à la consommation humaine	17
Tableau 6 : exemples de temps d'attente	28
Tableau 7 : Exemples de limite maximale de résidus	30
Tableau 8 : Classification de Gell et Coombs des réactions immuno-allergiques	32
Tableau 9 : Principales classes d'antibiotiques et les risques potentiels	33

INTRODUCTION

L'intensification de la production animale au cours des dernières décennies a été favorisée par l'usage des médicaments vétérinaires, en particulier les médicaments anti infectieux en élevage moderne (**Moretain, 2005**).

Ces médicaments sont utilisés soit en tant que traitement curatif appliqué de manière individuelle ou collective à des animaux atteints d'affections microbiennes, soit en tant que traitement préventif pour éviter l'apparition de certaines pathologies ou encore, dans certains cas extrêmes, pour pallier des insuffisances en matière d'hygiène dans l'élevage (Sanders, 2005).

Néanmoins, leur utilisation sans contrôle peut conduire à la formation des résidus dans les produits issus de ces animaux, surtout lorsque les délais d'attente ne sont pas respectés par les utilisateurs.

La présence de résidus d'antibiotiques peut avoir des effets néfastes sur la santé des humains, ce qui provoque de telles réactions allergiques chez les personnes déjà sensibilisées. Ajoutant à cela, les mauvaises pratiques fondées sur l'utilisation d'antibiotiques peuvent sélectionner des souches de bactéries pathogènes multi-résistantes, qui peuvent être transmis aux humains par l'alimentation (**Andermont, 2000 ; Lee et al., 2000 ; Rogister, 2000 ; Toldra et Reig, 2008**).

L'étude de **Hakem et al. (2015)** a montré l'utilisation abusive des antibiotiques dans les élevages des poulets de chair. Par ailleurs, des études menées sur les viandes de bovins, d'ovins et/ou de volailles (**Ramdane ,2015 ; Mansouri ,2007**) ont révélé la présence des résidus d'antibiotiques dans ces dernières. Par contre, il n'y a actuellement pas d'informations suffisantes sur ces aspects en ce qui concerne la viande du poulet consommée.

C'est pourquoi nous avons entrepris la présente étude dont l'objectif général est la détection d'une éventuelle présence des résidus d'antibiotiques dans la viande de poulet de chair. Cependant, la pandémie de COVID-19 a entravé la réalisation de la partie expérimentale. Du cet effet, le document suivant contient juste une synthèse bibliographique qui comporte quatre chapitres :

Dans le premier chapitre : nous avons parlé brièvement sur les volailles. Le deuxième chapitre comporte des généralités sur les antibiotiques (leurs classifications leur mode d'action, leur utilisation dans les élevages et le délai d'attente). Le troisième et le quatrième chapitre sont consacrés aux résidus d'antibiotiques et les méthodes de détection et de quantification de ces résidus.

Chapitre I :
Généralités sur les
volailles

I.1. Généralités sur les volailles :

Le terme « volaille » englobe : poulets, canards, oies, dindes, pintades... etc. De tous, ce sont les poulets dont l'élevage est le plus répandu.

L'aviculture prend une place de choix dans les plans de développement de nombreuses nations tant pour des raisons nutritionnelles et économiques que de gout (**Stewart et Abbott, 1962**).

I.2. Généralités sur les viandes :

La viande, selon l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (O.I.E.) désigne toutes les parties comestibles d'un animal. Le mot animal, dans ce contexte, désigne tout mammifère ou oiseau, ainsi que les abeilles (**O.I.E., 2010**). La viande pourrait donc être définie comme l'ensemble des aliments d'animaux constitués par les tissus musculaires, associés à du gras, des nerfs et du sang, ainsi que de la triperie et des abats. Selon l'origine de l'animal, on peut classer les viandes en viandes d'élevage (provenant des bovins, des ovins, des caprins, des porcins, de la volaille, des lapins d'élevage) et la viande de Gibier (produit de la chasse en général, ou viandes d'animaux sauvages) (**Kantati, 2011**).

I.3. Viande blanche :

La viande blanche est une source de protéines animales présentant autant de qualités nutritives que la viande rouge ; dans le passé cette viande était qualifiée de viande des pauvres ; actuellement et compte tenu des avantages qu'elle présente en matière des lipides, elle 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 (fitness) (**Boukhalfa, 2006**).

I.3.1. Principales espèces productrices de viande blanche :

Les différentes espèces productrices de viande blanche sont présentées dans le tableau 1. A ces principales catégories s'ajoute la viande blanche issue des veaux et des agneaux nourris exclusivement avec du lait.

Tableau n°1 : principales espèces à l'origine de viande blanche (Lepetz, 2007).

Animal	Etat de l'animal	Poids (Kg)
Poulet	Mâle et femelle	0,8 à 1,3
Poularde (On caractérise la poularde par ses pattes bleues).	Femelle bien engraisée, os fins et chair abondante	1,3 à 1,8
Chapon	Coq castré	2 à 3
Poule	Femelle en fin de croissance, abattue après la 1ère période de ponte	1,2 à 1,8
Dindonneau		2 à 3
Dinde		3 à 6
Dindon		6 à 12

I.3.2. Intérêt nutritionnel et composition :

I.3.2.1. Intérêt nutritionnel :

La valeur nutritive de la viande peut être résumée dans 4 points essentiels :

- Parmi les nutriments indispensables à la vie figure les matières azotées et plus particulièrement celles d'origine animale. L'azote peut être apporté par les viandes dont celles de la volaille, la proportion des protéines dans la chair de poulet est de 14% (10% glycine, 7,5% lysine, 6,5 % arginine, 6,5% leucine).
- Une source d'énergie : la teneur en matière grasses détermine le potentiel calorique. Cette teneur en glucides est négligeable car il n'y a pas de glycogène dans la viande au stade de sa commercialisation (Abdelouahed, 2007).
- Une source de minéraux : les viandes sont riches en phosphore et représentent une source alimentaire de fer héminique (Belhadj, 2008). Il s'agit de fer ferreux, mieux absorbé que le fer ferrique des végétaux. Les abats, en particulier le foie, sont très riches en fer et en phosphore (Abdelouahed, 2007).

- Dépourvues de vitamines liposolubles : elles sont riches en vitamines du groupe B (Abdelouahed, 2007).

I.3.2.2. Composition de la viande de volaille :

Les viandes de volailles sont peu caloriques, elles sont relativement pauvres en graisses, une partie importante se situe dans la peau et est donc facile à enlever (Brunel *et al.*, 2006).

La composition globale de la viande est variable. Elle varie selon l'espèce d'un animal à un autre, et au sein d'un même animal d'un muscle à un autre (Ouali, 1991). On peut toutefois retenir comme composition moyenne les chiffres indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2 : Composition moyenne du muscle squelettique (Ouali, 1991).

Composants chimiques	Teneurs (%)
Eau	75
Protéines totales	20
Lipides	2.5
Glucides	1.2
Substances solubles non protéiques	1.3

Tableau 3 : Composition en lipides, cholestérol et la valeur énergétique du poulet (Favier *et al.*, 1995 et Chartrin *et al.*, 2003).

Composition	Filet			Cuisse		
	Min.	Max.	Moyenne	Min.	Max.	Moyenne
Lipides (g)	1,25	1,44	1,33	2,75	4,5	3,9
Cholestérol (mg)	50			91		
Energie (KJ)	525			525		

I.3. Progression de la viande blanche en Algérie :

En Algérie la filière avicole est parmi les productions animales celle qui a connu l'essor le plus spectaculaire depuis les années 1980 grâce à l'intervention de l'état, ceci a permis d'améliorer la ration alimentaire d'un point de vue protéique (**Allaoui, 2011**).

La production avicole en 2000, était de 169.182 tonnes de viandes blanches et 1,49 milliard d'œufs de consommation, la production de viande de volaille est de 475.000 tonnes en 2011 (**Allaoui, 2011**).

L'évolution de la production nationale de la viande blanche est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Evolution de la production de la viande blanche en Algérie (1982-2007) (**Ferrah et al.,2001, Ferrah, 2005**).

Années et périodes	Viande blanche (tonnes)
1982	116000
1984-1989	200000
1990-1995	220000
1996-1999	185585
2000-2004	174454
2005-2007	330000

Chapitre II :
Généralités sur les
antibiotiques

II.1. Généralité :

Les antibiotiques biologiques sont produits par des micro-organismes (bactéries, champignons) et sont dirigés « contre la vie » des bactéries mais aussi des champignons ou des cellules humaines, alors que les agents chimiothérapeutiques proviennent d'une synthèse chimique. Cette distinction n'est aujourd'hui plus utilisée dans le langage courant (**Lüllmann et al., 2001**).

II.2. Historique :

Selon **Rezgui (2009)**, les antibiotiques ont été découverts grâce aux études d'Alexander Fleming (1881-1955). En effet, il s'aperçut qu'un champignon *Penicillium notatum*, donnait naissance à une substance « la pénicilline » capable de détruire les bactéries. Cette découverte fut d'une grande importance et abouti à la commercialisation en 1940, de la pénicilline, la première forme d'antibiotique. Depuis, de nouvelles classes d'antibiotiques ont été développées contre la tuberculose, la pneumonie et les infections de la peau (**Rezgui, 2009**).

II.3. Définition et caractéristiques :

Un antibiotique est une substance chimique naturelle produite par un micro-organisme qui, à une faible concentration a le pouvoir d'inhiber la croissance ou de détruire certaines bactéries ou d'autres micro-organismes. Cette définition implique une origine strictement naturelle des antibiotiques.

La majorité des antibiotiques sont en effet produits par les moisissures (champignons inférieurs). Elle exclut donc les composés artificiels de synthèse que l'on regroupe en général sous le terme d'antibiotiques de synthèse ; néanmoins, si au départ, tous les antibiotiques sont des substances naturelles, de nombreux « dérivés de semi-synthèse » ont été obtenus par modification des composés initiaux. D'après cette définition, l'action d'un antibiotique peut : Soit inhiber la croissance, la multiplication des bactéries : Effet bactériostatique, soit de détruire les bactéries : effet bactéricide (**Fontaine, 1992**).

Selon qu'une substance est capable d'atteindre seulement un petit nombre ou bien de très nombreuses espèces bactériennes, on parlera donc d'un antibiotique à spectre étroit (parex. pénicilline G) ou bien à spectre large (ex. tétracycline) (**Lüllmann et al., 2001**).

Donc l'Antibiotique toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant, substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant les propriétés suivantes :

- Activité antibactérienne.
- Activité en milieu organique.
- Une bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme (**Poyart ,2006**).

II.3.1. Classification des antibiotiques :

II.3.1.1. Classification des antibiotiques selon leur origine :

Les anti-infectieux peuvent être produits de trois façons, par fermentation (naturelle), par semi-synthèse ou par synthèse chimique.

A. Fermentation ou extraction :

- Les antibiotiques sont fondamentalement des substances naturelles issues du métabolisme azoté de divers micro-organismes (**Puyt et Guérin-Faublée, 2006**).
- Soit des champignons inférieurs (mycètes) ; du genre *Penicillium* pour les Pénicillines, Griséofulvine et genre *Céfalosporium* pour les Céphalosporines.
- Soit des bactéries ; du genre *Streptomyces* (90% des antibiotiques sont produits par des bactéries du genre *Streptomyces*) et genre *Bacillus*. Comme antibiotiques dont l'origine est bactérienne on trouve, la Bacitracine, Polymyxine-Colistine, Mupirocine, Céphamycines, Monobactames (les Monobactames obtenues initialement par extraction, sont obtenues actuellement par synthèse).

B. Semi-Synthèse :

On fait subir certains traitements chimiques simples à des antibiotiques produits par voie fermentaire, notamment des hydrolyses pour séparer la partie fondamentale de la molécule, trop complexe pour être préparée par synthèse à un coût raisonnable ; on greffe ensuite sur ce squelette de base différents groupements particuliers grâce à des estérifications ou des amidifications. On obtient ainsi des antibiotiques de semi-synthèse.

C'est le cas des pénicillines ou des céphalosporines dont la plupart des représentants sont ainsi produits. Certains sont des pro-drogues antibiotiques, totalement dénuées par elles-mêmes d'activité biologique mais qui acquièrent leur pouvoir antimicrobiens après hydrolyse de la fonction ester qui a été greffée, (**Mevius et al, 1999 ; Puyt et Guérin-Faublée, 2006**).

C. Synthèse chimique totale :

Certains antibiotiques dont la structure est assez simple sont produits plus économiquement par synthèse que par fermentation. C'est le cas du Florphénicol, Chloramphénicol, Monobactames, et tous les agents antibactériens de synthèse : Sulfamides, Triméthoprim, Quinolones, Nitrofuranes, etc.

Le fait que certains antibiotiques (Chloramphénicol, Aztréonam etc.) obtenus au début par fermentation sont actuellement produits par synthèse chimique, fait de plus en plus disparaître la distinction initiale entre antibiotiques et agents antibactériens de synthèse (**Maur, 1990 ; Puyt et Guérin-Fauble, 2006**).

II.3.1.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique :

Très variable, souvent une structure de base comme le cycle β -lactame (famille des Bêtalactamines) sur laquelle il y a sémisynthèse. Elle donne souvent, le nom à la famille (**Anonyme 3 a ; 2006**).

II.3.1.3. Classification des antibiotiques selon l'effet

- **La bactériostase** consiste en un ralentissement de la croissance de la population bactérienne pouvant aller jusqu'à une absence de croissance.

L'effet (ou activité) bactériostatique d'un antibiotique sur la population d'une souche bactérienne est indiqué par la détermination de la mesure de la CMI (concentration minimale inhibitrice)

- **La bactéricide** consiste en la destruction d'une partie de la population bactérienne d'une souche bactérienne.

L'effet (ou activité) bactéricide d'un antibiotique sur une souche bactérienne est indiqué par la détermination de la mesure de la CMB (concentration minimale bactéricide).

Tableau 5 : Classification d'antibiotiques suivant leur effet (Mogenet et Fedida, 1998).

Action bactériostatique		Tétracyclines -Macrolides Sulfamides
Action bactéricide	Actifs uniquement sur les germes en voie de multiplication (septicémie, infections aiguës)	-Bêta-lactamines
	Actifs sur les germes au repos (infections chroniques), et en voie de multiplication.	Aminosides Colistine Quinolones

II.3.1.4. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne

Selon la cible bactérienne au niveau de laquelle ils agissent, les antibiotiques peuvent être classés en cinq groupes (tableau 6).

- Antibiotiques agissant au niveau de la paroi bactérienne.
- Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique.
- Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes (synthèse protéique).
- Antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse des acides nucléiques.
- Antibiotiques agissant par autres mécanismes.

Tableau 6: Classification des principaux antibiotiques vétérinaires (AFSSA, 2006).

Principales Familles d'antibiotiques à usage vétérinaire	Groupe d'AB	Sous-familles d'antibiotiques	Exemples de principes actifs à usage vétérinaire
Bêta-lactamines	Les Pénames	Pénicillines Les Méthoxy-pénames Les Oxapénames Les Carbapénames	Pénicillines G, M et A Carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline) Uréidopénicillines (pipéracilline, mezlocilline) Amidinopénicillines (pivmécillinam : sélexid)
	Les Pénèmes	Carbapénèmes Sulfopénèmes Oxapénèmes	
	Les Céphèmes	Céphalosporines Oxacéphèmes Céphamycines Carbacéphèmes	1ère génération : céfalotine, céfazoline 2eme génération : céfuroxime, céfamandole 3eme génération : céfotaxime, céftriaxone 4eme génération : céfépime, céfpirome
	Les Monolactames	Monobactames Nocardicines Monophosphames Monocarbames Monosulfactames	

Chapitre II

Généralités sur les Antibiotiques

Polymyxines			Colistine Polymyxine B
Aminosides			Gentamicine Apramycine
Macrolides apparentés et		Macrolides Lincosamides Pleuromutilines	Erythromycine Spiramycine Clindamycine Tiamuline
Cyclines			Chlortétracyclines Doxycycline
Phénicolés			Florfénicol Thiamphénicol
Quinolones		Quinolones Fluoroquinolones	Fluméquine Enrofloxacin Marbofloxacin
Sulfamides			Sulfadiazine Sulfadiméthoxine Sulfaméthoxazole +Triméthoprim

* Pour certains antibiotiques, il existe différentes générations définies en fonction de leurs caractéristiques, de leur spectre d'activité et de leur date de commercialisation. Plus la génération est récente, plus les antibiotiques sont efficaces.

N.B. : Des antibiotiques à usage vétérinaire appartiennent à d'autres familles non décrites ci-dessus. C'est le cas par exemple de la bacitracine ou la rifamycine.

II.3.1.5. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité

Chaque antibiotique est caractérisé par un spectre qui correspond à l'éventail des germes qu'il peut toucher, à dose plus ou moins élevée. Il est différent pour chaque famille d'antibiotiques, bien qu'il puisse se recouper, en partie ou en totalité, avec celui d'autres antibiotiques, c'est à dire que les mêmes germes peuvent être sensibles à plusieurs antibiotiques à la fois. On a ainsi des antibiotiques à spectre très large, large, moyen, ou étroit, (Maur, 1979).

Ce spectre va guider le vétérinaire dans son choix, même si les sensibilités mesurées en laboratoire ne sont pas forcément celles obtenues en élevage. Les bactéries, en effet, peuvent acquérir des résistances et un certain nombre d'entre elles ne manquent pas d'imagination pour se protéger des antibiotiques, (Anonyme4, 2003 ; Anonyme 1 a, 2007)

II.4. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne ; cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés (figure 1), (Mevius *et al.*, 1999; Oxoby, 2002; Anonyme 2, 2005; Anonyme 3, 2006; Cuq, 2008).

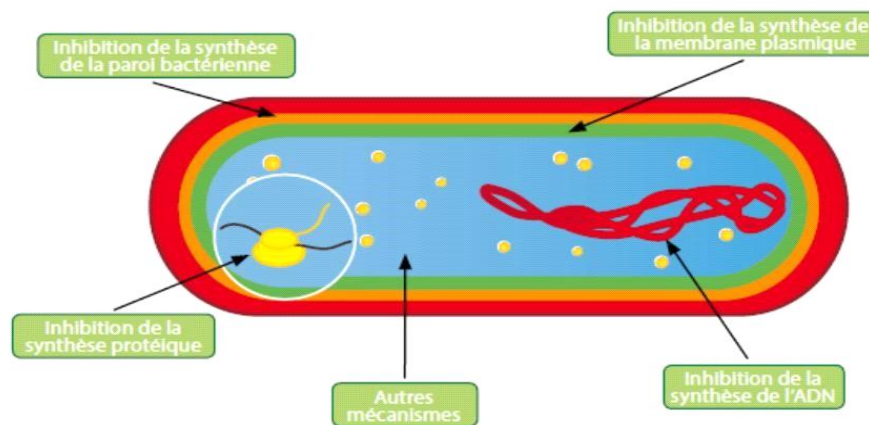


Figure 1 : Mode d'action des antibiotiques sur une bactérie (AFSSA, 2006).

II.4.1. Sur la paroi bactérienne

En inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane (muréine composant essentiel de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité ce qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra cytoplasmique) au cours de la multiplication cellulaire, la nouvelle bactérie n'est plus protégée entraînant ainsi une lyse bactérienne.

- Les bêta-lactamines
- Les glycopeptides
- La fosfomycine

II. 4.2. Sur la membrane cellulaire

En désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur.

- Les polymyxines.

II. 4.3. Sur les ribosomes

Ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines ou la formation de protéines anormales.

- Les phénicols.
- Les tétracyclines.
- Les macrolides, lincosamides et synergistines.
- L'acide fusidique.
- Les aminosides.

II.4.4. Sur l'ADN

En empêchant sa réplication et en inhibant la biosynthèse protéique.

- Les sulfamides et le triméthopime.
- Les quinolones.

- Les quinolones classiques.
- Les fluoroquinolones.
- Les rifamycines.
- Les nitro-imidazolés.

II.5. Les antibiotiques interdits dans le traitement des animaux destinés à la consommation humaine :

Les anti-infectieux présents dans le tableau suivant (tableau 5) ont été interdits d'utilisation chez les animaux destinés à la consommation humaine.

Tableau 5 : 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

II.6. L'administration d'un médicament antibiotique (Pharmacocinétique) :

Après administration orale ou parentérale d'un médicament à un animal, on distingue classiquement quatre étapes pharmacocinétiques :

- l'absorption et distribution
- les biotransformations.
- l'élimination.

II.6.1. Absorption et distribution :

L'absorption correspond à la phase de dissolution du médicament et à l'apparition du ou des principes actifs dans le sang. Puis le principe actif est transporté dans le sang par la circulation sanguine et diffuse dans les organes et les tissus : c'est la phase de distribution. En règle générale, on observe deux fractions du principe actif dans le sang, une fraction libre et une fraction liée aux protéines plasmatiques. La fraction qui diffuse dans les organes et les tissus correspond à la fraction libre et on observe alors une fixation tissulaire. Les principes actifs dont la fixation tissulaire est la plus importante laisseront en général le plus de résidus (Source : JAUSSAUD, Cours de pharmacologie ENVL, 2002).

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

II.6.2. Biotransformations :

Au sein des tissus, a lieu des biotransformations ou métabolisme qui sont un ensemble de réactions chimiques, en général catalysées par des enzymes, ayant pour effet de modifier la structure des principes actifs. On observe par exemple des oxydations, des hydroxylations, des réductions ou des hydrolyses (Source : JAUSSAUD, Cours de pharmacologie ENVL, 2002).

Les biotransformations peuvent conduire à une inactivation et une détoxication des principes actifs vis à vis de l'organisme ou au contraire à un processus d'activation. Les réactions métaboliques que subissent les principes actifs peuvent conduire à une détoxication de deux façons :

- par inactivation, c'est-à-dire par blocage chimique des groupements responsables de l'activité pharmacologique ou toxique,
- par augmentation de l'hydrosolubilité favorisant l'élimination urinaire.

Mais elles peuvent aussi parfois conduire à une augmentation voire à une apparition d'activité pharmacologique.

Les biotransformations représentent un phénomène majeur dans le processus de formation des résidus : elles conditionnent en effet en grande partie la persistance des substances médicamenteuses dans l'organisme des animaux traités (et dans les denrées issues de ces animaux), la nature des résidus et leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques.

Ainsi, seule une fraction des résidus présents dans les tissus des animaux, est identique à la molécule originelle, l'autre fraction correspondant à divers métabolites de cette molécule.

II.6.3. Elimination :

a. Différentes voies d'élimination

L'élimination est la dernière phase du devenir du médicament. Elle s'effectue par différentes voies :

- par voie rénale, dans l'urine,
- par voie biliaire, dans les matières fécales,
- par élimination dans les œufs,
- par élimination lactée, dans le lait.

La ou les voies d'élimination d'un principe actif antibiotique dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques (Source : JAUSSAUD, Cours de pharmacologie ENVL, 2002).

II.7. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques

Il existe trois principaux types de facteurs pouvant modifier les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament antibiotique :

- Des facteurs liés au médicament,
- Des facteurs liés au mode et à la voie d'administration, -
- Des facteurs liés à l'animal.

II.7.1. Facteurs liés au médicament

La forme physique et les excipients jouent un rôle dans la diffusion du ou des principes actifs. De nombreux constituants utilisés dans les spécialités pharmaceutiques, interviennent dans la diffusion (**Fiscus-Mougel, 1993**) :

- Les véhicules : les solutions aqueuses ont une diffusion plus aisée que les solutions huileuses. Il y a également des variations entre les différents véhicules huileux : une huile végétale constituée d'acides gras a un effet retard moindre qu'une huile minérale (huile de paraffine ou de vaseline) à base d'hydrocarbures. L'augmentation de la viscosité retarde la diffusion.
- Les adsorbants agissent en maintenant le principe actif sur le site d'administration.
- Les tensioactifs ont pour rôle de stabiliser deux phases non miscibles et interviennent aussi dans les émulsions ou les solutions micellaires.

II.7.2. Facteurs liés au mode et à la voie d'administration

a. Voie parentérale :

- L'administration intraveineuse correspond à l'introduction du médicament directement dans la circulation sanguine. Il n'y a donc pas de phase d'absorption et la phase de distribution commence immédiatement.
- La résorption est plus rapide après une injection intramusculaire. Cependant, la vitesse de résorption peut être augmentée ou diminuée par la forme galénique (formulation longue action ou retard).

Remarque : chez les volailles, l'injection des produits pharmaceutiques doit se faire dans les muscles pectoraux et non pas dans les cuisses. L'élimination est plus rapide après dépôt dans les régions postérieures car l'irrigation de celles-ci est assurée par des vaisseaux participant à l'irrigation rénale ; un produit directement éliminé par le rein qui serait injecté dans la cuisse sera éliminé avant qu'il soit distribué à l'ensemble de l'organisme (**Fontaine et Cadoré, 1995**).

b. Voie orale

La voie orale est assez complexe car de multiples facteurs interviennent comme les particularités du système gastro-intestinal dans les différentes espèces, la présence d'aliments ou encore la maturité du système digestif.

L'administration orale est la plus utilisée en thérapeutique aviaire dont les traitements sont effectués dans l'eau de boisson ou dans l'aliment (**Dorrestein et Van-Miert, 1998**).

c. Inhalation :

Chez les volailles, l'utilisation de l'inhalation a pour but essentiellement d'humidifier les voies aériennes et de traiter localement les atteintes respiratoires (**Van-Alestine et Deyer, 1995**).

II.7.3. Facteurs liés à l'animal**a. Facteur lié à l'espèce de l'animal**

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

b. Facteur lié à l'âge de l'animal :

Un animal jeune ou âgé présente des capacités de détoxification hépatique et d'élimination moins importantes qu'un adulte. Ceci peut influencer sur les cinétiques de métabolisation et d'élimination et donc sur la quantité de résidus présents dans les tissus, résidus qui mettront alors plus de temps à être éliminés.

c. Facteur lié à l'état pathologique de l'animal

L'influence d'un état pathologique, infectieux et inflammatoire, sur les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament, (**Fiscus-Mougel, 1993**).

II.8. Utilisation des antibiotiques :**II.8.1. Objectif d'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production****a. Utilisation à titre thérapeutique curatif :**

Afin d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité (**ZANDITENAS, 1999**) lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine.

b. Utilisation en métaphylaxie :

Elle 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 métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au sein du lot de 10 à 15 % de l'effectif (Maillard, 2002)

c. Utilisation en antibio-prévention :

Les antibiotiques peuvent être administrés à des périodes critiques de la vie, sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue. Dans ces conditions, on parle d'antibio-prévention car le traitement permet d'éviter totalement l'expression clinique. Cette modalité d'utilisation des antibiotiques est adaptée à une situation sanitaire donnée et doit être provisoire et ponctuelle.

d. Utilisation en tant qu'additifs dans l'alimentation animale

L'usage des antibiotiques dans l'aliment à titre d'additifs est très limité actuellement. Ces « antibiotiques régulateurs de flore » (ARF) ou « antibiotiques promoteurs de croissance » (AGP pour « antibiotic growth promotors ») sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et en vue d'améliorer la croissance des animaux par un effet régulateur au niveau de la flore intestinale. Ces antibiotiques sont tous des agents chimiothérapeutiques non utilisés en médecine humaine pour limiter les risques de sélection de résistance vis-à-vis de molécules d'intérêt médical majeur pour la médecine humaine (Afssa., 2006).

Chapitre III

Les résidus d'antibiotiques

III.1. Définition des résidus d'antibiotiques :

Selon la directive Européenne (Directive 81/851/CEE, 1981), les résidus sont définis comme étant : « Tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré ». Tandis que, le règlement 2377/90/CEE modifie légèrement cette définition en la complétant : « Les résidus 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 après l'administration de médicaments et susceptibles d'être retrouvés dans les denrées alimentaires produites par ces animaux » (Stoltz, 2008).

III.1.2. Origine des résidus d'antibiotiques :

Les résidus d'antibiotiques présents dans les viandes ont pour origine un traitement médicamenteux (antibiotique) reçu par l'animal. Leur présence dans les muscles et/ou certains tissus de l'animal dépend des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament administré ainsi que de la voie d'administration (Stoltz, 2008).

III. 1. 3. Nature des résidus :

La nature chimique des résidus est fortement conditionnée par les biotransformations et les méthodes de dosages. On distingue deux grands types de résidus : les résidus extractibles et les résidus non extractibles. Cette distinction est basée sur les possibilités de passage des composés étudiés dans les solvants d'extraction (Stoltz, 2008).

A. Les résidus extractibles :

Les résidus extractibles ou « libres » représentent la fraction pouvant être extraite des tissus ou des liquides biologiques par divers solvants, avant et après dénaturation des macromolécules. Les composés concernés sont le principe actif initial et ses métabolites, en solution dans les liquides biologiques ou liés par des liaisons non covalentes, donc labiles, à des biomolécules. Ce sont des résidus précoces, qui prédominent dans les premiers jours suivant l'administration du médicament, mais ayant une demi-vie assez brève et dont le taux devient généralement négligeable trois à cinq jours après le traitement. Ils ne forment qu'une proportion faible des résidus totaux (Dziedzic, 1988).

B. Résidus non-extractibles

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

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

III.1.2. Propriétés des résidus :

III.1.2.1. Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais :

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

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

La biodisponibilité des résidus peut être évaluée par la biodisponibilité globale des résidus totaux. Il s'agit alors d'une « biodisponibilité de relais » qui nécessite un animal relais. Des expérimentations ont montré que la biodisponibilité secondaire d'une substance est inférieure à sa biodisponibilité primaire. Le facteur limitant correspond à la fraction liée des résidus. L'étude de la biodisponibilité de relais permet d'apprécier le risque encouru par le consommateur et permet d'aborder les notions de « toxicodisponibilité » et de « toxicité de relais » (**Dziedzic, 1988**).

III.1.2.2. Notion de toxico-disponibilité :

Les métabolites reconnus toxiques sont en général extractibles et donc relativement biodisponibles. Leur toxico-disponibilité est donc toujours à craindre (**Dziedzic, 1988**).

Les résidus liés sont généralement peu biodisponibles. Leur toxico-disponibilité est donc faible (**Labie, 1982**). D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immune de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique.

2.1. Devenir des résidus chez l'homme :

2.1.1. Dilution :

Les résidus d'antibiotiques sont dilués par les autres aliments, l'eau de boisson, les sécrétions gastriques, salivaires et intestinales : cela représente environ 8 litres par jour. Le facteur de dilution peut être estimé entre 10 et 20 (**Fiscus-Mougel, 1993**).

2.1.2. Absorption

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

2.1.3 Fixation :

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

2.2. Facteurs de variation de l'activité des résidus :

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

- Un facteur de dégradation de la molécule du résidu, par exemple par des enzymes produites par des bactéries intestinales.
- Le facteur de l'anaérobiose : pour la plupart des antibiotiques, l'activité antibactérienne est nettement plus faible en anaérobiose qu'en aérobiose.

- Le pH qui modifie l'activité des antibiotiques. Certains antibiotiques sont détruits au niveau de l'estomac à cause du pH acide, comme la pénicilline G. Les β -lactamines, les tétracyclines et le triméthoprim ont une meilleure activité antibiotique à un pH légèrement acide, les aminosides sont au contraire plus actifs à pH alcalin.

3. Réglementation autour des résidus d'antibiotiques :

Au début des années 1980, le développement de la chromatographie liquide haute performance (CLHP) liée aux méthodes de détection, va permettre de détecter systématiquement des quantités infimes de résidus dans les denrées alimentaires. Ces quantités étaient si faibles dans la grande majorité des cas, qu'il devenait important d'évaluer le danger qu'elles représentaient vraiment pour la santé publique. Cette présence va donc conduire les autorités européennes, dans le cadre réglementaire à la mise sur pied d'une limite maximale de résidu (LMR) (**Mensah et al., 2014**).

3.1. Délai d'attente :

3.1. Définition :

Selon l'article L.617-2 du CSP de la CEE, le temps d'attente est défini comme étant le délai à observer la dernière administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrée alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieurs aux limites maximales établies par le règlement n°90-2377(CEE), (**Milhaud et Pinault, 1999**).

C'est aussi le délai à observer entre l'administration du médicament à un animal dans les conditions normales et l'utilisation des denrées alimentaires provenant de cet animal pour garantir que ces denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur, (**Milhaud, 1978**).

3.1.2 Fixation du temps d'attente :

Pour fixer le temps d'attente d'une substance, il faut étudier son métabolisme pour connaître les lieux d'accumulation et les voies d'excrétion du composé de départ et de ses métabolites et étudier leur décroissance en fonction du temps. Ceci nécessite une première investigation avec des molécules marquées, puis de nombreux travaux complémentaires pour les doser. Les différents

temps d'attente proposés devront assurer qu'il n'y a pas de résidus mesurables dans les productions d'animal vivant ou dans les denrées alimentaires obtenues après l'abattage, (Milhaud, 1978).

Tableau 6 : exemples de temps d'attente (Fabre et al., 2006).

Principe actif	Espèces cibles	Temps d'attente
Pénicilline G	Bovine, ovine, caprine, porcine.	21 jours
Oxytétracycline	Bovine, ovine, caprine, porcine	21 jours
Erythromycine	Volailles	21 jours

3.1.3. Modalité de détermination du temps d'attente :

Le temps d'attente est calculé en utilisant les résultats des études pharmacocinétiques de déplétion des résidus, réalisées sur un nombre suffisant d'animaux, recommandé par la ligne directrice, (Milhaud et Pinault, 1999).

-Méthode Classique :

Consiste à fixer comme temps d'attente, le délai nécessaire pour que tous les tissus, de tous les animaux d'essai, présentent une teneur en résidus inférieure à la LMR fixée pour chacun d'eux. Ce délai de sécurité peut être estimé à 10 à 30% du délai précité, ou 1 à 3 fois la demi-vie d'élimination, en tout cas au moins 1 à 2 jours (Milhaud et Pinault, 1999).

- Nouvelle méthode proposée :

Elle utilise une approche statistique se basant sur des principes de pharmacocinétique bien établis. Elle considère que l'élimination des résidus correspond à un modèle cinétique monocompartimental, la décroissance des concentrations en fonction du temps d'attente par une analyse de régression linéaire du log de la concentration en fonction du temps (Milhaud et Pinault, 1999).

3.2. Limite maximale des résidus d'antibiotiques :

3.2.1 Définition :

Une LMR est la concentration maximale de résidus qui peut demeurer dans les tissus ou les produits alimentaires issus d'un animal destiné à l'alimentation humaine à qui l'on a administré des médicaments vétérinaires et que le consommateur et sans effet sur les processus de fabrication (Pouliquen et Le Bris, 2001) ; (Fabre et al, 2006).

3.2.2 Fixation de la LMR :

La notion de 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. Cette LMR est calculée en prenant en compte le risque toxicologique et l'effet potentiel des résidus sur la flore digestive d'homme.

Selon Fabre et al (2006) la fixation de la LMR s'appuie sur 3 notions essentielles :

- Recherche de la dose sans effet sur l'animal par différents tests biologiques.
- Partant de cette DSE et de facteurs de sécurité, calcul d'une Dose Journalière Admissible (DJA).
- Partant de cette DJA, de la connaissance de consommation alimentaire moyenne des habitants et de l'analyse de la répartition dans les différents tissus et organes, on calcule les LMR.

Tableau 7 : Exemples de limite maximale de résidus (Fabre et *al.*, 2006).

Principe actif	Espèces	Organes	LMR ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Danofloxacin	Volailles	Muscle	200
		Graisse	100
		Foie	400
		Rein	40
Deltaméthrine	Tous les ruminants	muscle	10
		Graisse	50
		Foie	10
		Rein	10
Abamectine	Ovins	muscle	20
Avilamycine	Volailles	Graisse	50
		Foie	25
		Rein	20
		muscle	50
		Graisse	100
		Foie	300
		Rein	200

4. Objectifs et stratégie d'évaluation des résidus :

C'est une démarche visant la protection de la santé publique consistant à définir la concentration maximale de résidus, résultant de l'utilisation normale du médicament, reconnue comme acceptable, dans ou sur un aliment, sans qu'il en résulte un risque d'altération de la santé du consommateur. Cette concentration est la LMR.

La fixation des LMR est l'aboutissement de la première phase de l'analyse des risques formalisés en dernier lieu par la Comité du Codex Alimentarius sur les résidus de Médicaments Vétérinaire dans les Aliments (CCVRDF). Cette analyse des risques comporte 3 composantes (Milhaud et Pinault, 1999) :

- L'appréciation des risques (C'est un processus à base scientifique en 4 étapes : L'identification des dangers ; La caractérisation des dangers ; L'évaluation de l'exposition ; La caractérisation des risques.
- La gestion des risques.
- La communication sur les risques.

5. Toxicité et danger dus à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale

5.1 La toxicité directe

La toxicité directe des résidus d'antibiotiques est assez difficile à mettre en évidence car il s'agit en générale de toxicité chronique. Cette toxicité ne s'exprime qu'après consommation répétée de denrées alimentaires contenant des résidus du même antibiotique, c'est-à-dire qu'après absorption répétée de nombreuses faibles doses de toxique.

De plus, la molécule antibiotique subit des biotransformations dans l'organisme de l'animal. Les résidus d'une molécule antibiotique donnée ne sont donc pas tous identiques à la molécule originelle et n'ont donc pas toutes les mêmes propriétés. La toxicité de chaque résidu peut être augmentée, diminuée ou modifiée par rapport à la toxicité de la molécule antibiotique originelle. La toxicité des résidus est même susceptible d'être modifiée lors des traitements de conservation ou de préparation culinaire (**Labie, 1982**).

Le risque de toxicité directe dépend alors de la dose ingérée, de la nature chimique de l'antibiotique initialement administré et de celle des résidus.

5.2. Risques liés à la présence de résidus :

5.2.1 Risques allergique

La réponse immunitaire allergique comporte deux phases : la phase sensibilisante et la phase déclenchante. Ces deux phases nous permettent de distinguer deux particularités chez les antigènes (**Fiscus-Mougel, 1993**) :

- L'allergénicité d'un antigène qui correspond à sa capacité à induire la production d'immunoglobulines spécifiques de type E (IgE),

- L'immunogénicité d'un antigène qui correspond à sa capacité à être reconnu par les anticorps ou par certaines structures cellulaires et ainsi provoquer une réaction de type allergique chez les individus sensibilisés.

On distingue 4 types de mécanismes immunologiques d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs.

Tableau 8 : Classification de Gell et Coombs des réactions immuno-allergiques (**Demoly et al., 2000**).

Type	Dénomination	Effecteur et mécanisme	Réaction clinique
I	Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	IgE, mastocytes et basophiles	Choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, bronchospasme
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM, complément, phagocytose	Cytopénies et/ou néphrites
III	Hypersensibilité par complexes immuns	Précipitines, IgM, IgG, complément	Maladie sérique, fièvres, urticaire, glomérulonéphrites, vascularites
IV	Hypersensibilité retardée	Lymphocytes T	Eczémas de contact, éruptions maculopapuleuses

Les mécanismes de l'allergie aux résidus d'antibiotiques sont variés et peuvent correspondre aux quatre types de réactions immunologiques de la classification de Gell et Coombs(**Demoly et al., 2000**).

L'évaluation du risque allergique peut se faire en essayant de déterminer des doses de résidus sans effet immunopathologique. Dans le domaine de l'allergie, la relation dose-effet a certaines particularités car des doses faibles peuvent être à l'origine de réactions parfois graves (**Burgat-Sacaze, 1981**).

Tableau 9 : Principales classes d'antibiotiques et les risques potentiels

Classe	Risques pour la santé
Sulfamides	Allergie (avec des éruptions cutanées), le syndrome de Sweet, le syndrome de DRESS, leucopénie.
Quinolones	Réactions immédiates d'hypersensibilité (urticairre, œdème de Quincke, choc anaphylactique), exanthème, syndrome de Sweet
Bêta-lactamines	Réactions immédiates : urticairre, œdème de Quincke, rhinite, bronchospasme et choc anaphylactique, une anémie hémolytique, une neutropénie, éosinophilie. Éruptions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Tétracyclines	Syndrome d'hypersensibilité du médicament, lupus érythémateux d'origine médicamenteuse comme l'éruption, l'anaphylaxie, le syndrome de DRESS, syndrome de Sweet
Aminoglycosides	Dermatite de contact allergique
Phénicolés	Rare suppression de la moelle osseuse : anémie aplasique
Macrolides	Rares
Lincosamides	Blocage neuromusculaire avec paralysie post-anesthésique, dépression cardiaque après injection IV trop rapide, des allergies et une dégénérescence hépatique modérée

5.2.2. Risques cancérigènes liés à la présence de résidus

Certains antibiotiques ont des propriétés carcinogènes connues. Les résidus de ces antibiotiques peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme, suite à une consommation régulière d'aliments contenant ces résidus. Ces antibiotiques ou composés utilisés comme antibiotiques sont alors interdits d'utilisation chez les animaux de production. C'est le cas des nitrofuranes, des nitroimidazoles.

Cas des nitrofuranes :

Les nitrofuranes, incluant la nitrofurazone, sont des antibiotiques qui sont utilisés en médecine humaine pendant une courte durée chez les patients. Ces molécules sont bien connues

comme carcinogènes génotoxiques. L'expérimentation animale a montré que leur utilisation prolongée pouvait être à l'origine de modifications du matériel génétique et de l'apparition de tumeurs. Le pouvoir mutagène et le pouvoir carcinogène potentiels de ces composés proviennent de la nitro-réduction du médicament, conduisant à la formation de métabolites électrophiles et à leur fixation à l'ADN.

5.2.3. Risques liés à la modification de la flore digestive

▪ La flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation

L'activité des résidus d'antibiotiques peut provoquer la mort de certaines bactéries ou diminuer leur aptitude à proliférer dans l'intestin : vitesse de croissance diminuée, affinité pour un substrat nutritionnel diminuée ou adhésion diminuée.

L'atteinte de certaines populations bactériennes qui font partie de la flore normale entraîne le développement d'autres populations bactériennes pouvant être pathogènes ou opportunistes. Ce phénomène est appelé « abaissement des barrières microbiologiques » (Tancrede *et al.*, 1977) ou « diminution de la résistance à la colonisation » (Vollaard et Clasener, 1994). L'effet de barrière est ainsi défini comme l'action antagoniste exercée par la microflore envers certaines bactéries, notamment celles qui viennent de l'extérieur (Corpet, Brugere, 1995).

▪ Risques microbiologiques pour le consommateur :

- L'affaiblissement des barrières microbiologiques peut avoir plusieurs conséquences néfastes pour la santé publique ou pour l'individu (Cerniglia et Kotarski, 2005).
- Le développement d'une pathologie gastro-intestinale déséquilibrée ou modification de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée.
- La Modification de l'équilibre de la flore digestive.
- L'apparition de souches résistantes aux antibiotiques.

Depuis l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique, la pression de sélection s'est accrue, favorisant les bactéries ayant acquis des moyens de défense. Ce contact permanent avec les antibactériens et la coexistence de nombreuses bactéries dans un même milieu sont les facteurs essentiels de l'émergence de la résistance (Schwarz, Chaslus-Dancla, 2001). L'implication de l'usage thérapeutique des antibiotiques en élevage a été démontrée dès les années 50, avec l'apparition de souches résistantes à la streptomycine, aux sulfamides ou aux tétracyclines peu de

temps après leur commercialisation. Ceci s'est confirmé avec d'autres molécules plus récentes (ampicilline, gentamicine) (Guillot, Lafont, Chalus-Dancla,1983).

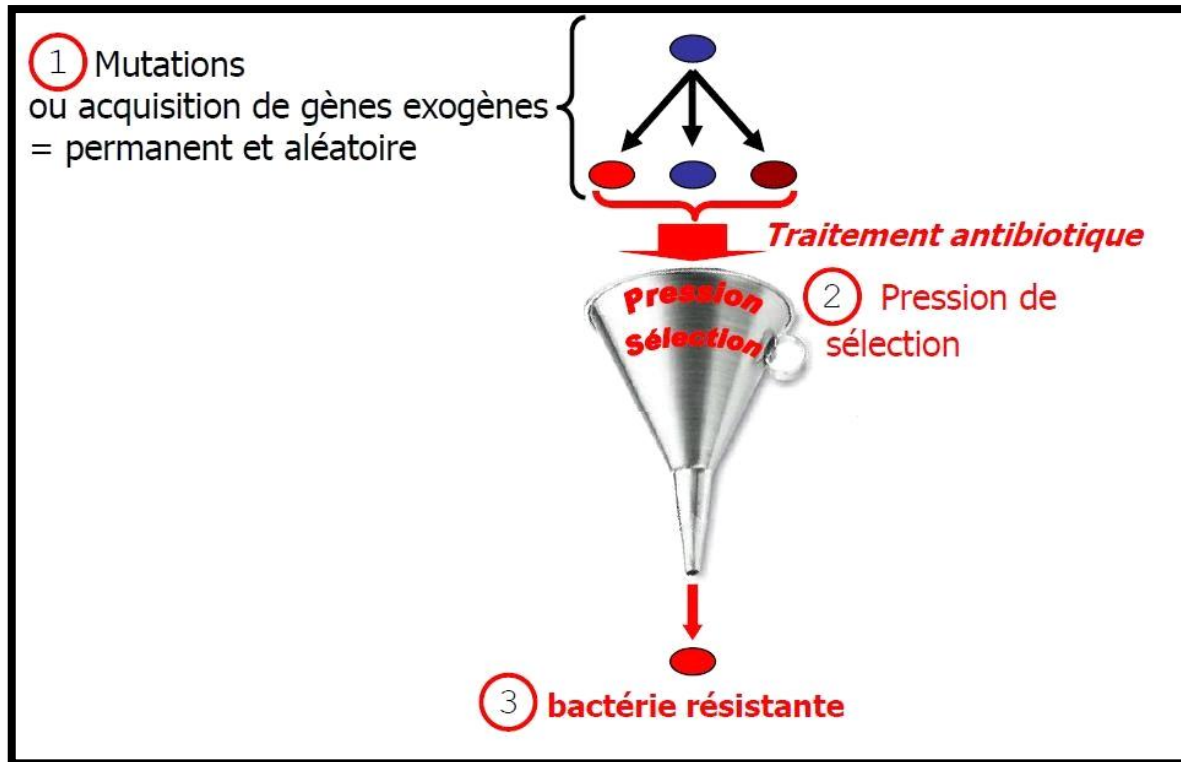


Figure 2 : Origine des résistances [(Guillot, Lafont, Chalus-Dancla,1983).

III. Mécanismes de la résistance bactérienne

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits. Ils sont, cependant, plus rares et surtout associés à certaines classes de composés (Guardabassi et Courvalin, 2006).

Trois mécanismes fondamentaux confèrent aux bactéries une résistance aux antibiotiques. Une bactérie peut modifier la cible de l'antibiotique. Ce changement peut porter sur la structure même de la cible ou sur le développement d'une voie métabolique alternative. Il fait entrer en jeu les ribosomes, les parois ou les enzymes ADN. Par exemple, les macrolides agissent en se fixant sur

les ribosomes des bactéries. Pour résister à cette famille d'antibiotiques, les bactéries peuvent opérer une mutation des gènes codant le ribosome ce qui empêche l'antibiotique de le reconnaître.

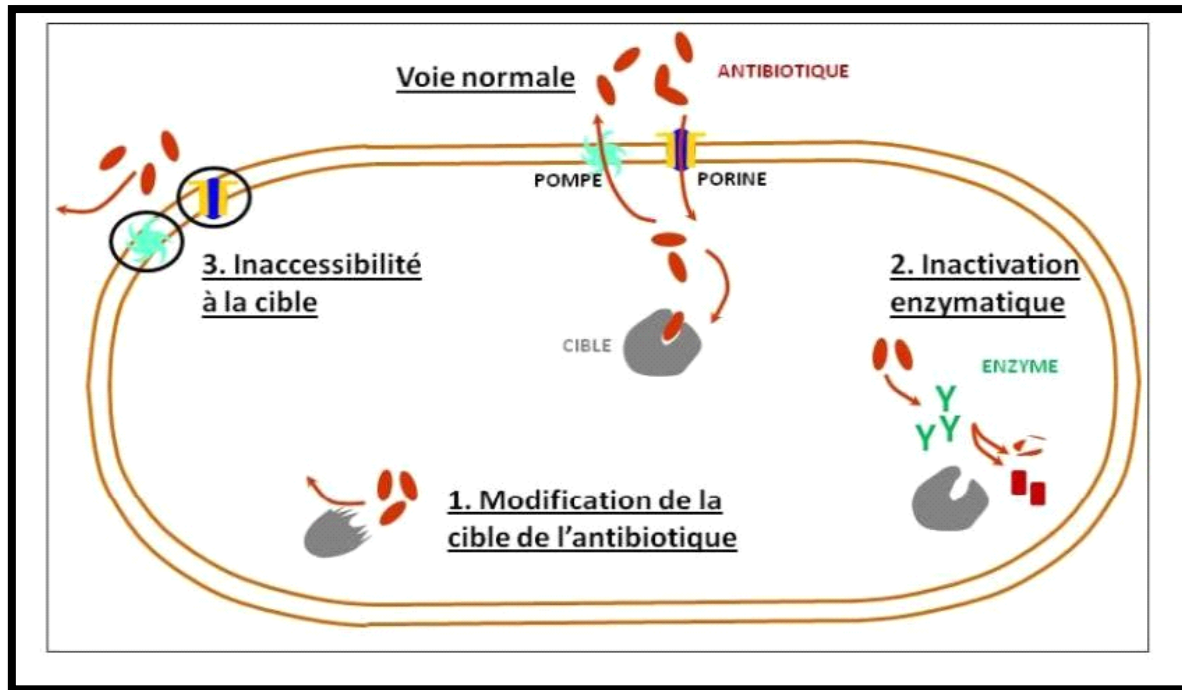


Figure 3 : Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne (Millemann, 2010).

- **La modification de la cible** est une stratégie utilisée contre toutes les familles d'antibiotiques. Ce mécanisme est bien développé par les bactéries Gram négatif qui grâce à des modifications dans les cibles primaires et secondaires parviennent à développer des hauts niveaux de résistance.

Toutes les molécules d'une famille ayant, en général, la même cible, la résistance est souvent croisée pour toutes les molécules d'une même famille. Néanmoins, d'un point de vue clinique, certaines molécules dans une famille donnée peuvent conserver une efficacité car les augmentations de CMI ne sont pas toutes proportionnelles. (Guérin-Faublée, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

- **L'inactivation enzymatique** : la production d'enzymes détruisant ou modifiant l'antibiotique. Ce dernier ne peut plus se fixer sur sa cible. Cette modification enzymatique est un des mécanismes de résistance aux β -lactamines, macrolides, aminosides et chloramphénicol. Une résistance croisée apparaît avec ce type de mécanisme mais elle est moins élevée qu'avec le

phénomène de modification de la cible de l'antibiotique (Guérin-Faublée, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

- **L'inaccessibilité à la cible** : Il est consisté en la diminution de la perméabilité membranaire ou le phénomène d'efflux.

Cette modification peut passer par une mutation des gènes codant les porines membranaires. Ces dernières contrôlent les molécules passant la paroi. Elles constituent la porte d'entrée des antibiotiques. La modification des porines passe souvent par une réduction de leur taille empêchant ainsi le passage des antibiotiques. Cette stratégie est particulièrement développée par les bactéries Gram négatif et concerne de multiples antibiotiques.

Les bactéries développent aussi des mécanismes actifs de rejet des antibiotiques via des pompes membranaires. Ce type de résistance concerne plusieurs familles d'antibiotiques dont les β -lactamines, les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones (Guérin-Faublée, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

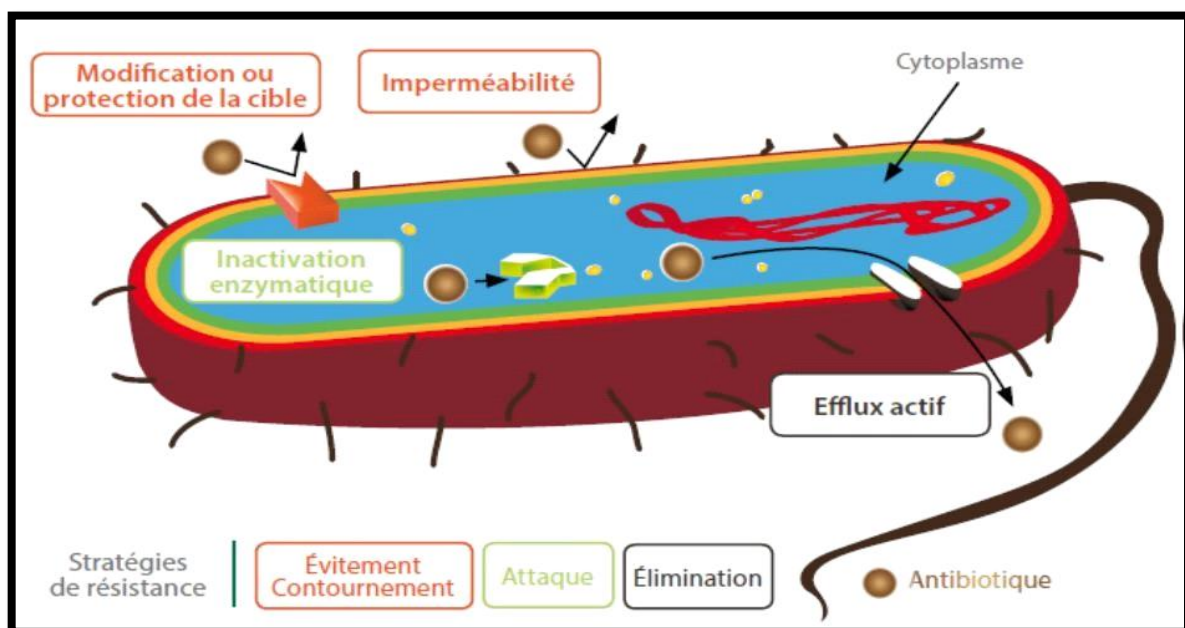


Figure 4 : Autre mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques (Doublet et al., 2012).

- **L'évitement / le contournement** : modification ou protection de la bactérie qui empêche l'antibiotique de se lier :

- **soit à la paroi bactérienne** : ce qui est à l'origine d'une imperméabilité. C'est le cas de la résistance à certaines bêta-lactamines ou tétracyclines,
- **soit à sa cible interne** : c'est le cas pour les streptocoques dont l'acquisition d'une enzyme, la méthylase, modifie la structure du ribosome, diminuant alors son affinité pour les macrolides.
- **L'attaque** : modification et/ou dégradation de l'antibiotique administré par des enzymes bactériennes, l'antibiotique est alors inactif. C'est le cas des bêta-lactamases, et en particulier des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), enzymes produites par les entérobactéries qui dégradent spécifiquement les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, y compris les C3G et C4G pour les BLSE.
- **L'élimination** : rejet accéléré de l'antibiotique dans le milieu extérieur par des pompes moléculaires, l'antibiotique n'accède alors plus en quantité suffisante à la cible présente dans la bactérie. C'est le cas de l'expulsion, par efflux, des tétracyclines ou des fluoroquinolones par *E. coli* (Doublet et al, 2012). Une même espèce bactérienne peut présenter plusieurs mécanismes de résistance à une même famille d'antibiotiques.

5.2.4. Risques d'ordre technologique :

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

5.2.5. Risques pour l'environnement :

Il est admis qu'après un traitement d'ATB, les animaux excrètent dans leur environnement une fraction de dose administrée. On constate des disparités dans le temps de demi-vie selon la molécule. Ceci implique une persistance longue de certains ATB dans l'environnement qui peuvent être présent dans les eaux de surface. Cela conduit à une pollution chimique d'environnement, avec une action sur la flore commensale, d'autant plus que les ATB excrétés sont à doses inférieures aux CMI, (Chatellet, 2007).

L'administration d'ATB peut avoir des conséquences indirectes sur l'environnement. Les mutants peuvent contaminer les denrées alimentaires. De plus ; un animal peut se contaminer en s'abreuvant aux eaux de surface. Aussi les bactéries d'origine fécale sont épandues avec le fumier, et par conjugaison peuvent transmettre leurs éventuels gènes de résistance aux bactéries de sol. L'utilisation des ATB en élevage représente donc un risque de sélection de résistance chez les bactéries environnementales, (**Chatellet, 2007**).

Chapitre VI :
Les méthodes de
détection

1. Méthodes de détection des résidus d'antibiotiques :

La présence des résidus d'antibiotiques dans les denrées pose donc un véritable problème de santé. D'où la nécessité d'instaurer des plans de surveillance et de contrôle des denrées alimentaires d'origine animale. Des méthodes de leur détection, existent à cet effet et sont sans cesse améliorées pour les rendre plus fiables (**Kantati, 2011**). Ces méthodes peuvent être regroupées en deux catégories que sont les tests de dépistage et les tests de confirmation.

1. Méthodes de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques :

1.1. Méthode de détection biologique microbiologique :

1.1.1. Méthode alternatives (Premitest) :

Le Premitest est basé sur l'inhibition de la croissance du *Bacillus stearothermophilus*, bactérie très sensible à de nombreux antibiotiques et aux sulfamides. Des spores standardisées sont incluses dans de la gélose additionnée de nutriments sélectionnés. Couvrant une large gamme d'antibiotiques, le Premitest est un test rapide, sensible, fiable donne un résultat fiable en moins de quatre heures, prêt à l'emploi et d'un bon rapport coût/performance. Il permet de déterminer rapidement le devenir de la viande. (**Anonyme 3 f, 2006**).

1.1.2. Méthodes de référence (méthodes des 4 boîtes) :

Elle est basée sur l'inhibition de la croissance de bactéries du genre *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*. Elle est réalisée au moyen de boîtes de Pétri contenant une géloseensemencée avec la souche *Micrococcus luteus* ou la souche *Bacillus subtilis*. Les zones d'inhibition dépourvues de colonies bactériennes autour des points de dépôts des échantillons (morceau de rein ou papier filtre imbibé d'exsudat de cortex rénal) sont révélatrices de la présence potentielle d'antibiotiques (**Scippo, Maghuin-Rogister, 2006**) ; (**Berthe et al, 2007**).

1.2. Méthodes biochimiques :

1.2.1. Méthodes enzymatique (Penzym test) :

L'enzyme (DD carboxypeptidase) ajouté dans l'échantillon, réagit lors de l'incubation avec les antibiotiques pour former un complexe stable. L'excès d'enzyme libre toujours présent dans l'extrait de viande hydrolyse un substrat de type R-D-Ala-DAla. La D-Ala ainsi formée est oxydée en acide pyruvique par une D-amino-acide oxydase avec formation simultanée d'eau

oxygénée. Cette dernière est utilisée pour oxyder, sous l'action d'une peroxydase, un indicateur organique redox non coloré

- (l'o-dianisidine) qui évoluera en un composé de couleur rose orange, (**Maghuin Rogister et al., 2001**).
- **1.2.2. Méthodes sur tiges (le test beta star) :**

C'est un test du type Récepteur Assay. Il est basé sur l'emploi d'un récepteur spécifique lié à des particules d'or. Il est très spécifique des Béta-lactamines (pénicillines et céphalosporines). Par contre, les concentrations élevées en résidus d'antibiotiques autres que les Béta-lactamines ont donné dans tous les cas des résultats positifs, (**Maghuin-Rogister et al., 2001**) ; (**Scippo, 2008**).

1.3. Méthodes immunologiques :

1.3.1. Test RIA et du test RRA :

Le test RIA est basé sur la compétition qui existe entre l'antibiotique marqué par un isotope et ce même antibiotique non marqué présent dans l'échantillon à doser, pour un récepteur bactérien. C'est à dire des bactéries porteuses de sites de liaisons spécifiques vis-à-vis de ces antibiotiques. Une variante du RIA est le RRA (Radiorécepteur Assay) qui recourt à des récepteurs pour la famille d'antibiotiques envisagée au lieu d'anticorps dans le RIA. Les seuls receptor assays qui sont couramment utilisés pour l'analyse des résidus d'antibiotiques, sont ceux développés par CHARM SCIENCES. Le kit appelé Charm II Receptor Assays permet de détecter les β -lactames, les tétracyclines, les macrolides, les aminoglycosides et le chloramphénicol dans les échantillons de lait, de viandes, dans les œufs et dans les fluides biologiques. En général, les tests RRA sont spécifiques à certaines familles d'antibiotiques et sont reproductibles mais ce type de test nécessite l'utilisation d'un compteur de rayons bêta ou gamma, (**Maghuin-Rogister et al, 2001**).

1.3.2. Test ELISA :

- Le test ELISA, quant à lui, se base sur le même principe que le RIA mise à part le fait que le marquage est enzymatique au lieu d'être radioactif. Les tests ELISA disponibles dans le commerce sont entre autres : le LacTek β -lactam, le Cite Probe et le Delvo test. Les résultats finaux obtenus sont basés sur un changement de couleur (**Maghuin-Rogister et al, 2001**).

2. Méthodes de confirmation et de quantification :

• Méthodes Chromatographiques

2.1.2 Chromatographie :

La chromatographie repose sur une succession de cycles d'adsorption/désorption (équilibres dynamiques de concentration) des divers solutés présents dans le mélange entre deux phases non miscibles, (**Anonyme 1 c, 2007**)

- une phase stationnaire fixe (Stat) : particules solides finement divisées modifiées en surface contenues dans une colonne, ou molécules greffées directement sur la paroi interne de la colonne
- une phase mobile (Mob) : phase liquide ou phase gazeuse, qui entraîne les solutés au travers de la phase stationnaire
- Les solutés migrent au travers de la colonne sous des effets antagonistes, (**Anonyme 7 b, 2008**) :
- effet d'entraînement des solutés par la phase mobile qui s'écoule au travers de la phase stationnaire
- effet de rétention des solutés par la phase stationnaire (adsorption réversible, interactions moléculaires, polaires, ioniques, diffusion)

En fonction de l'affinité de chacun des solutés vis-à-vis des phases mobiles et stationnaires, chaque soluté aura une vitesse de migration différente lors de son passage au travers de la colonne. Les solutés du mélange sont donc progressivement séparés, (**Lavallaz Et Délétroz, 1994**) ; (**Anonyme 1 b, 2007**).

4.2. Buts de la chromatographie :

On peut distinguer deux objectifs principaux :

A. Objectif Analytique

Il s'agit d'identifier des solutés qualitativement et/ou quantitativement, l'opération se faisant par le seul processus chromatographique, auquel peuvent être associées, en passage direct, d'autres techniques analytiques chimiques ou physico-chimiques destinées à faciliter l'analyse qualitative (on qualifie cela de couplage). Les quantités analysées doivent être extrêmement minimales afin de ne pas s'écarter des règles d'idéalité de la thermodynamique (le coefficient de partage n'est autre qu'une constante d'équilibre thermodynamique, où les

activités intervenantes ne sont égales aux concentrations que si elles sont très faibles). Les systèmes de détection devront donc être très sensibles, (**Anonyme 3 b, 2006**).

B. Objectif Préparatif :

Les concentrations des solutés sont ici importantes et on travaille hors des règles d'idéalité thermodynamiques. Les quantités produites demeurent cependant faibles (de l'ordre du kg / jour) et le procédé ne sera utilisé que pour préparer des substances rares, sensibles à la chaleur (protéines, etc.), (**Anonyme 3 b, 2006**).

2.1.2 Méthode spectrométrique (spectrométrie de masse (SM)) :

2.2.1. Principe de la SM :

Le spectrographe de masse consiste à ioniser par des électrons une molécule A. Celle-ci va donc donner une entité A^+ ayant perdu un électron. A^+ va pouvoir se scinder en plusieurs groupements (chargé + ou non) plus petits, ou bien se réarranger. On accélère alors ces particules par un champ électrique, puis elles sont déviées par un champ magnétique.

Un spectrographe de masse dans lequel on ne modifie aucun paramètre ne va pouvoir être étalonné. Il sera étalonné en masses molaires, puisque e est constant. Le nombre de molécules aura une incidence sur la plaque sensible du détecteur : plus nombreux sont les ions d'un type donné, plus intense sera la tache obtenue. Actuellement, les détecteurs informatisés permettent d'obtenir directement un spectre étalé, (**Anonyme 8, 2001**).

CONCLUSION

En Algérie, la viande de poulet de chair est devenue de fait un produit de large consommation ; il est donc impératif de veiller à leur bonne qualité surtout sur le plan hygiénique et médicamenteux. Afin de couvrir les besoins de marché, les élevages intensifs ont connu un développement important et rapide ce qui a connu des insuffisances assez importantes surtout de la part des éleveurs notamment dans le respect de l'antibiothérapie et dans le délai d'attente. De ces constats découlent donc le risque de présence de résidus d'antibiotiques dans ces denrées alimentaires d'où l'impact direct sur le consommateur.

Le non-respect de délai d'attente en aviculture est la principale cause de présence des résidus d'antibiotique. Ce délai doit être calculé soit par la méthode classique qui base sur le LMR ou bien la nouvelle méthode en se basent sur des principes de pharmacocinétique bien établis.

Les risques d'antibiotiques sont divers :

- Une toxicité directe
- Risque allergique
- Risque cancérigène
- Risques liés à la modification de la flore digestive
- Risque d'antibiorésistance
- Risque d'ordre technologique pour l'industrie agroalimentaire
- Risques pour l'environnement

Il existe plusieurs méthodes pour la détection des antibiotiques dans les denrées alimentaires. Par ces méthodes, il y a : le Premi test, méthodes des 4 boîtes (c'est la méthode de référence), des méthodes biochimiques (Penzym test et le test beta star) et des méthodes immunologiques (Test RIA et test RRA). Il existe d'autres méthodes de confirmation et de quantification comme les méthodes chromatographiques et spectrométriques.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Il ressort à notre études un certain nombre de recommandations et perspectives :

- ❖ Aux pouvoirs publics pour l'adoption rapide des textes règlementant la présence des résidus d'antibiotique dans les denrées alimentaires et le renforcement des capacités des laboratoires de contrôle.
- ❖ Aux éleveurs pour l'abandon des mauvaises pratiques, la santé animale devant incomber uniquement aux professionnels (vétérinaire et auxiliaires bien formés).
- ❖ Aux vétérinaires et pharmaciens vétérinaires pour une plus grande rigueur dans la délivrance des ordonnances et la vente des antibiotiques.
- ❖ Aux associations de consommateurs pour plus de sensibilisation sur le sujet et une réelle implication dans les organismes de normalisation nationaux.

Références Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Abiola, (2014).** Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique : risques de santé publique. *Revue scientifique et technique de l'Office internationale des Epizootiques*, p33.
- 2. AFSSA, (2006).** Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport du groupe de travail "Antibiorésistance". [En ligne]. Maisons-Alfort : AFSSA, 214 pages. Disponible sur : <http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf>.
- 3. Allaoui N, (2011).** Situation actuelle et perspectives de modernisation de la filière avicole en Algérie. Service des Sciences Avicoles, Département Vétérinaire, Université Hadj Lakhdar de Batna, Algérie, p 1.
- 4. Anonyme 1 a, (2007).** Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, page 1-3. disponible sur: <http://www.bacteriologie.net/index.html>(Consulter le 0601-2008).
- 5. Anonyme 3 a, (2006).** Antibiotiques. Cours de Bactériologie Générale. Faculté de Médecine COCHINPORTROYAL, Université Paris. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio1.html>(Consulter le 11-02-2008).
- 6. Anonyme 4, (2003).** Antibiotiques. Les antibiotiques sont de précieux alliés à préserver, page 24-32. <http://www.simv.org/Publications/Guide-Medicament/P24-32.pdf>(Consulter le 10- 03-2008).
- 7. Belhadj M.T, (2008).** Contribution à l'étude de la qualité bactériologique des viandes blanches commercialisées dans la Wilaya de Bordj Bou Areridj. Mémoire de Magistère, Ecole nationale vétérinaire El Harrach, Alger, p 7.
- 8. Boukhalfa L, (2006).** L'aviculture en Algérie. Journée sur la grippe aviaire. Batna. Algérie. Les 15 et 16 mars 2006.
- 9. Brunel V, Jehl N., Drouet L. Et Porthreau M.C. (2006)** - Viande de volaille : Sa valeur nutritionnelle. Ed. Sciences et techniques, Viandes Prod. Carnés, 25(1): p19-20.
- 10. Burgat-Sacaze V., Petit C,** Antibiothérapie intramammaire : notions pratiques de pharmacocinétique *Rec. Méd. Vét.*, 1983, 159, (6), p561-573

Annexe

11. **Cerioli C., Fiorentini L. And Piva G, (1992).** Valore alimentare delle carni di gallinafaraona (*Numidiameleagris*). La rivistadellaSocietàItaliana di Scienzadell 'Alimentazione, 21(4) : p 373-382.
12. **Cerniglia C.E., Kotarski S.** Approaches in the safetye valuations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora.
13. **Chaddadi Ayoub, (2013).** Résistance bactérienne aux antibiotiques véhiculée par les aliments. *Thèse de doctorat en médecine numéro 101. Université Mohammed V- Souissi Maroc*, 165 pp.
14. **Chardon Helene et Brugere Hubert, (2014).** Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. *Centre d'information des viandes*, p 9-13, 17. [http:// www.civ-viande.org](http://www.civ-viande.org) visité le 19 Août 2015.
15. **Chataigner B. Stevens A, (2002).** Investigation sur la présence de résidus d'antibiotique dans les viandes commerciales à Dakar. *Projet Pacepa*, p 4-15.
16. **Chatellet. M-C (2007)** - Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin : enquête en Anjou, p 9-90. Thèse de docteur vétérinaire, École nationale vétérinaire d'Alfort.
17. **Collectif, (2008),** Résistance des micro-organismes aux agents antibactériens. *In Le Manuel Vétérinaire Merck. 3rd ed française*, édition d'Après, Paris,p 2053–2054.
18. **Commission européenne (CE) (2010).** Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale, *Journal officiel de l'Union européenne*, L 15, 1R72.
19. **Corpet D.E., Brugere H.B.** Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme *Revue Méd. Vét.*, 1995, 146, (2), p73-82.
20. **Demoly P., Bousquet J., Godard P., Michel F.B,** Actualité des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments antirétroviraux *Bull. Acad. Nationale Méd.*, 2000, 184, (4), p761-774.
21. **Dewdney, J. M., L. Maes, J. P. Raynaud, F. Blanc, J. P. Scheid, T. Jackson, S. Lens and C.Verschueren, (1991).** "Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to theirimmuno-allergic potential". *Food and Chemical Toxicology* 29, p 477-483.
22. **Dorrestein G.M. et Van Miert A.S.J.P.A.M. (1998).** Pharmacotherapeutic aspect of medication of birds, *J. Vet. pharmacol.* V.11. p33-34.

Annexe

23. **Doublet B. et al, (2012).** Le concept « One Health » en antibiorésistance et flux de gènes. Innovations.
24. **Dziedzic E, (1988)** Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques, *Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 1988, n°99, 192p*
25. **Elramouz R, (2005)** - Etude des changements biochimiques post-mortem dans le muscle du volaille. Contribution au déterminisme de l'amplitude de la diminution du pH. Thèse doctorale, Institut national polytechnique de Toulouse, p650.
26. **Enriquez B.J., Boulouis H.J, (1990).** Pharmacocinétique des anti-infectieux Rec. Méd. Vét, 166 : (3), p 205-223.
27. **Fabre. J.M, Bouquet. O, Petit. C, (2006).** Extrait du livre : Comprendre et prévenir les risques de résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale, p25-47. www.editions.educagri.fr/publication/extrait.pdf
28. **Fabre. J-M, Petit. C., Bosquet. G, (2006).** Comprendre et prévenir les risques de résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale, édition 2006, page 4. www.delvotest.com (Consulter le 13-02-2017).
29. **Favier J. C., Ireland-Rippert J, Toque C. Et Feinberg M, (1995).** Répertoire général des aliments. Ed. TEC & DOC-INRA, Paris, France, p 270.
30. **Fiscus-Mougel F., (1993).** Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande, thèse de Doctorat en Pharmacie, *Université Claude Bernard, Lyon. n°53 : p 84.*
31. **Fontaine M., (1992).** Vade-Mecum du vétérinaire. 15ème édition, volume 1, ENV Lyon, pp 256-275.
32. **Fontaine M. et Cadoré J.L. (1995).** Vade-mecum vétérinaire vigot. Ed. p16.
33. **Form G, (2003).** Les résidus inhibiteurs dans le lait. Evolution des méthodes de détection-Facteurs de risques en région Rhône-Alpes. Thèse Médecine Vétérinaire.
34. **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, p 26.
35. **Guardabassi L., Courvalin P, (2006).** Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In : Aarestrup F.M. (Ed.), Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press : Washington, p 1-18.
36. **Guerin-Fauble V, (2010).** Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. In : Journées nationales GTV. Lille, 26-28 mai 2010, SNGTV, Paris,

Annexe

- 37. Guillemot. D (2006).** Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine, p10-214.(AFSSA Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).http://www.cndwebzine.hcp.ma/cnd_si/MG/pdf/35821/35822pdf.(Consulterle20-01-2017).
- 38. Guillot J., Lafont J., Chaslus-Dancla E, (1983),** Antibiothérapie en médecine vétérinaire et antibiorésistance en pathologie animale. Recl Med Vet, p 159, 581–589.
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2005, 28, (1), p3-20
- 39. Kantati Y.T. (2011).** Détection des résidus d’antibiotiques dans les viandes de bovins prélevées aux abattoirs de Dakar. Mémoire de master qualité des aliments de l’homme, spécialité : Produits d’origine animale, Ecole Inter-états des Sciences et Médecine vétérinaires (EISMV), Dakar, p.p. 1-15.
- 40. Kechih-Boumar S. (2011).** Standardisation de l’antibiogramme à l’échelle nationale. Médecine humaine et vétérinaire. Ed.6. Document édité avec la collaboration de l’OMS.P-133-134-135
- 41. Labie C. (1982).** Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d’origine animale *2nd Entretien de Bourgelat*, ENVL, 21-23 octobre 1982, Edition du Point vétérinaire, (2), p149-160 .
- 42. Labie Ch (1981).** Dispositions législatives destinées à éviter la présence de résidus d’antibiotiques dans le lait *Revue : recueil de médecine vétérinaire*, n°157, p. 161 -167.
- 43. Le Minor L, (1982).** Bactériologie médicale, édition: Flammarion médecine- sciences, p773.
- 44. Lüllmann H, MohrK,Ziegler A. (2001).** Atlas de poche de pharmacologie. 2ème édition française, Médecine-Sciences Flammarion Paris, France, pp 264-279.
- 45. Maillard R.** Antibiothérapie respiratoire, *La Dépêche Vétérinaire*, 2002, 80, p15-17
- 46. Maur. N, (1990) ,**Vade-mecum des antibiotiques, 5ème édition, page 13-73.
- 47. 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, page 1-57. Editions Le point vétérinaire 2001.
- 48. 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), page 25-40. Editions Le point vétérinaire 2001.

Annexe

49. **Milhaud G., (1978)** - L'utilisation rationnelle des médicaments vétérinaires et le temps d'attente, page 177-185. *Rec. Méd. Vét.*, 1978, 154 (2), 177-185. École vétérinaire d'Alfort (France).
50. **Millemann Y., (2010)**, Utilisation des antibiotiques en élevage et risques d'"antibiorésistance." Présentation PowerPoint. Agro Paris Tech, Unité de production bovine, Cours de 3ème année, 94 diapositives.
51. **Mogenet L., Fedida D, (1998)**. Rational antibiotherapy in poultry farming. Edition: CEVA.
52. **Ndiaye M.L. (2002)** - Contribution à l'étude de la contamination microbiologique de la viande de volailles. Mémoire de DEUA. Faculté des sciences et techniques institut de technologie nucléaire appliquée I.T.N.A. Université CHEIKH AntaDiop de Dakar, p.p. 2-4.
53. **Ouali A, (1991)**. Conséquences des traitements technologiques sur la qualité de la viande. INRA. Production animale. P 196-197.
54. **Potel G, Caillon J, Jacqueline C, Navas D, Kergueris M-F, Batard E (2006)**.
55. **Poul J.M. (2000)** Effets des résidus d'antibiotiques sur la flore intestinale humaine, AFSSA., unité de toxicologie, programme de recherche « aliment demain ».
56. **Poyart C.(2000)** Tétracyclines. In : AntibioGramme Courvalain P., Leclercq R., Bingen E., 2ème édition, 2006 : P325-334.
57. **Puyt J-D, Guérin-Faubleé V., (2006)**. Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27. *Rec. Méd. Vét.*, 1990, 166, (3), p205-223.
58. **Rezgui A. (2009)** - Analyse des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires en Tunisie : Les tétracyclines, les quinolones, et les sulfamides-Mémoire de Licence appliquée en Biotechnologie. Université de la Manouba, Institut supérieur de Biotechnologie de Sidi Thabet, p.p : 9-12
59. **Schwarz, S., Et E. Chaslus-Dancla, (2001)**, Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet Res* 32:201-25.
60. **Scott, G, (2009)**, Antibiotic resistance. *Medicine*, 37(10),
61. **Stewart G.F. et Abbott J.C, (1962)**. Commercialisation des œufs et de la volaille. Collection FAO. N°4. p1.
62. **Stoltz R, (2008)**. Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale. Evaluation et maîtrise de ce danger. Thèse de doctorat. Université Claud Bernard-Lyon I (France). p152.

Annexe

63. **Stoltz Remi, (2008).** Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale: évaluation et maîtrise de ce danger. *Thèse de doctorat en médecine vétérinaire, Université Claude Bernard-Lyon 1*, p 102.
64. **Tancrede C., Azizi P., Raibaud P., Ducluzeau R, (1977)** Conséquences de la destruction des barrières écologiques de la flore du tube digestif par les antibiotiques. Perturbations des relations entre l'hôte et les bactéries potentiellement pathogènes ,*Med. Mal. Infect.*, 1977, 7, p145-149.
65. *Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon, 1993, n°53*, p 84.
66. **Van den Bogaard, A.E., N. Bruinsma and E.E. Stobberingh, (2000).** "The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands." *J Antimicrob Chemother* 46(1):146-148
67. **Van-Alestine W.G et Dyer D.C, (1995).** Antibiotic aero solization: tissue and plasma oxytetracycline concentration in tukey poults. *Avian diseases*. V.29.P430-436.
68. **Vanderwaaij D.** History of recognition and measurement of colonization resistance of the digestive tract as an introduction to selective gastrointestinal decontamination *Epidemiol. Infect.*, 1992, 109, (3), p315-326.
69. **Vollaard E.J., Clasener H.A.L, (1994).** Colonization resistance *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1994, 38, (3), p409-414.
70. **Wal, J. M., (1979).** "Evolution of the concept of residues in the products of animal sraised with the use of antibiotics". *Annales de la Nutrition et de l' Alimentation* 33, pp 325-341.