

République Algérienne Démocratique Populaire  
Ministre de l'Enseignement Supérieure et de la recherche scientifique  
Université Chikh laarbi Tbessi Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Sciences de la Nature et de la Vie

**Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de MASTER**



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

**Filière :** Pharmaco-Toxicologie

**Thème :**

*Les risques toxicologiques des résidus d'antibiotiques  
dans les denrées alimentaires*

**Réalisé par :**

- ❖ HEDHOUD Hana
- ❖ MENAS Asma
- ❖ ABADA Wiâam

**Devant le jury :**

M <sup>me</sup> HAMEL M	M. A.A Université de Tébessa	Présidente
M <sup>me</sup> ROUACHDIA R	M. A.A Université de Tébessa	Rapporteur
M <sup>me</sup> BENAMARA A	M. A.A Université de Tébessa	Examinatrice

*Date de soutenance : 07/06/2022*

*Année universitaire*

*2021/2022*

## *Remerciements*

*Tout d'abord nous tenons à exprimer nos  
gratitudes à « DIEU » tout puissant qui nous a données  
le courage et la force de mener à bien ce modeste  
travail.*

*Nos vifs remerciements s'adressent à notre  
encadreur madame Rouachdia R qui nous encouragées  
à effectuer ce travail et nos chère membres du jurée  
madame Hamel M , madame Ben Amara A et madame  
Bouadila .*

*Nous exprimons notre gratitude à toute personne  
ayant participé à la réalisation de ce travail.*

*Enfin nous tenons à remercier tous les enseignants  
et le personnel du département des sciences de la nature  
et la vie.*

# *Dédicace*

*Nous dédions ce travail à nos chères  
parents, nos chères frères et sœurs,  
à tous les amis.*

## **Résumé**

Notre recherche bibliographique, est intéressée aux antibiotiques qui sont utilisés comme médicaments pour traiter les animaux malades. Leur utilisation est souvent inévitable pour redonner la santé aux animaux. Des résidus d'antibiotiques peuvent se retrouver dans les aliments d'origine animale tels que la viande, le lait ou les œufs suite à des pratiques défectueuses telles que le non-respect de la période d'attente légale ou l'abus de promoteurs de croissance

En raison des propriétés potentiellement cancérigènes et toxiques des résidus d'antibiotiques et de leur potentiel allergique, la consommation d'aliments contaminés présente un risque direct pour la santé publique. De plus, l'utilisation inappropriée d'antibiotiques dans l'élevage et la production alimentaire favorise la résistance multi-médicamenteuse des bactéries pathogènes par rapport aux antibiotiques utilisés en médecine humaine. Les résidus d'antibiotiques peuvent perturber le processus de production et, par conséquent, il représente aussi un risque économique ; en effet, ils inhibent les processus de production biotechnologiques impliquant des micro-organismes tels que les ferments lactiques du secteur laitier.

## **ملخص**

يهتم بحثنا البيليوغرافي بالمضادات الحيوية التي تستخدم كأدوية لعلاج الحيوانات المريضة. غالبًا ما يكون استخدامها أمرًا لا مفر منه لإعادة صحة الحيوانات. يمكن أن تنتهي بقايا المضادات الحيوية في الأطعمة من أصل حيواني مثل اللحوم أو الحليب أو البيض نتيجة لممارسات خاطئة مثل عدم احترام فترة الانتظار القانونية أو إساءة استخدام محفزات النمو.

نظرًا للخصائص التي يحتمل أن تكون مسرطنة وسامة لبقايا المضادات الحيوية وقدرتها على التحسس ، فإن استهلاك الأغذية الملوثة يشكل خطرًا مباشرًا على الصحة العامة. بالإضافة إلى ذلك ، فإن الاستخدام غير الملائم للمضادات الحيوية في تربية الحيوانات وإنتاج الغذاء يعزز مقاومة الأدوية المتعددة للبكتيريا المسببة للأمراض مقارنة بالمضادات الحيوية المستخدمة في الطب البشري.

يمكن لمخلفات المضادات الحيوية أن تعطل عملية الإنتاج وبالتالي تمثل أيضًا مخاطر اقتصادية ؛ في الواقع ، إنها تمنع عمليات إنتاج التكنولوجيا الحيوية التي تنطوي على الكائنات الحية الدقيقة مثل الخميرة اللبنية في قطاع الألبان .

## **Summary**

Our bibliographic research is interested in antibiotics that are used as drugs to treat sick animals. Their use is often unavoidable to restore health to animals. Antibiotic residues can end up in foods of animal origin such as meat, milk or eggs as a result of faulty practices such as not respecting the legal waiting period or the abuse of drug promoters growth.

Due to the potentially carcinogenic and toxic properties of antibiotic residues and their allergic potential, the consumption of contaminated food poses a direct risk to public health. In addition, the inappropriate use of antibiotics in animal husbandry and food production promotes multi-drug resistance of pathogenic bacteria compared to antibiotics used in human medicine. Antibiotic residues can disrupt the production process and therefore also represent an economic risk; in fact, they inhibit biotechnological production processes involving microorganisms such as lactic ferments in the dairy sector.

**Mots clés :** Risques toxicologique , Résidus , Antibiotiques , Denrée alimentaire

# Sommaire

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Résumé**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Introduction**

**Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques et les résidus**

I.1. Caractéristiques des antibiotiques.....	1
I.2. Critères de classification.....	1
I.3. Classification des antibiotiques par famille.....	2
I.4 Mode d'action.....	4
I.5 Usage des antibiotiques.....	5
I.5.1. Usage des antibiotiques dans le domaine vétérinaire.....	5
I.5.1.1. Utilisation à titre thérapeutique curatif.....	5
I.5.1.2. Utilisation en métaphylaxie.....	5
I.5.1.3. Utilisation en tant qu'additifs dans l'alimentation animale.....	6
I.5.2. Principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en Algérie.....	6
I.5.2.1. A titre curatif.....	6
I.5.2.2. Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance.....	9
I.5.3. Mode d'administration des antibiotiques.....	9
I.5.4. Effets bénéfiques des antibiotiques.....	9
I.6 Les résidus d'antibiotiques.....	10
I.6.1 Facteurs de persistance.....	10
I.6.2 Prévention des risques de la présence des résidus d'antibiotiques.....	10

I.6.2.1 Limite maximale des résidus (LMR).....	11
I.6.2.2 Temps d'attente ou délai d'attente.....	12
I.7 Effets et risques des résidus antibiotiques.....	12
I.7.1. Effets sur les D.A.O.A d'ordre technologique.....	12
I.8 Méthode de contrôle des résidus.....	13
I.8. 1 Historique des méthodes analytiques.....	13
I.8.2 Méthodes conventionnelles.....	13
 <b>ChapitreII : Toxicité et danger dus à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires</b>	
II .Les risques présentés par les résidus d'antibiotiques.....	16
II .1- Risques pour la sante publique.....	16
a- La toxicité direct.....	16
b-L'acquisition de résistances aux antibiotiques.....	17
c- Les effets sur l'organisme humain.....	18
d-Risques allergique.....	18
e-Les effets toxiques.....	21
f-Risques cancérigènes.....	21
g-Risques liés à la modification de la flore digestive.....	21
h- Risques microbiologiques pour le consommateur.....	22
i-L'antibiorésistance.....	22
j- La foetotoxicité.....	24
k- Les autres effets dus à la présence de résidus.....	24
l- Neuro-toxicité induite par le métronidazole.....	24
II.2 Risques pour la sante animale.....	24
II.3 Risques d'ordre technologique.....	25



II.4Risques pour l'environnement.....	25
III. Substituants des antibiotiques envisagés dans l'élevage.....	26
1. Plantes aromatiques et odorantes.....	26
2. Les argiles.....	26
3. Les enzymes.....	26
4. Les prébiotiques.....	27
5. Les probiotiques.....	27
6. Les acides organiques.....	27

#### **IV Conclusion**

#### **V. Références bibliographique**

# Liste des Tableaux

## **Liste des tableaux**

- Tableau 1 :** Les grandes familles d'antibiotiques.
- Tableau 2 :** Liste de quelques antibiotiques utilisés en Algérie.
- Tableau 3 :** Exemples de limite maximale de résidus.
- Tableau 4 :** Exemples de temps d'attente.
- Tableau 5 :** Classification de Gell et Coombs des réaction immunoallergique.
- Tableau 6 :** principales d'antibiotiques et les risques potentiels.

# Liste des Figures

## **Liste des figures**

**Figure 1 :** Principaux sites d'action des antibiotiques.

**Figure 2 :** Liste différentes types de méthodes appelées conventionnelles.

**Figure 3 :** Principe du contrôle des résidus dans les aliments.

**Figure 4 :** La résistance aux antibiotiques

## **Liste des abréviations**

<b>ARF</b>	Antibiotiques régulateurs de la flore
<b>AGP</b>	Antibiotiques promoteurs de croissance
<b>LMR</b>	Limite maximale des résidus
<b>DAOA</b>	Denrées alimentaires d'origine animale
<b><math>\beta</math>-lactamines</b>	Bétalactamines
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo-Nucléique
<b>CCM</b>	Chromatographie en couche mince
<b>HPLC</b>	Chromatographie en phase liquide à haute performance
<b>IgE</b>	Immunoglobuline de type E
<b>IgM</b>	Immunoglobuline de type M
<b>ELISA</b>	Enzyme linked immunosorbent assay

# Introduction

## **Introduction**

L'utilisation des antibiotiques chez les animaux date de plus de cinquante ans. Depuis, des changements importants ont eu lieu dans la production d'alimentation animale ainsi que dans la médecine des animaux de compagnie (*Guardabassi et al., 2004*).

L'utilisation des antibiotiques suscite toujours de nombreuses interrogations bien que des décisions aient conduites à la réduction de leur utilisation, notamment avec l'interdiction récente de presque tous les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance. Leur nécessité dans l'arsenal thérapeutique et leur utilité économique est cependant indéniable. Il convient donc de s'interroger sur les risques qu'encourent les consommateurs liés à leur utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (*Pavlov et al., 2008*).

Le principal souci est celui qui concerne des conditions de la pratique des antibiotiques au niveau des cliniques vétérinaires et des élevages dans les différentes filières, en plus d'un autre problème majeur lié au résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale ; un risque qui menace non seulement la production et la qualité de ces denrées (pertes économiques), mais aussi la santé humaine, ces résidus d'antibiotiques sont probablement la conséquence de cette mauvaise pratique.

Cette étude a pour objectif l'identification et l'évaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale.



# Chapitre 1

## **Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques et Les résidus**

Les antibiotiques sont des substances naturelles produites par des bactéries du sol et certains champignons, elles peuvent aussi être obtenues par la synthèse chimique totale ou partielle qui, à faible concentration, agissent sur d'autres bactéries sans être toxiques sur l'homme; Chaque antibiotique possède un mode d'action spécifique. En fonction de leurs concentration et du temps de contact avec les bactéries ; Ils peuvent tuer les bactéries (effet bactéricide) ou ralentir leur croissance (effet bactériostatique) (**Stor et Meslin, 1998**).

### **I.1 Caractéristiques des antibiotiques**

Les antibiotiques sont caractérisés par leurs

- Activité antibactérienne (spectre d'activité).
- Toxicité sélective (mode d'action).
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique).
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

Toutes ces caractéristiques conditionnent les indications de leur utilisation et les possibilités d'association à des différentes molécules afin d'élargir le spectre d'action (**Yala et al. 2001**).

### **I.2 Critères de classification**

Plusieurs types de classification sont envisageables, elles s'appuient sur :

- Le spectre antibactérien
- Le mécanisme d'action.
- La structure chimique.

La classification des antibiotiques en tenant compte du spectre ne paraît pas être la meilleure, en raison de l'évolution de la résistance des bactéries. La classification basée sur le mécanisme d'action rend compte des propriétés particulières de chaque groupe d'antibiotique. Elle permet de classer les antibiotiques en groupes assez homogènes, mais éloignés des objectifs cliniques, aucune de ces classifications prise séparément ne paraît être satisfaisante. Cependant, une classification chimique est adaptée en mettant en évidence les propriétés thérapeutiques essentielles au niveau de chaque groupe (**François et Serge, 1992**).

### I .3 Classification des antibiotiques par famille

Les antibiotiques sont classés en famille en fonction de leurs origines, nature chimique et mode d'action. Ce classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les bêta-lactamines, les tétracyclines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les quinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les anti-staphylococciques). Il peut s'y rajouter une notion de moment d'apparition : ex : céphalosporines de 1ère, de 2ème...génération. (Talbert *et al.*, 2009).

Parmi celles-ci, les bêta-lactamines, les aminoglycosides, les tétracyclines, les macrolides, les polypeptides, les sulfamides et les quinolones sont les plus importants :

**Tableau 1** : Les grandes familles d'antibiotiques (Talbert *et al.*, 2009)

BÊTALACTAMINES	Pénicillines (Pénames)	Groupe G	Activité : bactéricide Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse de la paroi des bactéries en phase de croissance.
		Groupe M (groupe de la méticilline)	
		Antistaphylococciques	
		Groupe A (groupe de l'ampicilline) (aminopénicillines)	
		Carboxypénicillines - Urédopénicillines	
	Amidinopénicillines		
	Carbapénèmes (pénèmes)	Imipènem- Ertapènem –Méropènem	
	Céphalosporines (céphèmes)	1er génération - 2ème génération-3ème génération	
		Céphalosporine à spectre étendu	
Monobactames	Aztréonam		
Inhibiteurs irréversibles des bêta-lactamases (en association)			
Acide clavulanique – Sulbactame- Tazobactam			
AMINOSIDES (aminoglycosides)		Activité : bactéricide Mécanisme d'action: inhibition de la synthèse protéique.	

PHENICOLES		Activité : bactériostatique. Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse protéique.
TETRACYCLINES	Oxytétracyclines	Activité : bactériostatique. Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse protéique.
	Doxycyclines	
MACROLIDES	Macrolides	Activité : bactériostatique. Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse protéique.
	Macrolides apparentés (linocosanides et synergistines)	
	Macrolides associés	
POLYPEPTIDIQUES (Polymyxines)		Activité bactéricide : Mécanisme d'action: inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique.
SULLFAMIDES		Mécanisme d'action: inhibition de la synthèse de l'acide folique.
IMIDAZOLES		Antiparasitaire
QUINOLONES	Quinolones urinaires- Fluoroquinolones systémiques	Activité : bactéricide Mécanisme d'action: inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien.
	Quinolones dites antipneumococques	
ANTIBIOTIQUES DIVERS	Rifamycines – Glycopeptides – Oxazolidines- lipopeptides cycliques- Acide fusidique	Activité bactéricide. Mécanisme d'action: Inhibition de la synthèse protéique ; inhibition enzymatique du métabolisme bactérien ; inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.
	Acide fusidique- Fosfomycine	

## **I.4 Mode d'action**

L'action d'antibiotique est le résultat des interactions organisme-antibiotique d'une part et antibiotique-bactérie d'autre part ; pour résumer ces dernières, on peut dire que pour être actif, un antibiotique doit :

- Pénétrer jusqu'à sa cible bactérienne
- Ne pas être inactivé
- Être capable de se lier à sa cible

Ce sont les conditions nécessaires à l'activité antibactérienne ; l'antibiotique exercera son action qui pourra être de deux types: Bactériostatique s'il n'y a qu'une simple inhibition de la croissance bactérienne; Ou bactéricide s'il y a mort de la bactérie (**Catherine et Jacques, 2005**).

Le mécanisme d'action des antibiotiques antibactériens n'est pas toujours parfaitement élucidé mais on distingue cinq grands modes d'action :

- Action sur la membrane cytoplasmique ;
- Action sur la synthèse du peptidoglycane
- Action sur l'ADN
- Action sur la synthèse des protéines.
- Action par inhibition compétitive (**Selman, 2010**).

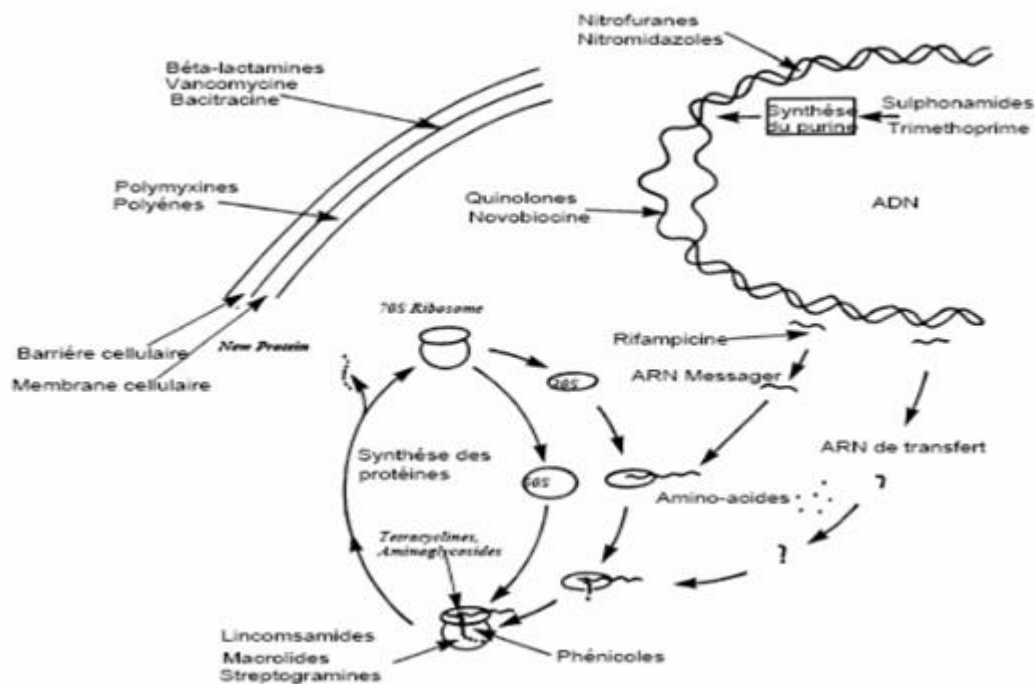


Figure 1 : Principaux sites d'action des antibiotiques (Mevius *et al.*, 1999)

## I.5. Usage des antibiotiques

### I.5.1 Usage des antibiotiques dans le domaine vétérinaire

#### I.5.1.1 Utilisation à titre thérapeutique curatif

À titre thérapeutique ou curatif, l'objectif majeur est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité, le traitement a aussi pour effet de guérir et de restaurer la production (lait, viande), il réduit la multiplication bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir la guérison et, lors des infections zoonotiques, il peut éviter la contamination humaine (Chauvin *et al.*, 2006).

#### I.5.1.2 Utilisation en métaphylaxie

Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec des grands effectifs et évolue selon un mode aigu avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une bactérie, l'ensemble du groupe d'animaux est traité.

Les sujets qui sont exposés mais ne présentant pas encore des signes cliniques font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie; elle permet de traiter les animaux soumis à l'infection alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. (Maillard, 2002).

### I.5.1.3 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 la flore » (ARF) ou « antibiotiques promoteurs de croissance » (AGP) 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 (Chauvinet et al., 2006).

## I.5.2. Principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en Algérie

### I.5.2.1 A titre curatif

La nomenclature algérienne est établie en 2004, les molécules suivantes sont les plus utilisées sur le terrain (Tableau 2)

**Tableau 2 :** Liste de quelques antibiotiques utilisés en Algérie (Kechih-Boumar, 2011)

Antibiotique	Espèce Animale	Observations particulières
<b>1.β-lactamine</b>		
<b>Ampicilline</b>	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, piscicole.	Ces antibiotiques sont utilisés pour traiter le cas de septicémie, d'infection respiratoire et urinaire chez nombreux animaux et sont utilisés pour le traitement des infections mammaires.
<b>Pénicilline</b>	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole, cameline.	
<b>Céftiofur</b>	Bovine, caprine, équine, ovins. aviaire, cunicole.	
<b>2. Aminoside</b>		
<b>2.1. Aminocyclitolés</b>		
<b>Spectinomycine</b>	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole, piscicole.	

<b>2.2. Aminoglycosides</b>		
<b>Streptomycine</b>	Apicole, aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole et piscicole.	Les aminoglycosides sont utilisés dans le traitement des septicémies, des affections digestives, respiratoires et urinaires.
<b>Néomycine</b>	Apicole, aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole.	
<b>3. Cycline</b>		
<b>Doxycycline</b>	Aviaire, bovine, caprine, cameline, équine, ovins, cunicole et piscicole.	Antibiotiques très utilisées dans le traitement de nombreuses maladies bactériennes chez beaucoup d'espèces animales.
<b>Tétracycline</b>	Apicole, aviaire, bovine, cameline, caprine, équine, ovins, cunicole et piscicole	
<b>4. Sulfamides et associés</b>		
<b>4.1. Sulfonamides</b>		
<b>Sulfadimérazine</b>	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole.	Les Sulfamides seuls ou en combinaison avec les Diaminopyrimidines sont très utilisés pour le traitement de beaucoup de pathologie et chez de nombreuses espèces animales.
<b>4.2. Sulfonamide + Diaminopyrimidine</b>		
<b>Triméthoprime+ Sulfamide</b>	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole et piscicole.	
<b>5. Quinolones</b>		
<b>5.1 Quinolones de 1ere génération</b>		Les Quinolones de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> génération sont utilisées dans le cas des colibacillooses et de septicémie.
<b>Acide oxolinique</b>	Aviaire, bovine, cunicole et piscicole	
<b>5.2 Quinolones de 2<sup>ème</sup> génération (fluoroquinolones)</b>		
<b>Danoflaxacine</b>	Aviaire, bovine, cunicole et piscicole	



		Les fluoroquinolones sont très utilisées dans le traitement des maladies respiratoires chronique chez la volaille.
<b>6. Macrolides</b>		
<b>Erythromycine</b>	Aviaire, bovine, Apicole,équine, ovins, cunicole et piscicole.	Antibiotique utilisés pour traiter les infections à mycoplasmes chez la volaille, les maladies digestives hémorragiques et les infections chez les bovins.
<b>Spiramycine</b>	<i>Aviaire, bovine, caprine,équine, ovins, cunicole et piscicole.</i>	

### I.5.2.2 Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance

Tous les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance ne sont plus incorporés dans l'alimentation animale car ils sont interdits depuis avril 2007. Seules les spécialités relatives aux coccidiostatiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché algérien, sont autorisées à être utilisés comme additifs. Les substances médicamenteuses appartenant au groupe des coccidiostatiques, autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale sont les suivantes : La Senduramycine, la Salinomycine, le Narasin, le Monensin de sodium, la Maduramycine, la Robenidine, l'association du Narasin et de Nicarbazine (**Rehal, 2008**).

### I.5.3 Mode d'administration des antibiotiques

Les méthodes du traitement sont plus souvent collectives; elles ne nécessitent pas de manipulation d'animaux, alors que les méthodes individuelles présentent de nombreux inconvénients : cout de mains d'œuvre, temps de réalisation et stress pour les animaux.

- a- **Voie orale:** les présentations orales sont plus utilisées en thérapeutique aviaire surtout et parfois en d'autres filières, les traitements sont effectués dans l'eau de boisson ou dans l'aliment. (**Dorrestein et Van-Miert, 1998**).
- b- **Voie parentérale :** Chez les ruminants, sont employées les voies intramusculaires, souscutanées ou intraveineuses, l'injection des produits pharmaceutiques doit se faire dans les muscles pectoraux et 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**).
- 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 (**VanAlestine et Deyer, 1995**).

### I.5.4. Effets bénéfiques des antibiotiques

Environ 60 % des animaux reçoivent des médicaments pour une partie ou la majeure partie de leur vie. Les antibiotiques sont largement utilisés dans l'industrie avicole et les élevages ovins et bovins pour le traitement et la prévention de plusieurs maladies, ainsi pour améliorer l'efficacité alimentaire et promouvoir la croissance (**Di Corcia et Nazzari, 2002**).

En outre, ils aident à éliminer le stress dû à la vaccination, les changements environnementaux, et les autres pratiques de gestion. Plus récemment, les antibiotiques ont été utilisés pour améliorer la croissance. Ils facilitent l'absorption, améliorent la motilité intestinale qui facilite l'assimilation, détruire les bactéries nocives dans l'intestin (Nisha, 2008).

Ils sont couramment utilisés sans prescription médicale pour traiter tous les groupes d'animaux d'élevage, comme les oiseaux, les poissons, ou d'autres animaux, même s'il n'y a que quelques animaux infectés. Ces antibiotiques sont utilisés pour augmenter la productivité et de réduire les coûts de reproduction pour offrir des prix plus abordables de la viande (Toffolatti *et al.*, 2006).

## **I.6 Les résidus d'antibiotiques**

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 des médicaments et susceptibles d'être retrouvés dans les denrées alimentaires (Laurentie et Sanders, 2002).

### **I.6.1 Facteurs de persistance**

La persistance des résidus d'antibiotiques varie selon plusieurs facteurs :

- Facteurs liés au médicament lui-même : la forme physique et chimique du médicament interviennent dans son absorption et sa distribution dans l'organisme.
- Facteurs liés au mode et à la voie d'administration : les antibiotiques sont administrés aux animaux par différentes voies, c'est-à-dire par injections, oralement dans l'eau ou la nourriture, ou par voie cutanée.
- Facteurs liés à l'animal correspondent essentiellement à son espèce mais également à l'âge et à l'état pathologique. Il existe des différences sur ces points entre les différents antibiotiques

(Châtaigner et Stevens, 2003).

### **I.6.2 Prévention des risques de la présence des résidus d'antibiotiques**

Deux notions sont à respecter : la notion de la limite maximale des résidus (LMR) et la notion du temps d'attente.

### I.6.2.1 Limite maximale des résidus (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 d'une part le risque toxicologique et, d'autre part, l'effet potentiel des résidus sur la flore digestive de l'homme.

La LMR toxicologique est définie pour assurer la sécurité du consommateur et la LMR bactériologique est une limite qui vise à garantir l'absence d'effet des résidus d'antibiotiques sur la flore digestive humaine. La LMR finale (officielle) prend la valeur la plus basse entre la LMR toxicologique et bactériologique (**Fabre *et al.*, 2006**).

En d'autres termes, la LMR correspond à la concentration maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire, sans risque sanitaire pour le consommateur et qui ne doit pas être dépassée dans les denrées alimentaires (**Laurentie et Sanders, 2002**).

Le Tableau 3 présente quelques exemples de LMR

**Tableau 3 :** Exemples de limite maximale de résidus (Fabre *et al.*, 2006).

Principe actif	Espèces	Organes	LMR (µg/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
		Graisse	50
		Foie	25
		Rein	20
Avilamycine	Avilamycine	Muscle	50
		Graisse	100
		Foie	300
		Rein	200

### I.6.2. 2 Temps d'attente ou délai d'attente

Le délai d'attente ou période de retrait représente donc le temps nécessaire à l'excrétion complète d'un médicament après sa dernière prise. 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, (Fabre *et al*, 2006).

Il correspond « au délai entre la dernière administration de l'antibiotique à des animaux sous les conditions normales d'emploi et la production des denrées alimentaires issues de ces animaux, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas des résidus d'antibiotiques en quantités supérieures aux LMR » (Laurentie et Sanders, 2002).

Le temps d'attente définit ainsi la durée pendant laquelle l'animal traité ne doit pas être abattu ou les denrées alimentaires produites par l'animal traité ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine, le respect du temps d'attente garantit, pour le consommateur, que les quasi-totalités des denrées alimentaires issues des animaux traités auront des concentrations en résidus proches ou inférieures à la LMR (Stoltz, 2008).

Le Tableau 4 présente quelques exemples des temps d'attente.

**Tableau 4:** 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

## I.7 Effets des résidus antibiotiques

### I.7.1 Effets sur les D.A.O.A d'ordre technologique

La présence d'antibiotiques dans la viande entraîne des accidents de fabrication du salami et autres produits de fermentation de la viande. La présence d'antibiotiques dans le lait pour les fabrications a pour effet de bloquer ou ralentir les fermentations microbiennes et conduire à une mauvaise ou une absence de coagulation du lait dans la cuve du fromager (Scippo, 2008).

## **I.8 Méthode de contrôle des résidus**

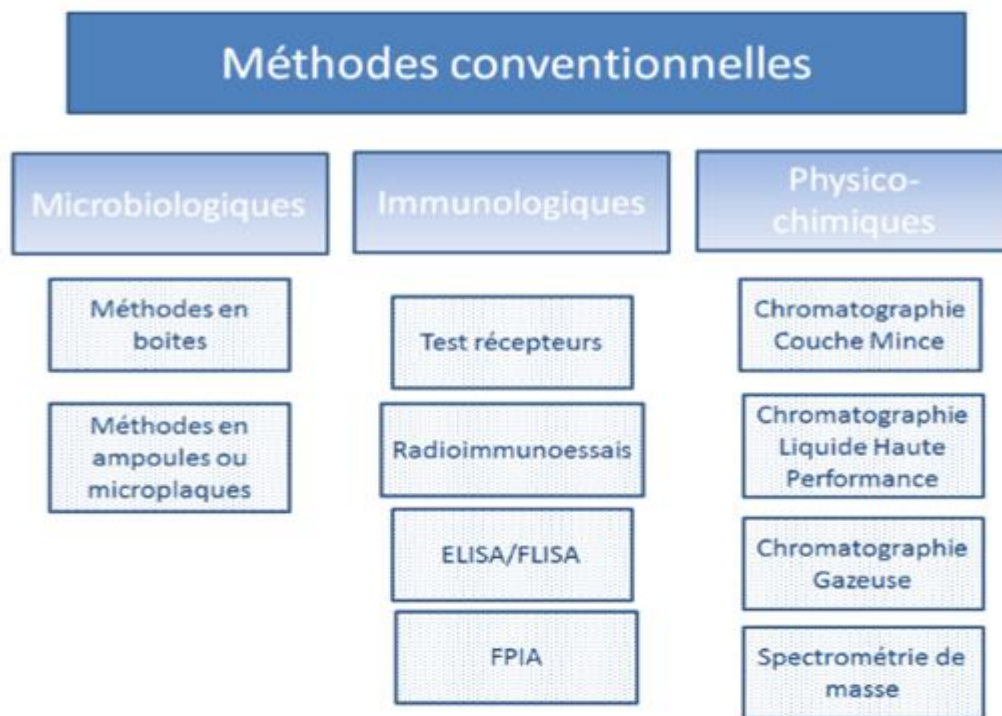
### **I.8.1 Historique des méthodes analytiques**

Les premières méthodes biologiques qui ont été développées pour la détection des résidus de médicaments vétérinaires ont été des méthodes microbiologiques . Ces méthodes sont basées sur des tests de diffusion en gélose ou sur l'inhibition de la production d'acide par des bactéries (« méthode d'acidification »). Le principe est basé sur la sensibilité des bactéries à l'action des antibiotiques.

Ces méthodes sont simples et peu coûteuses. Ensuite, des méthodes immunologiques ont été développées sur la base de la reconnaissance anticorps - antigène. Ces méthodes sont plus spécifiques en raison du principe de l'interaction anticorps - antigène. Ainsi, ces méthodes sont plus ciblées. Dans le même temps, des techniques ont été mises au point utilisant les propriétés physicochimiques des antibiotiques (chromatographie en couche mince (CCM), chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)).

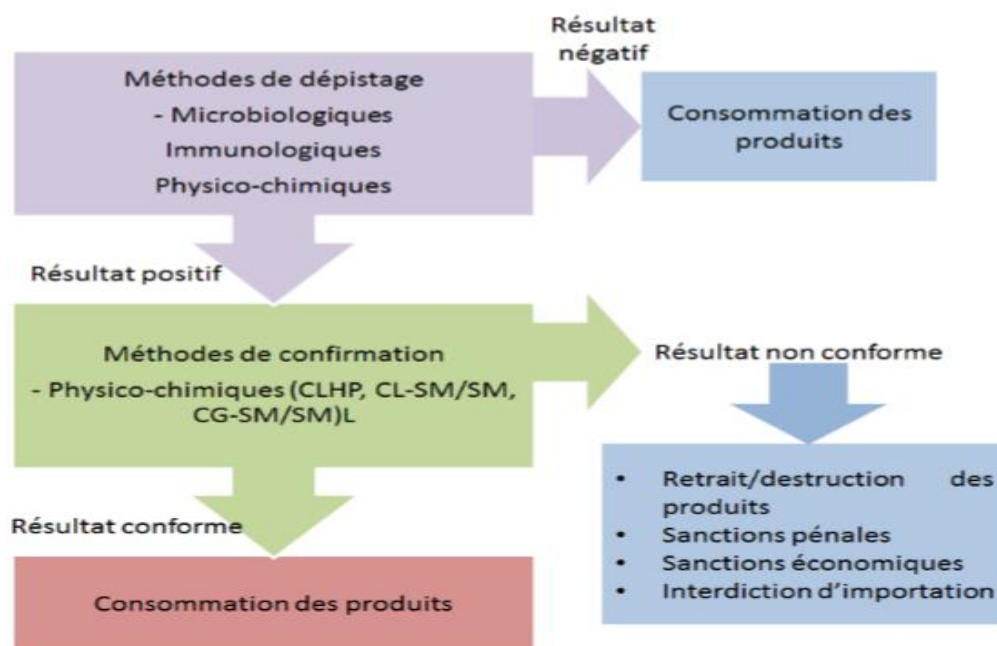
### **I.8.2 Méthodes conventionnelles**

Nous allons différencier les méthodes dites conventionnelles (c'est-à-dire classiquement utilisées, car plus anciennes), des méthodes innovantes (nouvelles technologies, nouveaux outils de reconnaissance et/ou de détection). Trois grands types de méthodes conventionnelles utilisées pour le dépistage des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires sont présentés dans la Figure 5. Des méthodes physico-chimiques peuvent parfois être utilisées pour le dépistage des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. Ce type de méthode de dépistage ne rentre pas dans le sujet de cette thèse et ne sera donc pas développé. Les méthodes conventionnelles pour le dépistage de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale s'appuient essentiellement sur des méthodes microbiologiques et biochimiques. Les principes et caractéristiques des méthodes biologiques conventionnelles vont être développés ci-après. (Valérie G, 2016).



**Figure 2 :** Les différentes types de méthodes appelées conventionnelles

Les contrôles sont généralement réalisés sous forme d'une première étape appelée dépistage, et éventuellement d'une deuxième étape de confirmation en cas de résultat positif lors du dépistage (Figure3).



**Figure 3 :** Principe du contrôle des résidus dans les aliments (Valérie G , 2016)

# Chapitre 2



## **Chapitre II : Toxicité et danger dus à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires**

Au cours de leur vie, les animaux doivent parfois être traités avec des antibiotiques destinés à prévenir ou à guérir certaines maladies infectieuses. Il arrive que des résidus de ces médicaments aboutissent dans des produits alimentaires (viande, lait ou œufs, par exemple) provenant d'animaux producteurs d'aliments tels que bovins, ovins, volailles et poissons. Néanmoins, ces résidus ne doivent pas être nocifs pour les consommateurs. Afin de garantir un niveau élevé de protection des consommateurs, la législation communautaire européenne subordonne l'autorisation d'utilisation d'une substance médicamenteuse chez des animaux producteurs d'aliments à l'évaluation de la toxicité des résidus potentiels. Lorsque cela s'avère nécessaire, des limites maximales de résidus (LMR) sont fixées et, dans certains cas, l'utilisation de la substance concernée est interdite, (**Châtaigner et Stevens, 2005**).

### **II.1 Les risques présentés par les 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**). Ils peuvent être à l'origine de certains effets.

Selon Scippo (2008) les risques présentés par les résidus suite à leur utilisation chez les animaux sont de quatre ordres :

- Risques pour la santé publique
- Risques pour la santé animale
- Risques pour l'environnement
- Et des risques d'ordre technologique

#### **II.1.1 RISQUES POUR LA SANTE PUBLIQUE**

##### **a. La toxicité direct**

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.

## **b. L'acquisition de résistances aux antibiotiques**

Toute utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire ou en médecine humaine accroît les risques d'apparition de bactéries résistantes. Les risques les plus grands sont associés à certaines pratiques d'administration des antibiotiques, comme celles qui consistent à administrer simultanément le produit à tout un troupeau, à administrer le produit de façon prolongée ou de sur utiliser un même antimicrobien. Aucun lien direct n'a été établi entre l'usage d'antibiotiques comme stimulateurs de croissance dans les élevages et les antibio-résistances apparues chez les humains. Des chercheurs étudient cependant la possibilité qu'un tel lien puisse exister, (**Klotins, 2006**).

### **Définition de la résistance**

La capacité d'adaptation d'une bactérie dans un milieu contenant des agents chimiques néfastes pour elle est connue depuis longtemps. La résistance aux antibiotiques peut être définie selon différents points de vue, (**Bourin et al, 1993**) :

- Pour le clinicien, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace (on ne peut plus l'éradiquer par l'antibiothérapie), (**Bourin et al, 1993**)
- Pour le pharmacologue, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice, (**Guillemot, 2006**)

- Pour le microbiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice, (**Guillemot, 2006**)

- Pour l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celles de la population normale, (**Guillemot, 2006**)

Ce phénomène de résistance peut être mis en évidence, in vitro, par la croissance du germe en présence de concentrations d'antibiotiques pouvant être atteintes en thérapeutique, (**Bourin et al, 1993**).

### **c. Les effets sur l'organisme humain**

Selon *CHATAIGNER et STEVENS (2005)*, ils dépendent de deux facteurs :

- La transformation in vivo de la molécule d'origine, conduisant à la formation d'un métabolite ayant perdu ses propriétés antibactériennes mais possédant un pouvoir allergène résiduel. La toxicité de ce résidu peut être augmentée ou diminuée par rapport à celle de la molécule d'origine.

- La « toxico disponibilité » qui correspond à la forme sous laquelle les résidus se trouvent dans l'organisme. Il peut être libre ou lié à des molécules.

Il est alors plus ou moins accessible à la réponse immunitaire de l'organisme, plus ou moins prédisposé s'accumuler au niveau de certains organes ou bien à être éliminé.

### **d. 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-M, 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 5 :** 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	Cytophénies et/ou néphrite
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 6:** Principales classes d'antibiotiques et les risques potentiels (**Labro, 2012**)

Classe	Risque pour la santé
Sulfamides	Allergie (avec des éruptions cutanées), le syndrome de Sweet, le syndrome de DRESS, leucopénie
Quinolones	Réactions immédiates d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique), exanthème, syndrome de Sweet
Bêta-lactamines	Réactions immédiates: urticaire, 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

### **e. Les effets toxiques**

Les risques toxiques résultent de l'absorption répétée d'aliment contenant des résidus d'antibiotiques et de l'accumulation de ces derniers dans l'organisme humain. Dépendent aussi de la dose ingérée et de la nature d'antibiotique (ECK, 1978).

### **f. Risques cancérogènes**

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. (ALI AGHA. R *et al* 2019)

### **g. 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).

## **h. 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 déséquilibre 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, Chalus-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 et al, 1983**).

## **i. L'antibiorésistance**

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine ou vétérinaire s'accompagne de l'apparition de résistances à ces mêmes antibiotiques chez les bactéries ce qui constitue un problème très préoccupant du fait des répercussions directes sur les possibilités thérapeutiques; pour de nombreux auteurs, les résidus d'antibiotiques entraînent une sélection des souches bactériennes résistantes dans le tractus gastro-intestinal des consommateurs mais jamais une induction de la résistance, sauf rares exceptions, comme pour l'érythromycine ; la pression de sélection favorise l'augmentation du nombre de micro-organismes résistants, que cette résistance soit naturelle ou acquise, et que ces microorganismes soient pathogènes ou non (**VanDenBogaor, 2001**).

La résistance apparaît lorsqu'une bactérie s'adapte et devient résistante aux antibiotiques utilisés pour traiter les infection qu'elle cause .

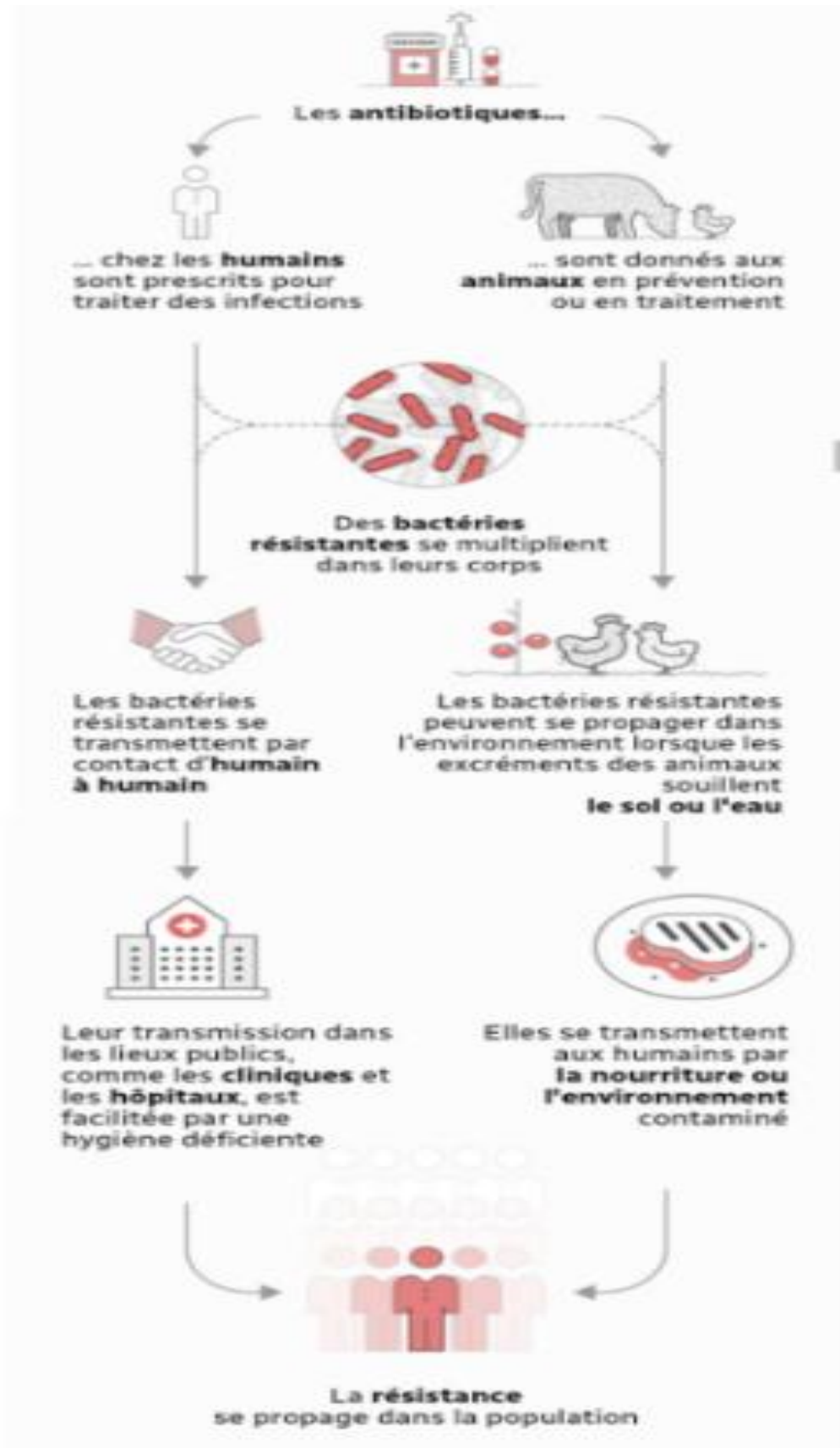


Figure 4 : La résistance aux antibiotiques (Julie vaillancourt 2018)



### **j. La foetotoxicité**

Les nitrofuranes sont soupçonnés de foetotoxicité. Certains résidus sulfamides sont foetotoxiques à forte dose. Ces résidus passent dans le lait maternel, et sont toxiques pour les nourrissons de moins d'un mois (**Châtaigner et Stevens, 2003**).

### **k. Les autres effets dus à la présence de résidus**

Selon *CHATAIGNER et STEVENS (2005)*, ainsi certaines molécules comme le chloramphénicol, sont interdite en Europe sur les animaux de rente, en raison du risque potentiel d'apparition d'effets secondaires tels que des formes idiosyncrasiques d'anémie aplasique chez l'homme. Cet effet secondaire a été mis en évidence non seulement lors de traitements systémiques mais aussi lors d'application locale et même lors d'exposition professionnelle.

### **l. Neuro-toxicité induite par le métronidazole :**

La neuro-toxicité du métronidazole est rapportée chez l'humain et l'animal depuis les années . Chez l'Homme, des neuropathies périphériques, optiques, des encéphalopathies, des atteintes cérébelleuses ou vestibulo-cochléaires sont décrites. Le mécanisme de cette neuro-toxicité reste incomplètement élucidé mais pourrait impliquer la formation de radicaux libres, d'analogues de thiamine, ou être lié à une action du métronidazole et de ses métabolites sur l'ARN cellulaire des neurones, altérant la synthèse protéique et provoquant une dégénérescence axonale . L'utilisation de doses supérieures à 42g par jour pour un adulte est considérée comme à risque, mais des études récentes indiquent que cette neuro-toxicité, même si elle reste rare, peut apparaître sans lien avec la dose ou la durée de traitement . Chez le chien, des atteintes cérébelleuses ou vestibulaires centrales sont généralement rapportées, en lien avec l'utilisation de dose de métronidazole dépassant 60 mg/kg /jour. (**j.Bietrix et al**)

## **II.2 Risques pour la sante animale**

Les antibiotiques utilisés en thérapeutique possèdent en règle générale une faible toxicité. Ceci les différencie des antiseptiques externes qui ne peuvent en aucun cas être employés par voie générale. Néanmoins, certains antibiotiques présentent une forte toxicité générale qui empêche leur emploi dans beaucoup d'espèces animales. C'est le cas des antibiotiques ionophores (monensin) qui présentent une toxicité cardiaque majeure.

En dehors des toxicités directes d'organe spécifique à chaque antibiotique, toute antibiothérapie doit faire craindre au praticien surtout deux types d'effets indésirables, une perturbation de la flore digestive et des échecs thérapeutiques par sélection de résistance, **(Puyt et Guérin-F, 2006)**.

### **II.3 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)**.

### **II.4 Risques pour l'environnement**

Il est aujourd'hui admis qu'après un traitement antibiotique, les animaux excrètent dans leur environnement une fraction de la dose administrée (présente notamment dans les fumiers ou les lisiers, ainsi que dans les poussières en suspension avant d'être dégradée plus ou moins rapidement dans les fosses de rétention). En effet, on constate de fortes disparités dans le temps de demi-vie selon la molécule : la tylosine, par exemple, est dégradée beaucoup plus rapidement que l'oxytétracycline, détectable dans le fumier de veaux traités pendant 5 mois contre moins de 45 jours pour la tylosine. Ceci implique une persistance longue de certains antibiotiques dans l'environnement, ces derniers pouvant alors être présents dans les eaux de surface ou les rivières. Ceci conduit donc à une pollution chimique de l'environnement, avec une action sur la flore microbienne pouvant être la même que sur la flore commensale, d'autant plus que les antibiotiques excrétés le sont à des doses très inférieures à la Concentration Minimale Inhibitrice, **(Chatellet, 2007)**.

L'administration d'antibiotiques, par la sélection de mutants résistants dans la flore intestinale des animaux traités, peut avoir des conséquences indirectes sur l'environnement : par la défécation, les animaux excrètent certains de ces mutants, qui peuvent alors, par les mécanismes génétiques de transfert de résistance déjà évoqués plus haut, transmettre leurs mécanismes d'échappement aux bactéries environnementales. Ces mutants peuvent accidentellement contaminer les denrées alimentaires : c'est ainsi qu'après l'utilisation, entre 1983 et 1990, de la streptothricine en ex-Allemagne de l'Est pour l'alimentation animale, les premières souches résistantes d'E. Coli apparues deux ans plus tard, ont transmis leur gène de

résistance par l'intermédiaire d'un transposon, aboutissant à l'émergence de mutants résistants à l'antibiotique chez les porcs mais aussi chez les éleveurs et les membres de leur famille. Des souches résistantes d'E. Coli sont fréquemment retrouvées lors de l'analyse des eaux usées, et il est prouvé que ces dernières peuvent très bien y survivre, et échanger entre elles des plasmides porteurs de gènes de résistance. Les eaux usées sont utilisées pour irriguer, et des bactéries résistantes ont été retrouvées sur des plantations 15 jours après qu'elles eurent été arrosées. De plus, un animal peut se contaminer en s'abreuvant aux eaux de surface. 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 du sol. L'utilisation des antibiotiques en élevage représente donc un risque de sélection de résistance chez les bactéries environnementales, (**Chatellet, 2007**).

### **III. Substituants des antibiotiques envisagés dans l'élevage**

Parmi les additifs les plus présents actuellement sur le marché, et qui sont sélectionnés pour leur aptitude à améliorer les performances zootechniques des animaux tout en étant tolérables par l'homme et aussi sur leur coût, sont énumérés (**Devie et al, 2006**).

#### **1. Plantes aromatiques et odorantes**

Il s'agit principalement de plantes ou des extraits des plantes, des épices et des huiles essentielles dont les principes actifs sont bénéfiques, mais aussi de produits analogues de synthèse. (**Devie et al, 2006**)

#### **2. Les argiles**

L'intérêt des argiles comme agent technologique est lié à leurs propriétés physiques lesquelles permettraient également une action favorable sur le tractus digestif. Les argiles renforcent l'efficacité alimentaire et l'hygiène digestive. (**Devie et al., 2006**).

#### **3. Les enzymes**

L'incorporation d'enzymes dans les aliments vise à renforcer la digestibilité de certains constituants des matières premières, en particulier les hémicelluloses en rendant le contenu digestif moins visqueux, elles permettraient également de limiter les effets négatifs de certains facteurs antinutritionnels, de favoriser une réduction des diarrhées, et d'utiliser à des taux plus élevés certaines matières premières. (**Devie et al., 2006**).

#### **4. Les prébiotiques**

Cette catégorie de substances regroupe différents oligosaccharides résistant aux enzymes digestives qui assument une régulation sélective des processus de fermentation microbiens, et la contribution à la stabilisation des fonctions immunitaires et de la santé intestinale. **(Devie et al., 2006).**

#### **5. Les probiotiques**

Les probiotiques sont des mélanges de cellules vivantes de 3 à 5 espèces de levures *Saccharomyces cerevisiae* et de bactéries de type *Bacillus*, *Enterococcus*, *Pediococcus* ou productrices d'acide lactique : *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecalis*, ces préparations microbiennes vivantes ont à la fois des aptitudes nutritionnelles et antimicrobiennes intéressantes, démontrées en conditions dont l'inhibition de la reproduction des germes pathogènes dans l'appareil digestif, stimulation des défenses immunitaires et de la sécrétion d'enzymes antimicrobiennes, régulation de la flore endogène stimulation de la digestibilité des protéines (activation enzymatique) . **(Devie et al., 2006).**

#### **6. Les acides organiques**

Les acidifiants (ou acides organiques : formique, acétique, propionique, tartrique, lactique, citrique...etc.) ont été longtemps cantonnés à leur rôle de conservateur des aliments alors qu'ils offrent, en condition d'élevage, des avantages zootechniques et sanitaires substantiels. Ils ont différentes actions : Excellent pouvoir bactéricide, régulation de la flore digestive, forte appétence. **(Devie et al., 2006).**

# Conclusion

#### **IV. Conclusion**

En Algérie, les denrées alimentaires d'origine animal (viande, poulet, œufs, lait) 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 reconnu 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 microbiologique (méthode des 4 boites (c'est la méthode de référence), et des méthodes immunologiques. Il existe d'autres méthodes de confirmation et de quantification comme les méthodes chromatographiques et spectrométriques.

Références

Bibliographique

## **V. Références Bibliographique**

- 1- Guardabassi L., Schwarz S. and Loyd D.H. (2004).** Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J.A.C.*54:321-322.
- 2-Pavlov AL., Lashev L., Vachin I., Rusev.V. (2008).** residus of antimicrobial DRUGSIN chicken meat and offal's. *Trakia journal of science.* Vol.6.Supp.1.P 23-25.
- 3-Stor K. et Meslin F.X. (1998).** Des antimicrobiens pour les animaux de boucherie. *Santé du monde.* N°4.12P.
- 4-Yala D., Merad A.S., Mohamedi D et Ouar Korich M.N. (2001).**classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Magreb* 2001. N° 91. P5.
- 5-François P. et Serge K. (1992).** Pharmacologie et thérapeutique. 320P
- 6-Talbert M., Willoquet G. et Gervais R. (2009) -** Pharmacologie clinique le guide. Ed. le moniteur, Paris, p.p. 654-665.
- 7-Catherine G. et Jacques B. (2005).** Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Ed. Éclips. P14-15.
- 8-Selman-Waksman A. (2010).** La chimiothérapie antimicrobienne dans la microbiologie. Ed. 3. P838-839
- 9- Mevius D.J., Rutter J.M., Hart C.A., Imberechts H., Kempf G., Lafont J.P., Luthman J., Moreno M.A., Pantosti A., Pohl P. and Willadsen C.M. (1999) -** Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Ed. Le point vétérinaires, Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, p.p. 1-57.
- 10-Chauvin C., Colin P., Guillot J.F., Laval A., Milleman Y., Moulin G. and Pellanne I. (2006).** Usage des antibiotiques chez l'animal. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Ploufragan.214P.
- 11-Maillard R. (2002).**antibiothérapie respiratoire de la dépêche vétérinaire. V.80.P15-17.
- 12 -Chauvin C., Colin P., Guillot J.F., Laval A., Milleman Y., Moulin G. and Pellanne I. (2006).** Usage des antibiotiques chez l'animal. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Ploufragan.214P.
- 13 -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.
- 14 -Rehal. (2008).** Standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale selon les recommandations de l'OMS. Ed 4. P95.



- 15 -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.
- 16 -Fontaine M. et Cadoré J.L. (1995).** Vade-mecum veterinaire vigot..Ed.16.
- 17 -Van-Alestine W.G et Dyer D.C. (1995).** Antibiotic aerosolization: tissue and plasma oxytetracycline concentration in tukey poult. Avian diseases. V.29.P430-436. 34
- 18 -Di Corcia A. et Nazzari M. (2002) -** Liquid chromatographic–mass spectrometric methods for analyzing antibiotic and antibacterial agents in animal food products. Journal of Chromatography A, 974, 53–89.Dipartimento di Chimica, Università ‘‘La Sapienza’’, Piazza Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy. P : 54.
- 19 -Nisha R. (2008) -** Antibiotic residues. A global health hazard. Vet. World, 1(12):375-377.
- 20 -Toffollati L., Roza Gastaldo L., Patarnello T., Romualdi C., Merlanti R., Montisissa C., Poppi L., Castagnaro M. et Bargelloni L. (2006) -** Expression analysis of androgen responsive genes in the prostate of veal calves treated with anabolic hormones. Domestic Animal Endocrinology, (30): 38–55.
- 21 -Laurentie M. et Sanders P. (2002).** Residus de médicament vétérinaires et temps d'attente dans le lait. Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires. P197-201.
- 22 -Châtaigner B.et Stevens A. (2003).** Investigation sur la présence de résidus sur la présence d'antibiotique dans la viande commercialisée à Dakar. Projet PACEPA. Institut pasteur de Dakar. 66P.
- 23 -Fabre M., Mircovich C., Giejp E., Moretain P., Beneteau E. et Martineau G. (2006) -** Résidus d'antibiotiques dans la viande de porc et de volaille en France : situation actuelle et évaluation d'un nouveau test de détection. Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, (23): 21-25.
- 24 -Laurentie M. et Sanders P. (2002).** Residus de médicament vétérinaires et temps d'attente dans le lait. Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires. P197-201.
- 25 -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.
- 26 -Scippo .M.L. (2008).** Technologies, sécurité et qualité des aliments introduction à la qualité et la sécurité des aliments : aspect chimique contrôle de résidus et des médicaments vétérinaire. Université de liège (France). Faculté de médecine vétérinaire. P2-36.
- 27- ValérieGaudin.(2016).** Caractérisation de la performance et validation des méthodes de dépistage des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires. Sciences agricoles. Université Rennes 1. P4-9-10

- 28 -Le Minor L, (1982).** Bactériologie médicale, édition: Flammarion médecine- sciences, p773.
- 29-Klotins . K (2006)** Utilisation des antibiotiques comme stimulateurs de croissance: controverse et solutions. <http://www.omafra.gov.on.ca/french/livestock/animalcare/amr/facts/05-042.htm> (Consulter le 12-11-2007).
- 30- Bourin . M, Lievre . M, Allain . H (1993)** Cours de pharmacologie, 3ème édition, chapitre médicaments anti-infectieux, page 291-307.
- 31- 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).  
[http://www.cndwebzine.hcp.ma/cnd\\_si/MG/pdf/35821/35822pdf](http://www.cndwebzine.hcp.ma/cnd_si/MG/pdf/35821/35822pdf). (Consulter le 2001-2008).
- 32- Fiscus-Mougel F., (1993).** Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande, thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon. n°53 : p 84.
- 33- 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.
- 34- Burgat-Sacaze V., Petit C,** Antibiothérapie intramammaire : notions pratiques de pharmacocinétique Rec. Méd. Vét., 1983, 159, (6), p561-573
- 35-Labro, M.T., 2012 :** Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. Expert Rev. anti-infect.Ther., 10 (3), 319–340.
- 36. ECK, A (1978):** Le fromage. Ed Tec et Doc, Lavoisier, Paris. P513.
- 37- ALI AGHA Rabah et OULDAMAR Siham et ZERROUKI Hicham (2019-2020)** Les résidus d'antibiotiques dans la viande de poulet de chair . université djilali nouaama
- 38- 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, p145149.
- 39-Vollaard E.J., Clasener H.A.L, (1994).** Colonization resistance Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1994, 38, (3), p409-414.
- 40-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.

- 41-Cerniglia C.E., Kotarski S.** Approaches in the safety valuations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora.
- 42-Schwarz, S., Et E. Chalus-Dancla, (2001),** Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet Res* 32:201-25.
- 43- Guillot J., Lafont J., Chalus-Dancla E, (1983),** Antibiothérapie en médecine vétérinaire et antibiorésistance en pathologie animale. *Recl Med Vet*, p 159, 581–589.
- 44-Van den Bogaard, A.E., N. Bruinsma and E.E. Stobberingh, (2001).** "The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands." *J Antimicrob Chemother* 46(1):146-148
- 45-Julie vaillancourt ( 2018)** le reportage de julie vaillancourt et jean-francois michaud est diffusé à l'émission « la semaine verte » .
- 46-J.Bietrix ,M.A.Moriceau ,S Laurentie .** membre du comité de suivi du médicament vétérinaire , clinique vétérinaire de l'arche , 26000 valence Département pharmacovigilance , anses –ANMV, 35300 fougères.
- 47- Puyt . J-D, Guérin-Faubleé . V (2006)** Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27.
- 48-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.  
[www.editions.educagri.fr/publication/extrait.pdf](http://www.editions.educagri.fr/publication/extrait.pdf) 28.
- 49- 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](http://www.delvotest.com) (Consulter le 13-02-2017).
- 50-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.
- 51-Devie P., Divol A., Gilbert G., Laurent S., Legoasiou A., Olivon M., Petit J. (2006).** les antibiotiques dans l'alimentation animale. P6.