

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT D'ECOLOGIE ET GENIE DE L'ENVIRONNEMENT



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Qualité des produits et sécurité alimentaire

17/2017

Thème

Les résidus d'antibiotique dans les viandes

Présenté par : KADRI EKADE Hannatou

SACKO Aissata

TAHIROU AMADOU Oumoulheir



Devant le jury composé de :

Président : Mme SOUIKI Lynda (Dr.)

Examineur : Mr. MAKHTARI Abdelhamid (M.A)

Encadreur : Mr. DJEKOUN Mohamed (M.A)

Juin 2011

Dédicaces

Tout d'abord mes remerciements au bon DIEU de m'avoir donné la santé et le courage dans l'accomplissement de ce modeste travail.

A mes parents Sacko Daouda et Touré Kadiatou qui ni les mots, ni les gestes, ni rien au monde pourra exprimer mes sentiments envers eux, qui me donnent la joie de vivre, qui m'ont élevé et inculqué le sens de la responsabilité, de l'honneur et du respect pour les autres. Que Dieu vous gratifie de sa miséricorde et vous accorde son paradis. Amin

A mes sœurs Toma, Baro, Rokia pour leur soutien sans limites.

A mes frères Mohamed, Tanou et Papa.

A mon petit neveu Abdoulaye qui fait ma joie de vivre

A mes tantes, oncles, cousines, à ma famille entière et sans oublier tous mes proches.

A mes amis qui comptent beaucoup pour moi

Sans oublier une personne spéciale qui compte extrêmement à mes yeux. Je lui remercie d'être là à tout moment.

Sacko Aissata

Remerciements

Nous remercions Allah le tout Miséricordieux de nous avoir permis de réaliser ce travail.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement scolaire qui a nécessité de la part de nombreuses personnes des sacrifices pour notre personne et qu'il nous fait plaisir de remercier.

Nous exprimons notre profonde gratitude à monsieur Djekoun Mohamed pour avoir accepté de nous encadrer.

Nos remerciements vont à l'endroit de tous les membres du jury pour leur disponibilité, leurs suggestions, critiques et recommandations.

Merci à tous ceux, qui de près ou de loin ont contribué à accomplir ce travail.

Produced with Scantopdf

Sommaire

Liste des abréviations.....	i
Liste des tableaux et figures.....	ii
Introduction générale	
Chapitre I: Généralités sur les antibiotiques	
1. Historique.....	1
2. Découverte des antibiotiques.....	1
3. Définition d'un antibiotique.....	2
4. Mode d'action des antibiotiques.....	2
5. Effet bactériostatique et bactéricide des antibiotiques.....	3
6. Classification des antibiotiques.....	4
6.1. Critères de classification.....	4
6.1.1 Classification des antibiotiques selon leur origine.....	4
6.1.1.1 Fermentation ou extraction.....	4
6.1.1.2. Semi-synthèse.....	5
6.1.1.3. Synthèse chimique totale.....	5
6.1.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique.....	6
6.1.3. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne.....	6
6.1.3.1. Antibiotiques agissant au niveau de la paroi bactérienne.....	6
6.1.3.2. Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique.....	6
6.1.3.3. Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes.....	7
6.1.3.4. Antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse des acides nucléiques.....	7
6.1.3.5. Antibiotiques agissant par autres mécanismes.....	7
6.2.4. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité.....	7
7. Associations d'antibiotiques.....	8
Chapitre II : Résidus d'antibiotiques : définition, origine et propriétés	
1. Définition de « résidu ».....	9
2. Origine des résidus.....	9
2.1. Objectifs lors de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production.....	9
2.2.1 Utilisation à titre thérapeutique curatif.....	9
2.2.2 Utilisation en métaphylaxie.....	10
2.2.3. Utilisation en antibio-prévention.....	11
2.2.4 Utilisation en tant qu'additifs dans l'alimentation.....	12
2.2.4.1 Définition d'un additif.....	12

Sommaire

2.2.4.2 Les effets des additifs.....	12
2.2.4.3 Mode d'action des additifs en tant que facteur de croissance.....	12
2.2.4.4 Quels antibiotiques pour quel animal ?.....	15
3. Nature des résidus.....	17
3.1 Les résidus extractibles.....	17
3.2. Les résidus non-extractibles.....	17
4. Propriétés des résidus.....	17
4.1 Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais.....	17
4.2 Notion de toxicodisponibilité.....	18

Chapitre III : Devenir des résidus dans l'organisme de l'animal

1. Absorption.....	19
2. Distribution.....	20
3. Biotransformations.....	20
4. Elimination.....	21
5. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques.....	22
5.1 Facteurs liés au médicament.....	23
5.2. Facteurs liés au mode et à la voie d'administration.....	24
5.2.1. Administration intraveineuse.....	24
5.2.2. Administration intramusculaire et sous-cutanée.....	24
5.2.3 Administration orale.....	24
5.2.4. Administration intramammaire.....	24
5.3. Facteurs liés à l'animal.....	24
5.3.1. Facteur lié à l'espèce de l'animal.....	24
5.3.2. Facteur lié à l'âge de l'animal.....	25
5.3.3 Facteur lié à l'état pathologique de l'animal.....	25

Chapitre IV : Risques liés à la présence et à la consommation des résidus présents dans les denrées alimentaires d'origine animale

1. Les risques présentés par les résidus pour le consommateur et la santé publique.....	26
1.1. Devenir des résidus chez l'homme.....	27
1.2. Facteurs de variation de l'activité des résidus.....	28
1.3 Toxicité directe des résidus d'antibiotiques.....	28
1.3.1. Antibiotiques responsables d'effets secondaires à la dose thérapeutique.....	29

Sommaire

1.3.2 Exemple : le cas du chloramphénicol.....	29
2. risques allergiques liés à la présence des résidus.....	30
2.1 Les différents mécanismes immunologiques responsables des réactions d'hypersensibilité.....	30
2.2 Antibiotiques responsables d'allergies à la dose thérapeutique.....	31
2.3 Nature du risque allergique.....	31
2.4 Evaluation du risque allergique.....	32
3. Risques cancérogènes liés à la présence de résidus.....	33
4. Risques liés à la modification de la flore digestive par les résidus d'antibiotiques.....	34
4.1 La flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation.....	34
4.2 Risque microbiologiques pour le consommateur.....	35
4.2.1 Développement d'une pathologie gastro-intestinale.....	35
4.2.2. Déséquilibre ou modification de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée.....	35
4.2.3. Apparition de souches résistantes aux antibiotiques.....	35
4.2.3.1 Définition de la résistance.....	36
4.2.3.2 modalités d'acquisition et de transmission de la résistance.....	36
4.2.4 Modification de l'équilibre de la flore digestive.....	38
5. Risques de développement et de dissémination de résistances bactériennes aux antibiotiques.....	38
2. Risques pour la sante animale.....	39
3. Risques d'ordre technologique.....	40
4. Risques pour l'environnement.....	40
Chapitre V : Réglementation autour des résidus d'antibiotiques	
1. Définition de LMR.....	42
2. Principe généraux des LMR.....	42
4. Fixation des LMR.....	43
5. Tableau des LMR des antibiotiques.....	43
6. Délai d'attente.....	49
6.1 Définition.....	49
6.2 Fixation du temps d'attente.....	50
6.3. Modalités de détermination du temps d'attente.....	50
6.3.1. La méthode classique.....	51
6.3.2. La nouvelle méthode proposée.....	51

Sommaire

7. Objectifs et stratégie d'évaluation des résidus.....	52
7.1 L'appréciation des risques.....	52
7.1.1. L'identification des risques.....	52
7.1.2. La caractérisation des dangers.....	52
7.1.3. L'évaluation de l'exposition.....	53
7.1.4. La caractérisation des risques.....	53
7.2. La gestion des risques.....	53
7.3. La communication auprès des consommateurs.....	53
8. Respect de la réglementation par les Professionnels.....	54
8.1 Les obligations des vétérinaires praticiens.....	54
8.2. Les obligations des coopératives.....	55
8.3 Les obligations des éleveurs.....	56
8.3.1. L'administration des médicaments vétérinaires aux animaux.....	56
8.3.2 Le bon emploi des médicaments vétérinaires antibiotiques.....	56
8.4 L'amélioration des pratiques d'élevage.....	57
9. Le contrôle des viandes.....	58
Conclusion générale	
Recommandations	
Bibliographie	
Résumés	

Produced with Scantopdf

Liste des abréviations

- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliment
- AGP** : Antibiotic Growth Promotors
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARF** : Antibiotiques Régulateurs de Flore
- CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- DJA** : Dose Journalière Admissible (ou Autorisée)
- DSE** : Dose Sans Effet
- GMQ** :Gain Moyen Quotidien
- IC** :Indice de Consommation
- LMR** : Limite Maximale de Résidus
- MRL** : Maximum Residue Limits
- NADP** :Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
- OMS** :Organisation Mondiale de la Santé
- PSE** :Plan sanitaire d'Élevage
- UI** :Unité Internationale

Liste des tableaux

Numéraux	titre	pages
1	Date de découverte de quelques molécules d'antibiotiques naturelles	2
2	Types d'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation humaine	11
3	Textes officiels et interdictions concernant plusieurs catégories d'additifs en alimentation animale.	14
4	Antibiotiques employés chez différentes espèces en tant que facteur de croissance	15
5	Antibiotiques employés chez différentes espèces en tant que Coccidiostatiques (catégorie C)	16
6	Limites maximales résiduelles (LMR) des antibiotiques exprimées en µg/kg ou ppb	44
7	Délai d'attente de quelques antibiotiques	50

Liste des figures

numéraux	titre	pages
1	Mécanisme d'action des antibiotiques	3
2	Mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les antibiotiques	13
3	schéma simplifié de la pharmacocinétique d'un médicament	22
4	Mécanisme de résistance à l'antibiotique	37

Introduction générale

Produced with Scantopdf

Introduction générale

Satisfaire les besoins alimentaires d'une population mondiale qui ne cesse de croître devient un problème de plus en plus aigu. Les additifs alimentaires qui améliorent la vitesse de croissance et l'efficacité alimentaire et les antibiotiques qui traitent préventivement et curativement les animaux de production contre les maladies sont absolument nécessaires si l'on veut fournir les quantités appropriées d'aliments à cette population.

Mais le bénéfice d'une production animale améliorée par l'utilisation de ces antibiotiques n'est pas obtenu sans risque : ce risque est celui de la présence de résidus d'antibiotiques dans les tissus des animaux traités juste avant l'abattage.

Si les antibiotiques n'étaient pas absorbés, ou s'ils étaient métabolisés en composés non toxiques, il n'y aurait pas de problème. Malheureusement, ce n'est pas le cas en général. Il est donc nécessaire de recueillir un maximum de données sur les résidus et leur innocuité pour pouvoir définir les taux de résidus acceptables et les délais d'attente correspondant aux médicaments destinés aux animaux de production. De même, il est important de contrôler les animaux au moment de l'abattage pour rechercher d'éventuels résidus dangereux.

Ce travail scindé en cinq chapitres s'attache surtout à montrer l'impact des résidus d'antibiotiques sur la santé humaine ainsi que les mesures adoptées par les organisations spécialisées en santé publique.

Dans une première partie, des généralités sur les antibiotiques seront cités. Ensuite nous expliquerons dans le second chapitre ce que sont les résidus d'antibiotiques, leur origine ainsi que leurs propriétés. On évoquera au troisième chapitre le devenir des résidus une fois dans l'organisme de l'animal. Le quatrième chapitre sera consacré aux risques liés à la consommation des résidus dans les denrées alimentaires et pour terminer nous nous appuierons sur la gestion de ce risque par les organismes internationaux et les acteurs de la filière alimentaire : réglementation, contrôle, surveillance, afin de garantir aux consommateurs des denrées alimentaires saines.

Chapitre I

Produced with ScantOPDF

1. Historique

La découverte des antibiotiques revient à sir Fleming Alexander en 1929. Au cours d'examens de routine de cultures de staphylocoques en boîtes de Pétri au saint mary's hospital de Londres, il découvre le développement accidentel de certaines moisissures de *penicillium notatum* autour desquelles les colonies bactériennes ne cultivaient pas. Il émit l'hypothèse que ce champignon devait sécréter une substance nuisible à la croissance des staphylocoques et il a démontré que le bouillon filtré de ce champignon permet de reproduire ce phénomène. Il a donné à ce produit qui a pu empêcher la croissance de ces bactéries le nom pénicilline qui est introduit en thérapeutique pendant la deuxième guerre mondiale (1941).

Parallèlement sont préparés en 1935, les sulfamides, le premier groupe d'antibactériens artificiels. Par la suite de nombreux autres antibiotiques ont été isolés à partir de champignons inférieurs, mais aussi et surtout des bactéries telluriques (genre *Actinomyces*, *Bacillus* ...) les plus productrices d'antibiotiques. Les tétracyclines sont découvertes dans les années 1950, (Puyt et Guérin-Faublée, 2006).

2. Découverte des antibiotiques

Les dates de découverte de quelques molécules d'antibiotiques naturelles sont rappelées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Date de découverte de quelques molécules d'antibiotiques naturelles (Chatellet, 2007)

Micro-organisme	Famille	Molécule	Date de découverte
Pénicillium	Pénicillines	Pénicilline	1929
Streptomyces	Aminoglycosides	Streptomycine	1944
		Néomycine	1949
		Kanamycine	1957
		Tobramycine	1967
		Amikacine	1975
	Tétracyclines	Chlorotétracycline	1948
		Oxytétracycline	1949
	Quinolones	Acide nalidixique	1962
Céphalosporum	Macrolides	Chloramphénicol	1946
	Plénicolés	Erythromycine	1952
	Céphalosporines	Céphalotine	1954

3. Définition d'un antibiotique

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est-à-dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique et qui est capable d'inhiber spécifiquement la vitalité d'autres micro-organismes par un mécanisme particulier jouant sur les mécanismes vitaux du germe, (Gogny, Puyt et *al*, 2001).

4. Mode d'action des antibiotiques

A la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne ; cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés : (Mevius et *al*, 1999).

- ❖ 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.
- ❖ Sur la membrane cellulaire : en désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur.
- ❖ Sur les ribosomes : ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines ou la formation de protéines anormales.
- ❖ Sur l'ADN : en empêchant sa réplication et en inhibant la biosynthèse protéique.
- ❖ Autres : en agissant en tant qu'antimétabolites bactériens (c'est à dire au niveau des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries).

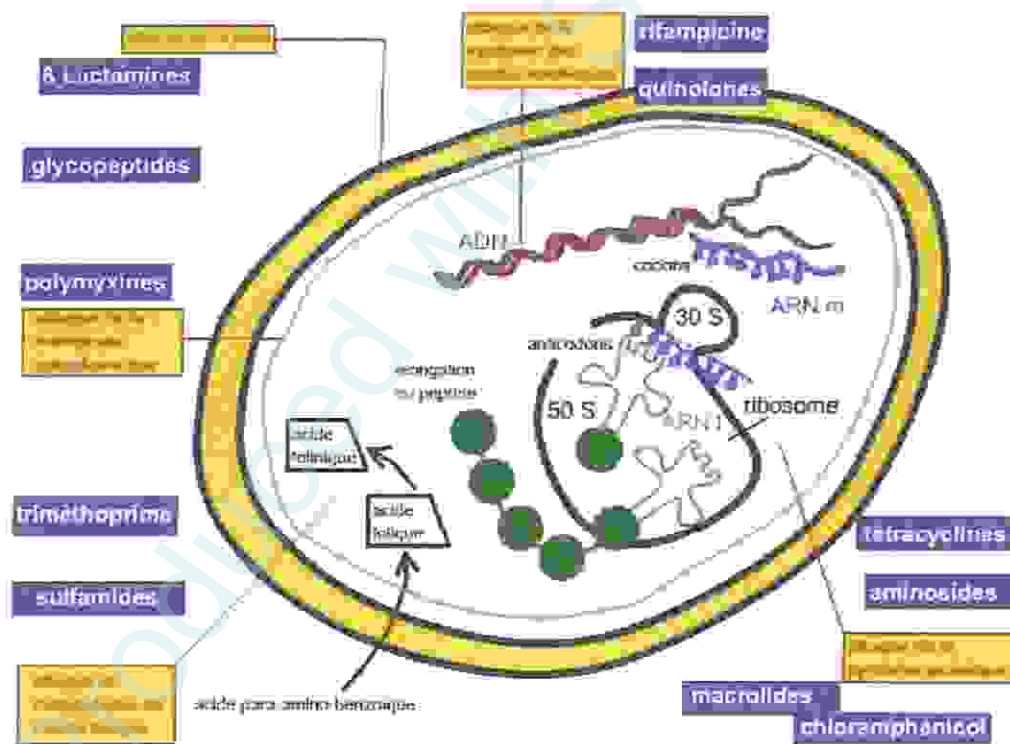


Figure 1 : Mécanisme d'action des antibiotiques [11].

5. Effet bactériostatique et bactéricide des antibiotiques

En fonction de leur type d'activité vis-à-vis des bactéries, on distingue classiquement les antibiotiques bactériostatiques c'est-à-dire qui inhibent la croissance des microorganismes et bactéricides, qui tuent les bactéries. Cette activité s'apprécie in vitro par le dénombrement de la population bactérienne après mise en culture en présence de l'antibiotique à des concentrations proches de la CMI [3].

6. Classification des antibiotiques

6.1. Critères de classification

Selon (Duval et Soussy, 1990) les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

- leur origine (bio synthétisés par des champignons, des bacilles ou des Streptomyces, issus du génie chimique)
- leur composition chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques)
- leur activité (antibactériens, antifongiques, antimitotiques). Nous nous intéresserons ici uniquement aux antibiotiques à activité antibactérienne.
- mode d'action
- modalité d'action

De toutes ces classifications possibles, la classification la plus courante est celle par famille, possédant un certain nombre de caractères communs : composition chimique ou origine, spectre d'action similaire ou très rapproché, cibles bactériennes identiques, résistance bactérienne et sensibilisation croisée, effets indésirables rapprochés, etc., (Maur, 1990).

6.1.1 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.

6.1.1.1 Fermentation ou extraction

Les antibiotiques sont fondamentalement des substances naturelles issues du métabolisme azoté de divers micro-organismes.

– Soit des champignons inférieurs (mycètes) : du genre *Penicillium* pour les Pénicillines, Griséofulvine et genre *Céphalosporium* 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). (Maur, 1990).

6.1.1.2. Semi-synthèse

Les antibiotiques ainsi produits par voie fermentaire sont parfois utilisés pour la préparation de dérivés artificiels voisins, mais qu'il est impossible de faire sécréter par la souche microbienne, même en recourant à des précurseurs.

Dans ce but, 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 antimicrobien après hydrolyse de la fonction ester qui a été greffée, (Puyt et Guérin-Faublée, 2006).

6.1.1.3. 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, (Puyt et Guérin-Faublée, 2006).

6.1.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique

Très variable, souvent une structure de base comme le cycle β -lactame (famille des β -lactamines) sur laquelle il y a hémi synthèse. Elle donne souvent, le nom à la famille. [3]

6.1.3. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne

Selon la cible bactérienne au niveau de laquelle ils agissent, les antibiotiques peuvent être classés en quatre groupes [3] :

6.1.3.1. Antibiotiques agissant au niveau de la paroi bactérienne

Contrairement aux cellules animales, les bactéries possèdent une enveloppe extérieure rigide : la paroi. C'est elle qui lui donne sa forme, et la protège des perturbations osmotiques que pourrait lui imposer le milieu environnant. Cette structure est tout à fait originale. Ainsi tout antibiotique agissant spécifiquement sur cette paroi, aura une grande sélectivité d'action et sera dépourvu d'effets sur les cellules animales.

La paroi est constituée essentiellement de peptidoglycane, ou mucopeptide, qui est une macromolécule polysaccharidique constituée par une succession régulière d'acétoglucosamine et d'acide N-acétylmuramique. Ces acides aminés sont attachés en petits peptides et ceux-ci sont reliés entre eux par des ponts peptidiques conférant une grande rigidité à l'ensemble. Cette transpeptidation est la dernière étape de la synthèse de la paroi bactérienne et elle se fait sous l'influence d'une enzyme, la transpeptidase, (Bourin et al, 1993).

Privées de leur paroi, les bactéries deviennent molles, fragiles et sans défense vis-à-vis des agressions mécaniques et des perturbations osmotiques ; on les appelle alors des protoplastes ou sphéroplastes, et leur vie est brève.

Les antibiotiques agissant de cette façon sont soit des inhibiteurs sélectifs de synthèse de la paroi bactérienne grâce à leur ressemblance structurale avec les acides aminés sur lesquels agit la transpeptidase. Ils se fixent sur cet enzyme et inhibent son action, empêchant ainsi la formation des ponts poly-glycines du mucopeptide pariétal rigides, soit des inhibiteurs du transfert et de la polymérisation du mucopeptide pariétal, soit enfin des inhibiteurs de la première phase de l'utilisation de l'alanine au niveau de la paroi. Parmi ces antibiotiques on trouve les β -lactamines, Vancomycine, Fosfomycine, et la Cyclosérine (Bourin et al, 1993).

6.1.3.2. Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique

Ces antibiotiques agissent même sur les bactéries en phase de repos. Ils exercent une action directe et immédiate sur la membrane cytoplasmique. Cette action est comparable à celle des antiseptiques surfs actifs. Parmi ces antibiotiques, on trouve la tyrothricine, les polypeptides cycliques, poly myxines, colistine...etc., (Bourin *et al*, 1993).

6.1.3.3. Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes

- Ces antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes par action sur les ribosomes, Inhibition au niveau des sous unités 30 S des ribosomes : Aminoglycosides (lecture de l'ARNm est perturbée)
- Inhibition au niveau des sous unités 50 S des ribosomes : soit par inhibition du site A (aminoacyl) avec translocation perturbée pour les macrolides, soit par inhibition de la fixation de l'aminoacyl-tARN pour les tétracyclines, soit par inhibition du facteur d'élongation EF-G pour l'acide fusidique, soit enfin par inhibition de la fixation de l'aminoacyl-tARN et l'inhibition de la peptidyltransférase pour les Phénicolés (Maur, 1979 et 1990).

6.1.3.4. Antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse des acides nucléiques

Les antibiotiques inhibent soit :

- La réplication de l'ADN : inhibition de l'ADN-gyrase ou topoisomérase II (sous unité A), c'est le cas des quinolones.
- La transcription de l'ARN : inhibition de l'ARN polymérase-ADN dépendante (sous unité B), c'est le cas des rifamycines [3].

6.1.3.5. Antibiotiques agissant par autres mécanismes

Ces antibiotiques agissent en tant qu'antimétabolites bactériens en inhibant une des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries. C'est le cas des sulfamides, triméthoprime (qui inhibent la dihydroptéroate synthétase : (DHPS), et l'isoniazide (analogues structuraux du NAD) [3].

6.2.4. 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.

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. (Maur, 1979).

7. Associations d'antibiotiques

Selon (Cohen et Jaquot 2001) les antibiotiques doivent autant que possible être utilisés seuls, c'est la règle générale de la mono-antibiothérapie. Toutefois on est souvent conduit en thérapeutique anti-infectieuse à associer plusieurs antibiotiques soit :

- Pour retarder l'apparition d'une antibiorésistance microbienne, mais uniquement chromosomique.
- Pour assurer une couverture antibiotique en urgence (c'est-à-dire pour élargir le spectre d'activité) devant une infection à germes inconnus lors d'infection poly-bactériennes ou lorsque l'on ignore la nature du germe en cause, c'est la principale raison en médecine vétérinaire,
- afin de rechercher une synergie,
- et afin de limiter les effets indésirables, notamment la toxicité de certains antibiotiques en réduisant les doses de chacun.

Chapitre II

Produced with ScantOPDF

1. Définition de « résidu »

Les résidus d'antibiotiques présents dans les denrées alimentaires d'origine animale sont les traces de traitements médicamenteux antibiotiques reçus par l'animal de son vivant.

La définition de résidus est codifiée dans une directive européenne (DIRECTIVE 81/851/CEE, 1981). Dans cette Directive, 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* ».

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.

2. Origine des résidus

Les résidus sont des substances pouvant apparaître dans les denrées alimentaires par suite de l'utilisation de médicaments vétérinaires ou de produits phytosanitaires. Il s'agit de traces indésirables de médicaments ou de produits phytopharmaceutiques ou de dérivés de ceux-ci dans le produit final.

2.1. Objectifs lors de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production

Les antibiotiques sont utilisés de quatre façons différentes chez les animaux de production, et avec des objectifs différents (Schwarz, Kehrenberg, 2001).

2.2.1 Utilisation à titre thérapeutique curatif

Les antibiotiques ont tout d'abord une utilisation thérapeutique visant à l'éradication d'une infection présente (but curatif) ou à la prévention d'une infection possible, à l'occasion d'un transport, d'une vaccination ou d'un stress (but prophylactique) [1]. Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et, lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine.

• Cas de la coccidiose

La coccidiose est une maladie parasitaire due à des germes unicellulaires (protozoaires) du nom de coccidies (genre *Eimeria* le plus souvent). La coccidiose se manifeste par des troubles digestifs (graves diarrhées), des lésions hépatiques et la morbidité. Le symptôme premier sera une perte d'appétit et un amaigrissement. Elle peut ravager grandement les élevages.

Les coccidies vivent et se multiplient dans la muqueuse intestinale des volailles et du bétail. Il y a deux phases de multiplication : une sexuée et une asexuée. A l'issue du cycle (dont la durée est variable en fonction de l'espèce de coccidie), il y a rejet dans le milieu extérieur par les excréments, d'une forme appelée oocyste qui est une forme de résistance et de dissémination de ce parasite. Les autres animaux s'infestent en ingérant des aliments souillés par les oocystes [1].

Exemple des volailles : les fientes contenant des oocystes sont rejetées à l'extérieur sur le sol du poulailler. Les autres volailles peuvent ingérer ces oocystes en picorant sur le sol du poulailler.

Il peut y avoir, également, transmission par les mouches qui se posent sur les déjections, puis sur la nourriture.

Les coccidies sont plutôt spécifiques, c'est à dire qu'il n'y a pas de transmission de coccidies liées à une espèce vers une autre espèce. Par exemple, C'est vrai entre les coccidies des mammifères par rapport à celles des oiseaux (et vice et versa). Il n'y a donc pas de transmissions de coccidies animales à l'homme.

2.2.2. Utilisation en métaphylaxie

Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une (des) bactérie(s), l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés mais ne présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation) 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 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 (par exemple dans un lot de taurillons à l'engrais affectés par une broncho-pneumonie) (Maillard, 2002).

2.2.3. 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.

Lorsque dans un élevage quelques individus meurent d'une infection bactérienne contagieuse, le vétérinaire traite tous les autres animaux aux antibiotiques [5].

Le tableau 2 résume les principaux types d'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à la consommation humaine.

Tableau n° 2 : Types d'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation humaine, (Kirkpatrick, 2002).

Type d'utilisation d'antimicrobiens	But	Voie ou mode d'administration	Administration individuelle ou par groupe	Animaux malades
Thérapeutique	Thérapie	Injection, aliments, eau	Individuelle ou par groupe	Animaux malades ou certains animaux dans des groupes
Métaphylactique	Prophylaxie de la maladie, thérapie	Injection (veaux en parc d'engraissement), aliments, eau	Groupe	Certains
Prophylaxie	Prévention de la maladie	Aliments	Groupe	Rien d'évident, bien que certaines infections puissent être subcliniques
Stimulateur de croissance	Stimulation de la croissance	Aliments	Groupe	Aucun
	Indice de consommation	Aliments	Groupe	Aucun

2.2.4 Utilisation en tant qu'additifs dans l'alimentation

2.2.4.1 Définition d'un additif

Un additif est défini selon l'OMS comme étant toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique au stade de leur fabrication, transformation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage, a pour effet qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires [3].

2.2.4.2 Les effets des additifs

Selon Guillemot (2006) les additifs sont ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs des fonctions suivantes :

- Avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux
- Avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale
- Répondre aux besoins nutritionnels des animaux
- Avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale.
- Avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien être des animaux notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux
- Avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique

2.2.4.3 Mode d'action des additifs en tant que facteur de croissance

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. (Source : AFSSA, 2006).

Ces additifs sont des produits étonnants : les animaux qui en reçoivent ont besoin de manger moins pour produire autant : l'indice de consommation IC s'améliore de 3 à 12 %. Cette économie d'aliment représente à peu près le revenu de l'éleveur. De plus, les animaux croissent un peu plus vite (le gain moyen quotidien GMC augmente de 3 à 9 %), et les lots

d'animaux sont plus homogènes. Pourquoi ? Il semble que ces petites doses d'antibiotiques inhibent le métabolisme de la flore bactérienne intestinale des animaux. Ces bactéries consomment moins de nutriments (acides aminés) et produisent moins de molécules toxiques (ammoniaque et amines). L'animal gagne donc sur les deux tableaux, nutrition et toxicité. L'éleveur y gagne au niveau financier [5].

La figure 2 résume les mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les antibiotiques

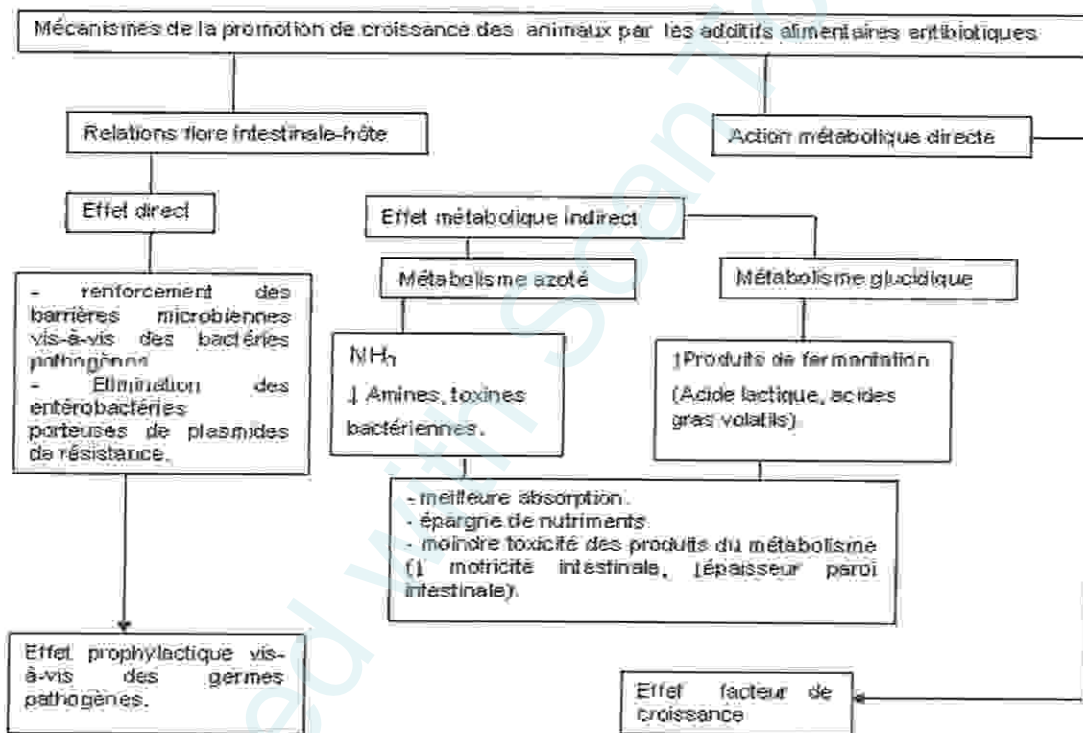


Figure 2 : Mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les antibiotiques, (Frayse et Darré, 1990).

Bien qu'ils soient bénéfiques les antibiotiques font l'objet de plusieurs interdictions depuis 1997 car susceptibles d'entraîner des phénomènes de résistance chez l'homme, quatre antibiotiques sont interdits dans l'alimentation animale depuis le 1er juillet 1999 : la batracine zinc, le phosphate de tylosine, la spiramycine et la virginiamycine. Deux autres antibiotiques avaient déjà fait l'objet d'une interdiction, l'avoparcine en 1997 et l'adarcine en 1998. Deux facteurs de croissance (carbadox et olaquinox) ont subi le même sort le 1er septembre 1999 et trois coccidiostatiques (aprinocide, dinitolmide et ipronidazole) le 1er octobre 1999 [1].

A ce jour, la Commission Européenne a décidé l'élimination progressive des 4 additifs antibiotiques encore présents sur le marché de l'Union Européenne pour le 1^{er} Janvier 2006, à

savoir : - la salomycine-sodium, le monensine sodium, l'avilamycine, le flavophospholipol.

Tableau 3 : Textes officiels et interdictions concernant plusieurs catégories d'additifs en alimentation animale [1].

TEXTE OFFICIEL	ADDITIFS	CATEGORIES	DECISION
Dir. 97/6 de la Commission du 30 janvier 1997	Avoparcine	Antibiotiques	Suspension depuis le 1er avril 1997
Dir. 97/72 de la Commission du 15 décembre 1997	Ardacin	Antibiotiques	Suspension de l'autorisation provisoire depuis le 1er avril 1998
Règlement (CE) 2821/98 du Conseil du 17 décembre 1998	Bacitracine zinc Phosphate de tylosine Spiramycine Virginiamycine	Antibiotiques	Suspension au 1er juillet 1999
Règlement (CE) 2788/98 du Conseil du 22 décembre 1998	Carbadox Olaquinox	Facteurs de croissance	Interdiction au 1er septembre 1999
Règlement (CE) 45/1999 de la Commission du 11 janvier 1999	Arprinocide Dinitolmide (DOT) Ipronidazole	Coccidiostatiques	Interdiction au 1er octobre 1999
Règlement du Parlement Européen et du Conseil	Salomycine Sodium Monensine sodium Flavophospholipol Avilamycine		Interdiction au 1er janvier 2006

2.2.4.4 Quels antibiotiques pour quel animal ?

Les Tableaux 4 et 5 récapitulent les antibiotiques employés (type de molécule et doses) chez différentes espèces d'élevage, selon l'âge et le stade physiologique.

Utilisation en tant qu'antibiotique (facteur de croissance)

Tableau 4 : Antibiotiques employés chez différentes espèces en tant que facteur de croissance [1].

N°	ADDITIF (dénomination Commerciale)	ESPÈCE ANIMALE ou catégorie d'animaux	ÂGE maximal	TENEUR mg de substance active/kg d'aliment complet		Divers
				Minimal	maximale	
E 717	Avilamycine	Dindons	X	5	10	
		Poulets d'engraissement	X	2,5	10	
		Porcelets	4 mois	20	40	
		Porcs	6 mois	10	20	
E 712	Flavophospholipol. ..	Poules pondeuses	X	2	5	
		Dindons.	26 semaines	1	20	
		Poulets d'engraissement	16 semaines	1	20	
		Porcelets	3 mois	10	25	Aliments d'allaitement seulement
		Porcs	6 mois	1	20	
		Veaux	6 mois	6	16	

			6 mois	8	16	Aliments d'allaitement seulement
		Bovins à l'engrais	X	2	10	
E 714	Monensin-sodium.	Bovins à l'engrais	X	10	40	
E 716	Salinomycine sodium	Porcelets	4 mois	30	60	
		Porcs	6 mois	15	30	

Tableau 5: Antibiotiques employés chez différentes espèces en tant que Coccidiostatiques (catégorie C) [1]

N°	ADDITIF (dénomination commerciale)	ESPÈCE ANIMALE ou catégorie d'animaux	ÂGE maximal	TENEUR mg de substance active/kg d'aliment complet		Divers
				minimale	maximale	
E 757	Monensin sodium	Poulets d'engraissement	X	100	125	Administration interdite 3 jours au moins avant l'abattage
		Poulettes destinées à la ponte.	16 semaines	100	120	
		Dindons.	16 semaines	90	100	Administration interdite 3 jours au moins avant l'abattage
E 766	Salinomycine sodium	Poulets d'engraissement	X	50	70	Administration interdite 5 jours au moins avant l'abattage

3. Nature des résidus

La nature chimique des résidus est fortement conditionnée par les biotransformations et les méthodes de dosage et d'identification ont permis de distinguer 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 [2].

3.1 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).

3.2. Les 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).

4. Propriétés des résidus

4.1 Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais

La biodisponibilité est la proportion de médicaments qui atteint son site d'action ou un liquide biologique à partir duquel le médicament a accès à son site d'action.

Par exemple, un médicament qui est absorbé au niveau gastrique et intestinal doit effectuer un premier passage à travers le foie avant d'atteindre la circulation générale. Si le médicament est métabolisé au niveau hépatique ou excrété dans la bile, une partie du médicament subira une inactivation ou sera détournée avant qu'elle ne puisse atteindre la circulation générale et

qu'elle ne soit distribuée au niveau des sites d'action. Si les capacités métaboliques ou excrétrices sont importantes, la biodisponibilité sera diminuée de façon conséquente (on parle alors d'effet de premier passage hépatique). Cette diminution de la quantité de médicament disponible est fonction du site anatomique à partir duquel l'absorption se produit ; d'autres facteurs anatomiques, physiologiques ou pathologiques peuvent l'influencer. Le choix de la voie d'administration d'un médicament peut dépendre de la connaissance de ces conditions. De plus, les facteurs qui influencent l'absorption d'un médicament peuvent modifier sa biodisponibilité. (Joel G, Lee E, 1998).

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).

4.2 Notion de toxicodisponibilité

Les métabolites reconnus toxiques sont en général extractibles et donc relativement biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc toujours à craindre.

Les résidus liés sont généralement peu biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc faible. D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immunitaire de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique. (LABIE, 1982).

Chapitre III

Produced with ScantOPDF

Tous les traitements médicamenteux ne sont pas à l'origine de résidus dans les viandes. 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.

Les antibiotiques peuvent être administrés par voie orale ou parentérale mais aussi par voie locale : collyres, pommades, oblets gynécologiques et surtout préparations intramammaires qui sont très largement utilisées pour le traitement et la prévention des mammites des ruminants [2].

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

- l'absorption,
- la distribution,
- les biotransformations,
- l'élimination

1. Absorption

L'absorption correspond au passage d'une molécule, du site d'administration à la circulation sanguine, est fonction à la fois des propriétés de la molécule et des modalités d'administration notamment de la voie (orale, parentérale) et de la formulation du médicament. Elle doit permettre le passage du médicament du site d'administration vers la circulation générale, pour que l'antibiotique puisse ensuite parvenir au site de l'infection. Certaines classes d'antibiotiques ont une bonne absorption digestive (macrolides, tétracyclines, sulfamides). Pour d'autres classes, l'absorption est nulle (aminosides, polypeptides), et la voie injectable est nécessaire pour obtenir un effet systémique. Enfin, dans certaines classes d'antibiotiques (β -lactamines), certaines molécules sont bien absorbées, ce qui permet l'administration orale alors que d'autres devront être injectées, (Guillemot, 2006)

Pour les antibiotiques administrés par voie orale, il peut exister des interactions gênantes : ainsi, l'absorption des tétracyclines est très diminuée par l'ingestion concomitante de sels d'aluminium, de fer ou de calcium. L'absorption peut aussi être modifiée (en plus ou en moins) lorsqu'il existe chez l'animal malade une pathologie du tube digestif. [3]

2. Distribution

Lorsque le principe actif est transporté dans le sang par la circulation sanguine et diffuse dans les organes et les tissus, cela correspond à 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.

La distribution des médicaments dans les différents compartiments de l'organisme, puis aux tissus, est effectuée par le sang et le liquide interstitiel ; les molécules de médicaments, pour leur plus grande partie, s'y trouvent fixées à différents transporteurs (M.Moulin, A.Coquerel, 2002).

3. 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.

Ces agents de biotransformations sont surtout des systèmes enzymatiques du micrososome hépatique (formé pour la plus grande part de fragments de membranes du réticulum endoplasmique).

Ils font intervenir :

- Le système du cytochrome P450
- Le système nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP)
- Le cytochrome C- réductase.

D'autres systèmes interviennent : mitochondries, cytosol, et d'autres organes que le foie ; reins ; poumons

Les différents types de réactions peuvent être schématisés en :

Réactions non synthétiques (dites de phase I) : ce sont des réactions d'oxydation (hydroxylation, oxydations, N-oxydations, S-oxydations, déalkylations etc. ...) des réactions de réductions, des réactions d'hydrolyse, d'ouverture ou de fermeture de cycle.

Réactions synthétiques (dites aussi de conjugaison ou de phase II) :

- Formation de bêta -gluconiques avec l'acide glucuronique (glucurono-conjugaison)
- Formation d'éther-sulfates à partir d'acide adénosine phospho-sulfate (sulfo-conjugaison)
- Réaction d'acétylation, de N-méthylation ou S-méthylation

- Réaction d'acylation (avec la glycine, la glutamine)
- Conjugaison avec le glutathion (M .Moulin, A.Coquerel ,2002)

Les biotransformations peuvent conduire à une inactivation et une détoxification 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 détoxification 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 [4].

La persistance de résidus varie selon plusieurs facteurs :

- l'antibiotique lui même
- la forme pharmaceutique
- les modalités d'injection
- le site d'injection
- la sévérité de l'irritation locale

4. Elimination

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. Ainsi, tous les antibiotiques ne laissent pas des résidus dans le lait ou les œufs. [2]

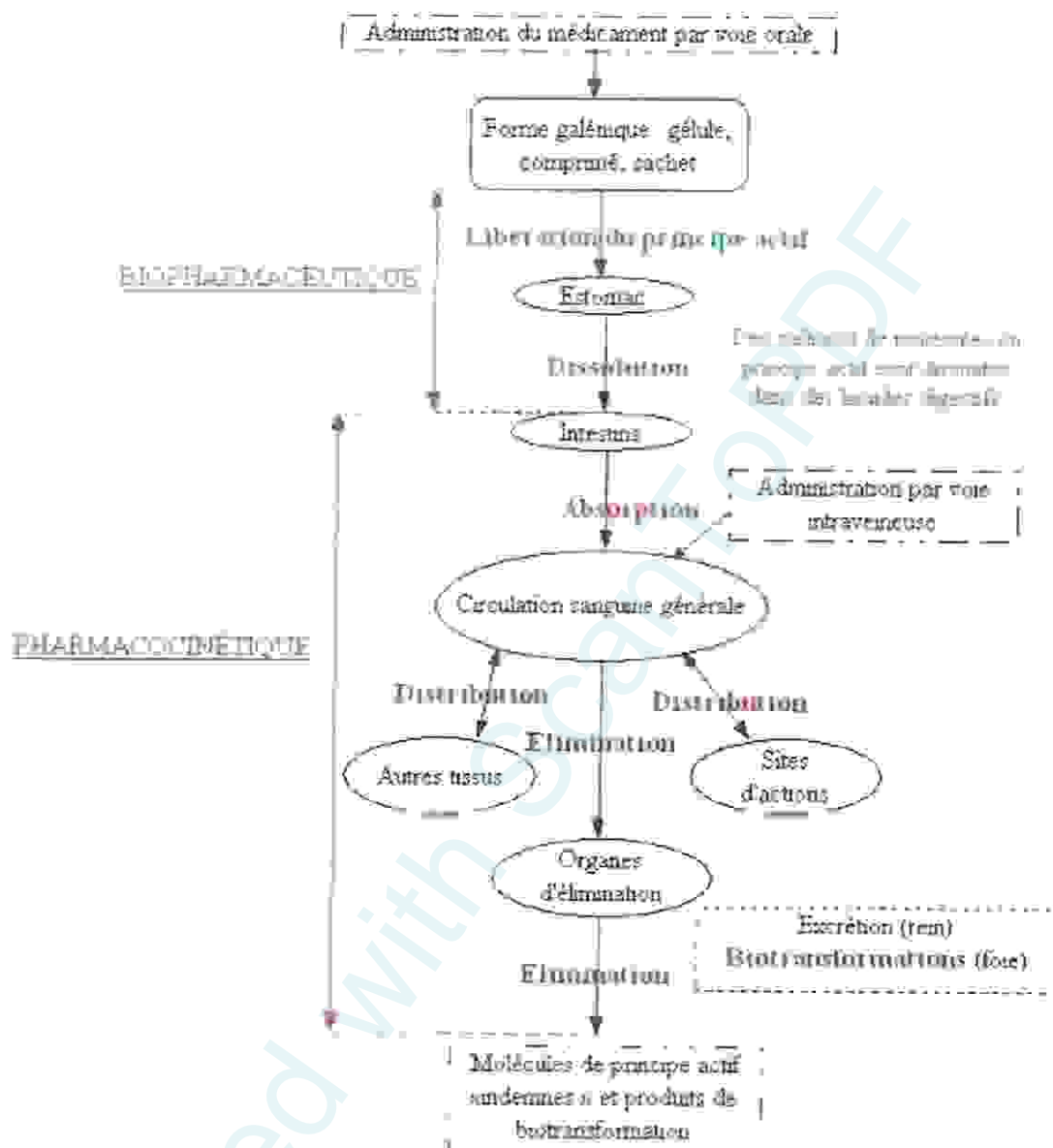


Figure 3 : schéma simplifié de la pharmacocinétique d'un médicament [12]

5. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques

Il existe trois principaux types de facteurs pouvant modifier les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament antibiotique [2] :

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

5.1 Facteurs liés au médicament

La forme galénique du médicament joue un rôle capital dans l'absorption et la distribution du principe actif dans l'organisme.

La forme chimique exacte du composé intervient dans son absorption et sa distribution :

- Les sels les plus couramment utilisés sont plus hydrosolubles que les composés parentaux dont ils dérivent.
- La mise en suspension huileuse ralentit l'absorption : la pénicilline sodique ou potassique mise en suspension huileuse présente une résorption prolongée à partir du site d'injection intramusculaire pendant environ 18 heures. Sous forme de pénicilline procaine, la même pénicilline en suspension huileuse présente une résorption prolongée sur 24 heures au minimum (Enriquez, Boulouis, 1990).
- Les esters sont en général lipophiles. C'est le cas par exemple des esters de macrolides (triacétyl d'oléandomycine).

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 (Ficouq 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 (pommades). Dans ces derniers cas, l'effet retard est recherché.
- 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.

Les concentrations du médicament influencent sa vitesse d'absorption. Les médicaments se trouvant au niveau de leur site d'absorption en solution à de fortes concentrations sont absorbés plus rapidement que ceux se trouvant en solution à des faibles concentrations. (Joël G, Lee E, 1998).

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

5.2.1. Administration intraveineuse

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 [2].

5.2.2. Administration intramusculaire et sous-cutanée

Les voies intramusculaire et sous-cutanée se distinguent surtout par la distance à franchir avant d'atteindre la circulation sanguine. En général, 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) [2].

5.2.3 Administration 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 [2].

5.2.4. Administration intramammaire

L'administration intramammaire est une voie couramment utilisée chez les vaches laitières. L'absorption est ici fortement modulée par l'état de la glande mammaire elle-même, notamment en cas d'infection. (Enriquez, Boulouis, 1990).

5.3. Facteurs liés à l'animal

Les facteurs liés à l'animal correspondent essentiellement à son espèce mais également à l'âge ou à l'état physiologique.

5.3.1. 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 (entre bovins, ovins et caprins, qui sont tous trois des ruminants) mais surtout entre animaux de classe différente (entre mammifères et oiseaux) (Enriquez, Boulouis, 1990).

5.3.2. 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.

5.3.3 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, est surtout importante chez les vaches laitières. L'infection mammaire perturbe profondément le fonctionnement de la glande et la composition du lait produit. Ces perturbations résultent de l'infection elle-même, avec la présence de bactéries pathogènes dans le quartier infecté de la mamelle, mais aussi de la réaction inflammatoire que cette infection déclenche (Fiscus-Mougel, 1993).

Après une injection parentérale, pour certains antibiotiques comme la pénicilline procaine, les résidus persistent plus longtemps dans le lait des vaches atteintes de mammite. Pour d'autres antibiotiques, il n'y a pas de différence observée dans la cinétique d'élimination des résidus entre une vache saine et une vache atteinte de mammite.

Chapitre IV

Produced with ScantOPDF

Au cours de leur vie, les animaux doivent parfois être traités avec des médicaments destinés à prévenir ou à guérir certaines maladies. La voie d'administration la plus rapide pour traiter un grand nombre d'animaux, est l'eau de boisson ou l'incorporation dans l'aliment. 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, porcins, volailles et poissons. Néanmoins, ces résidus ne doivent pas être nocifs pour les consommateurs. Afin de garantir un niveau élevé de protection des consommateurs, l'organisation mondiale de la santé (OMS) 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).

Les risques présentés par les résidus suite à leur utilisation chez les animaux sont de quatre ordres :

- risques pour le consommateur et la santé publique
- risques pour la santé animale
- risques pour l'environnement
- et des risques d'ordre technologique

1. Les risques présentés par les résidus pour le consommateur et la santé publique

Les risques pour le consommateur et la Santé Publique liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires sont multiples on peut citer les :

- risques de toxicité directe,
- risques allergiques,
- risques cancérogènes,
- risques de pathologie liée à la modification de la flore digestive,
- risques d'apparition, de sélection et de dissémination de résistances bactériennes aux antibiotiques au sein des populations humaines et animales. (Reig, Toldra, 2008).

Toutes fois ces risques dépendent de deux facteurs :

- de 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. (Wal, 1979)

- de la « toxicité disponible » qui correspond à la forme sous laquelle le résidu se trouve dans l'organisme. Il peut être libre ou lié à des molécules. (Wal, 1979)

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

« Sola dosis facit venenum » (Seule la dose fait le poison). Une quantité très faible de résidus dans une denrée alimentaire représente-t-elle un danger pour le consommateur ?

Quelle est la toxicité réelle des résidus ? (Milhaud, Person, 1981)

Pour évaluer la toxicité des résidus dans l'organisme il convient d'étudier leur devenir une fois ingérés par les consommateurs à travers les aliments.

1.1. Devenir des résidus chez l'homme

Les résidus présents dans les denrées alimentaires sont soumis à des transformations au cours du transit intestinal parmi lesquelles les phénomènes de dilution en fonction du volume intestinal, des phénomènes d'absorption ou encore diverses biotransformations. (Fiscus-mougel, 1993).

➤ Phénomène de dilution

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

➤ Phénomène d'absorption

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

➤ Phénomène de fixation

La liaison des résidus aux protéines fécales est peu connue. Par analogie avec ce qui se passe dans le sérum, on peut penser que certains résidus d'antibiotiques se fixent en partie sur les protéines du contenu intestinal. (Fiscus-mougel, 1993).

1.2. 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:

- Un facteur de dégradation de la molécule du résidu, par exemple par des enzymes produites par des bactéries intestinales.
- Le facteur de l'anaérobiose : pour la plupart des antibiotiques, l'activité antibactérienne est nettement plus faible en anaérobiose qu'en aérobiose.
- Le pH qui modifie l'activité des antibiotiques. Certains antibiotiques sont détruits au niveau de l'estomac à cause du pH acide, comme la pénicilline G. Les β -lactamines, les tétracyclines et le triméthoprime ont une meilleure activité antibiotique à un pH légèrement acide, les aminosides sont au contraire plus actifs à pH alcalin. [2]

1.3 Toxicité directe des résidus d'antibiotiques

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. Certains scientifiques évoquent alors une possible toxicité hépatique. Les études permettant de montrer la toxicité des résidus d'un antibiotique donné sont longues et coûteuses.

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 tous 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.

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. [7]

1.3.1. Antibiotiques responsables d'effets secondaires à la dose thérapeutique

Dans la grande majorité des cas, les antibiotiques ont une marge de sécurité importante. Cependant, certains antibiotiques sont responsables d'effets secondaires à la dose thérapeutique.

- β -lactamines : neurotoxicité, manifestations cutanées mineures dans 1 à 10 % des cas et réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique chez 1 patient sur 5 000 avec 1 mort pour 10 cas)
- Aminosides : toxicité cochléo-vestibulaire, néphrotoxicité, accidents curariformes, accidents cutanés, allergies.
- Polypeptides : forte néphrotoxicité et action curariforme.
- Tétracyclines : coloration des dents, troubles hépatiques et rénaux, photosensibilisation et allergie.
- Macrolides : troubles hépatiques éventuels et sensibilisation allergique.
- Chloramphénicol : anémie, aplasie médullaire irréversible. (Veyssier, 1988).

1.3.2 Exemple : le cas du chloramphénicol

Le chloramphénicol constitue une exception par sa toxicité. Celle-ci se manifeste par une toxicité hématologique avec deux types d'atteintes différentes (Page, 1991) :

- une diminution réversible de l'érythropoïèse avec une anémie pouvant survenir dès 25 $\mu\text{g/ml}$.
- une pancytopenie provoquée par une aplasie médullaire irréversible.

La plupart des auteurs admettent que l'aplasie médullaire provoquée par le chloramphénicol est indépendante de la dose reçue et de la durée du traitement et ce, non seulement aux doses thérapeutiques habituelles mais également pour de très faibles doses (ex : collyre)

Aucun cas directement lié aux résidus de chloramphénicol n'a été décrit mais des études ont montré que le risque d'aplasie médullaire est treize fois plus grand dans une population ayant reçu du chloramphénicol que dans une population témoin. Aux Etats-Unis, depuis 1950, 700 cas d'anémie aplasique due au chloramphénicol administré soit en collyre soit par voie orale, ont été rapportés. Toutes les tentatives de reproduction expérimentale de la toxicité du chloramphénicol, effectuées chez l'animal (chat, chien, veau, canard, singe) ont échoué. Il semble que l'espèce humaine soit plus sensible au chloramphénicol, de manière constitutionnelle. (Milhaud, Person, 1981).

Aucune limite maximale de résidu n'est fixée dans les denrées d'origine animale pour le chloramphénicol et cet antibiotique est aujourd'hui interdit d'emploi chez les animaux de production (Chataigner, 2004).

2. risques allergiques liés à la présence des résidus

En médecine humaine, l'allergie est un effet secondaire reconnu des antibiotiques et en particulier des β -lactames. Quand aux macrolides, ils causent peu d'effets secondaires et seulement très peu d'entre eux semblent causés par des mécanismes allergiques. Cependant, compte tenu des très faibles taux de résidus présents dans l'organisme, comparés aux concentrations d'antibiotique administré lors de traitement ou de prophylaxie, il est très improbable qu'ils soient à l'origine d'une sensibilisation primaire de l'individu. (Dewdney et al, 1991).

D'autant plus que lorsque les antibiotiques sont administrés par voie orale, ils subissent des modifications qui tendent à diminuer leur pouvoir allergène. Les résidus de pénicilline en particuliers forment des complexes avec certaines protéines (albumines) par liaisons covalentes. Ils sont alors masqués par la structure tertiaire de l'albumine et deviennent inaccessible aux anticorps. Il est donc peu probable que des dérivés significativement immunogènes puissent être formés. (Wal, 1979).

Des techniques très spécifiques et sensibles sont alors nécessaires pour les mettre en évidence. (Wal, 1979).

Cependant des cas d'allergies aux résidus de pénicilline dans les aliments d'origine animale ont été scientifiquement prouvés, mais ceux-ci restent extrêmement rares, même si les résidus de β -lactames restent souvent incriminés dans les cas d'allergies alimentaires. (Dayan, 1993)

2.1 Les différents mécanismes immunologiques responsables des réactions d'hypersensibilité

Les principes actifs des médicaments tout comme les molécules de faible poids moléculaire (haptènes) peuvent se lier de façon irréversible à des grosses molécules, très souvent de nature protéique et appelées molécules porteuses. Il se forme alors un complexe qui peut être immunogène et allergène.

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:

- 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.

2.2 Antibiotiques responsables d'allergies à la dose thérapeutique

En médecine humaine, des allergies à certains antibiotiques peuvent être responsables d'accidents de type allergique à la dose thérapeutique : principalement les β -lactamines, les tétracyclines, les sulfamides, les quinolones et les macrolides.

Les réactions allergiques aux β -lactamines représentent la cause la plus fréquente d'allergies médicamenteuses, compliquant de 0,7 à 10 % des traitements par pénicillines, dont 1 sur 5 000 anaphylaxies graves, parfois fatales.

Les allergies aux sulfamides sont responsables de réactions le plus souvent cutanées retardées, après une à trois semaines de traitement. La plupart de ces réactions sont modérées et limitées (éruptions cutanées, fébricules) tandis que les réactions hématologiques (cytopénies) et hépatiques (cytolyses), les fièvres retardées et certaines autres réactions sévères d'intolérance sont rares mais plus fréquentes chez les sujets porteurs du virus du SIDA.

L'allergie aux quinolones est considérée comme rare (0,1 à 2 % des traitements). Les réactions observées sont évocatrices de mécanismes dépendants des IgE. L'allergie aux macrolides est également rare (0,4 à 2,5 % des traitements). D'une manière générale, les allergies aux antibiotiques sont la principale cause de réactions immuno-allergiques médicamenteuses en médecine humaine (Demoly *et al.* 2000).

2.3 Nature du risque allergique

Il importe de savoir si les résidus d'antibiotiques ont un rôle sensibilisant et/ou déclenchant.

- Rôle sensibilisant : ils pourraient être la cause primitive d'accidents observés ultérieurement lors d'ingestion d'aliments contaminés, ou lors d'administration thérapeutique des substances en cause.
- Rôle déclenchant : ils pourraient provoquer une réaction d'intolérance chez des individus sensibilisés au préalable.

Les observations mettant en cause les résidus d'antibiotiques concernent des réactions d'intolérance alimentaire observées chez des sujets ayant déjà eu des accidents allergiques lors d'administration thérapeutique des produits incriminés.

Les résidus n'ont été qu'exceptionnellement évoqués dans les cas d'allergie primitive, c'est-à-dire lors de la première administration d'un médicament. L'origine de la sensibilisation du malade est inconnue, et parmi toutes les possibilités, l'effet sensibilisant des résidus d'antibiotiques a été avancé sans être confirmé. Ces observations mettent en cause la pénicilline, et ce à une époque où cet antibiotique était, non seulement utilisé comme additif dans l'alimentation animale, mais se trouvait aussi présent dans le vaccin antipoliomyélitique. Par ailleurs, le risque lié aux résidus concerne l'introduction d'une haptène par voie digestive et il est, en général, plus difficile d'obtenir une réponse immunologique par cette voie d'administration que par d'autres. Il est ainsi peu probable que des doses de résidus d'antibiotiques, avec une biodisponibilité et une allergénicité suffisamment importante, soient rencontrées dans des denrées alimentaires pour provoquer une réaction sensibilisante chez un patient. Tous ces arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux appuient ainsi la proposition d'un rôle déclenchant des résidus d'antibiotiques dans les manifestations allergiques observées chez certains patients. (Châtaigner, 2004).

2.4 Evaluation du risque allergique

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.

Nous avons vu que les résidus d'antibiotiques pouvaient avoir 2 types d'action immunopathologique, un rôle sensibilisant et un rôle déclenchant. Nous avons également vu que l'action la plus préoccupante est leur rôle déclenchant.

La dose déclenchante a plusieurs particularités :

- Elle est inférieure à la dose sensibilisante,
- Elle est variable selon le mode d'introduction de l'antigène dans l'organisme,
- Elle est variable selon les individus, et notamment faible chez les personnes dites « allergiques ».

Afin de déterminer une dose sans effet, il est important de savoir que le potentiel allergénique de certains résidus d'antibiotiques n'est pas nécessairement identique à celui de la molécule

parentale. Par exemple, pour les pénicillines, le déterminant majeur est le groupement benzylpenicilloyl, qui est à 95 % le produit métabolique majeur des biotransformations de la pénicilline, mais d'autres dérivés peuvent être mis en cause tels les acides pénicilloïque, pénicillénique, pénalmaidique, pénicillényls ou pénicillamines. Ce dernier étant classiquement considéré comme responsable du plus grand nombre de chocs anaphylactiques. Ces divers composés ne sont immunogènes qu'après fixation covalente sur une protéine, *in vivo* chez l'individu. Ces complexes immunogènes peuvent également exister dans l'organisme de l'animal et peuvent ne pas être dosés en tant que résidus car ils correspondent à des résidus non-extractibles ou résidus liés. (Demoly et al, 2000).

Dans le cas de la pénicilline, des études sont rapportées dans lesquelles l'antibiotique a été dosé dans des denrées alimentaires suspectes. Des intolérances ont été observées avec du lait contenant 10 U.I./ml, 4 U.I./ml, 0,06 U.I./ml et 0,03 U.I./ml de benzylpénicilline (Burgat-Sacaze, 1981).

En conclusion, on peut dire que le rôle sensibilisant des résidus d'antibiotiques, c'est-à-dire leur allergénicité, ne semble pas représenter un danger pour la Santé Publique. Par contre, leur rôle déclenchant, c'est-à-dire leur immunogénicité, peut entraîner des accidents chez des individus extrêmement sensibles. Cependant, les cas certains d'allergie, directement liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans des denrées d'origine animale sont extrêmement rares (Dayan, 1993).

3. 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, du vert malachite utilisé chez les poissons.

- Le 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.

Ces composés sont rapidement métabolisés dans l'organisme et leur stabilité *in vivo* n'excède pas quelques heures. Ainsi, la majeure partie des résidus de nitrofuranes dans les denrées alimentaires sont liés aux protéines, principalement de manière covalente leur pouvoir cancérigène est alors annihilé. La fixation des composés chimiques génotoxiques aux protéines est un effet biologique non défavorable qui opère comme un mécanisme de défense en abolissant réellement le potentiel génotoxique des composés électrophiles et de cette façon en prévenant l'attaque électrophile de l'ADN. Ces composés formés avec les acide aminés dans les protéines sont extrêmement stables (il n'existe pas de mécanisme de réparation contrairement à ce qui se passe avec les composés de l'ADN) et sont éliminés presque inchangés dans les urines suivant ainsi le cycle normale des protéines. Mais les complexes « résidu de nitrofurane – protéine », sont alors suspectés d'avoir un effet allergique.

Afin de prévenir tout risque cancérigène chez les consommateurs, l'utilisation des nitrofuranes est interdite chez les animaux de rente depuis 1993 en France et dans l'Union Européenne (Règlement 2901/93) ainsi que dans la plupart des pays du monde. La furazolidone a été interdite, chez les animaux de rente, en 1997 en France en raison d'effets sur la santé, notamment la possibilité d'un risque cancérigène en cas de consommation à long terme (Source : AFSSA, 2006). Elle est également interdite chez les animaux de rente, dans l'Union Européenne (Règlement 1442/95). [3]

4. Risques liés à la modification de la flore digestive par les résidus d'antibiotiques

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

4.1 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 » ou « diminution de la résistance à la colonisation ». 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).

4.2 Risque microbiologiques pour le consommateur

L'affaiblissement des barrières microbiologiques peut avoir plusieurs conséquences néfastes pour la Santé Publique ou pour l'individu.

4.2.1 Développement d'une pathologie gastro-intestinale

Une bactérie pathogène, en transit ou présente en petit nombre, peut devenir dominante dans l'écosystème digestif causant une maladie pouvant être grave (*Salmonella*, *Clostridium*, *Campylobacter* sp.). Par exemple, la clindamycine à dose thérapeutique favorise l'apparition de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*. Des traitements thérapeutiques mal conduits favorisent la salmonellose chez les personnes ingérant de l'alimentation contaminée. Certains antibiotiques peuvent également entraîner des diarrhées d'étiologie inconnue, où l'on ne peut pas isoler de pathogène dans les selles (Corpet, Brugere, 1995).

4.2.2. Déséquilibre ou modification de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée

Une bactérie opportuniste, potentiellement pathogène pour certains individus sensibles peut augmenter en nombre dans l'intestin, augmentant le risque d'infection pour l'individu atteint ainsi que le risque de dispersion dans la population. Les bactéries en cause sont des entérobactéries, des *pseudomonas*, des *entérocoques*, des *staphylocoques*, des levures. Les personnes sensibles sont les patients cancéreux immunodéprimés par la chimiothérapie, les patients des unités de soins intensifs infectés via les cathéters, les femmes sujettes à des infections urinaires répétées. (Chataigner, 2004)

4.2.3. Apparition de souches résistantes 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 antibiotico-résistances apparues chez les humains. Des chercheurs étudient cependant la possibilité qu'un tel lien puisse exister. [8]

4.2.3.1 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:

- 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,
- 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,
- 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).

4.2.3.2 modalités d'acquisition et de transmission de la résistance

Pour résister, la bactérie a développé quatre stratégies principales pour empêcher l'interaction entre l'antibiotique et la cible bactérienne (Figure 4) :

- brouillage : il s'agit du mécanisme le plus répandu dans la nature. La bactérie synthétise une enzyme qui modifie l'antibiotique et le rend inoffensif. L'inactivation peut être intracellulaire, dans le cas des antibiotiques dont les cibles sont cytoplasmiques (par exemple : les aminosides). En revanche, les β -lactamines visent des cibles extracellulaires, et doivent donc être inactivées avant leur contact avec la cellule. Des enzymes appropriées appelées β -lactamases sont excrétées dans le milieu de culture (bactéries à Gram positif : staphylocoques) ou dans l'espace péri plasmique

- (bactéries à Gram négatif) et interceptent l'antibiotique avant même qu'il n'atteigne sa cible. [6]
- camouflage : la bactérie modifie la cible de l'antibiotique pour la rendre insensible à son action. Il en est ainsi de la résistance aux macrolides chez les bactéries à Gram positif. Par exemple, la cible de l'érythromycine est l'ARN ribosomal 23S. Dans ce cas, les bactéries synthétisent une méthylase qui modifie cet ARN du ribosome bactérien. L'antibiotique n'a plus d'affinité pour le ribosome ainsi modifié. [6]
 - blindage : il s'agit d'empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible. Pour cela, la bactérie peut rétrécir ou fermer les canaux qui rendent la membrane perméable ou synthétiser une pompe membranaire (pompe d'efflux) qui refoule l'antibiotique hors de la bactérie. Sa concentration intracellulaire restera insuffisante pour être toxique. C'est le cas, par exemple, de la résistance à la tétracycline, (Bourin et al, 1993).
 - esquive : la bactérie substitue à la cible une autre molécule, non vulnérable. Elle met en place une dérivation métabolique. Deux molécules différentes (l'une sensible, l'autre non) possédant une même fonction coexistent alors dans une même bactérie. Il importe que le phénotype résistant domine le phénotype sensible pour que la résistance soit observée (cas de la résistance aux sulfamides, (Oxoby, 2002).

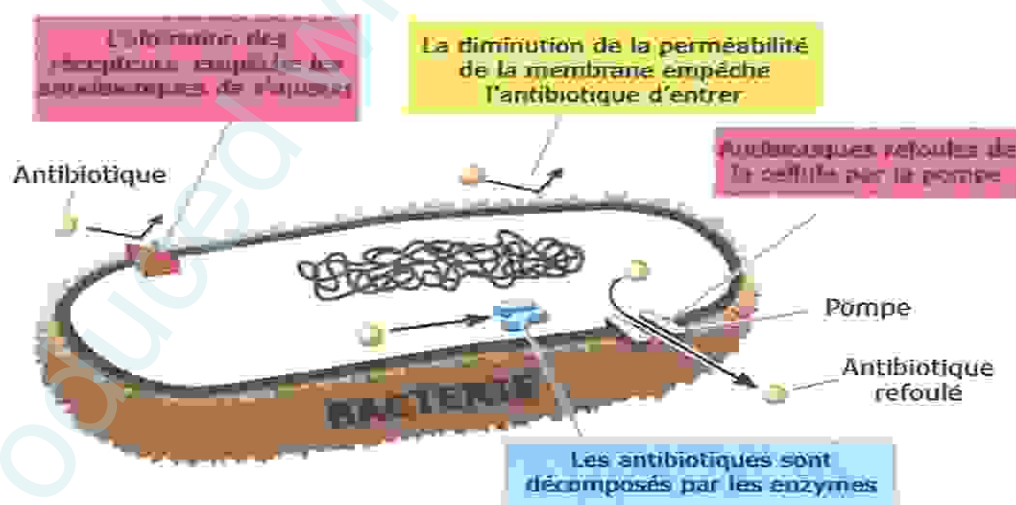


Figure 4 : Mécanisme de résistance à l'antibiotique [11]

On distingue la résistance naturelle ou intrinsèque et la résistance acquise. La première est présente dans toutes les souches de l'espèce considérée et préexiste à l'usage des antibiotiques. Elle constitue une caractéristique propre à l'espèce et délimite le spectre

d'activité des antibiotiques. En revanche, la résistance acquise n'est présente que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques.

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés, (Rod et al 2001) :

- soit une mutation génétique survient sur le chromosome bactérien en présence répétée avec des antibiotiques ; dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale).
- soit la bactérie acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante via des plasmides ou des transposons ; dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) et d'une espèce à l'autre.

4.2.4 Modification de l'équilibre de la flore digestive

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

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

5. Risques de développement et de dissémination de résistances bactériennes aux antibiotiques

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. Il est bien établi que l'usage des antibiotiques est le facteur le plus important dans la sélection de bactéries résistantes même si l'apparition de résistances spontanées a aussi été démontrée. En général, il y a une relation étroite entre la quantité d'antibiotiques utilisée et le degré de développement des résistances. L'acquisition de cette résistance bactérienne peut être dû à plusieurs mécanismes (Châtaigner, 2004) :

- L'apparition d'une mutation génétique et la sélection naturelle des bactéries résistantes si celles-ci sont placées de façon répétée dans un milieu contenant des antibiotiques.
- Le transfert de plasmides entre des bactéries résistantes et sensibles. Ce transfert de plasmides peut se faire entre des bactéries d'espèces différentes ce qui autorise alors des échanges entre les bactéries d'origine alimentaire et les bactéries du tube digestif de l'homme. (Klein, 1999).

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 micro-organismes soient pathogènes ou non.

En conclusion la détermination du rôle des résidus d'antibiotiques dans le développement et la dissémination de résistances bactériennes chez l'homme ainsi que la détermination d'une dose microbiologiquement sans effet, est difficile. (Milhaud, Person, 1981).

Certains scientifiques considèrent comme improbable l'apparition d'antibiorésistance au sein de la microflore intestinale du consommateur induite directement par les faibles taux résiduels d'antibiotiques apportés occasionnellement par les aliments. Cependant, les différentes études montrent que les résidus d'antibiotiques, à partir d'une certaine dose, peuvent avoir une action sur le niveau de résistance aux antibiotiques de la microflore intestinale. Ainsi, la contribution des résidus d'antibiotiques dans la sélection de résistances aux antibiotiques chez l'homme n'est pas encore clairement établie, et apparaît comme mineure (Châtaigner, 2004).

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-faubleé, 2006)

3. Risques d'ordre technologique

La présence de résidus d'antibiotiques dans le lait présente des conséquences néfastes pour la technologie laitière de fabrication de produits fermentés. Ces conséquences néfastes résultent essentiellement de l'inhibition partielle ou totale des phénomènes de fermentation bactérienne nécessaires à la fabrication de nombreux produits laitiers. Les fabrications les plus sensibles sont celles où interviennent les ferments lactiques et les germes d'aromatisation : yaourt, fromages à caillage acide et à caillage mixte, crème et beurres maturés. En effet, même une faible quantité (Fiscus, Mougel, 1993).

La présence d'antibiotiques dans la viande entraîne des accidents de fabrication du salami et autres produits de fermentation de la viande.

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 épanchées 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).

Les traitements réalisés dans les usines de potabilisation constituent une étape de protection de l'eau potable et donc de l'Homme, cependant, une action préventive est indispensable pour réduire les quantités de médicaments utilisés et les émissions dans l'environnement.

La consommation humaine directe peut provoquer une contamination :

- par la consommation d'eau dans laquelle subsistent des bactéries autobiorésistantes et des résidus de médicament.
- par la consommation de produits d'origine animale ou végétale.

En effet, l'Homme se trouve au sommet de la chaîne alimentaire. Si des résidus de médicaments se retrouvent dans des organismes tels que les algues, ils se transmettront à des organismes plus gros, puis à des poissons et enfin à l'Homme. Néanmoins pour ce qui est de la consommation de l'eau, les concentrations en résidus médicamenteux dans les eaux destinées à l'alimentation sont de 100 à 1000 fois plus petites que les seuils fixés pour les pesticides avant traitement. De ce fait, boire 2L d'eau potable par jour pendant 70 ans équivaut à être exposé à moins de 0.2 fois la dose thérapeutique [10].

Chapitre v

Produced with ScanTOPDF

Avant les années 1980, les méthodes de détection des résidus dans les viandes étaient relativement peu sensibles. Les Services Vétérinaires menaient alors, afin protéger la Santé Publique, une politique de zéro résidu. Si une carcasse ou une pièce de viande était contrôlée positive aux résidus d'antibiotiques, elle était saisie et déclassée.

Au début des années 1980, les progrès techniques ont permis un bon spectaculaire. La politique du zéro résidu n'était alors plus tenable car des quantités infimes de résidus étaient presque systématiquement détectées. Ces quantités détectées 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.

Deux notions très importantes sont alors apparues dans la réglementation, afin de compléter celle de résidu : la notion de Dose Sans Effet (DSE) et la notion de Limite Maximale de Résidu (LMR). (Milhaud, Person, 1981).

1. Définition de LMR

La LMR correspond à la concentration maximale en résidus (exprimée en parties par million (ppm), résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire, sans risque sanitaire pour le consommateur et qui ne doit pas être dépassée dans ou sur les denrées alimentaires (Laurentie, Sanders, 2002).

2. Principe généraux des LMR

Les LMR sont établies au nom de chaque molécule pour chaque espèce de destination et non au nom de la spécialité pharmaceutique. Ainsi par exemple, deux médicaments vétérinaires composés du même principe actif antibiotique et destinés à la même espèce, se référeront à la même LMR pour ce principe actif antibiotique.

Les LMR appartiennent au domaine public et n'importe quel Industriel peut les utiliser sans avoir à payer de « droits ». Cependant, les études réalisées par un Industriel et ayant servi à l'établissement de la LMR pour une substance (principe actif ou ingrédient) dans une ou plusieurs espèces de destination, restent la propriété intellectuelle de l'Industriel.

La Directive 90/676/CEE suivie du règlement 2377/90/CEE indique que tout médicament vétérinaire destiné aux animaux de production, c'est-à-dire les animaux destinés à la consommation humaine, doit avoir une LMR pour chacun de ses principes actifs et chacun de ses ingrédients pharmacologiquement actifs et dans chacune des espèces de destination de ce médicament, afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les LMR pour les espèces mineures (ex : chèvres), peuvent être extrapolées à partir des LMR de l'espèce majeure la plus proche (ex : bovins pour les chèvres). Si, pour un principe actif ou un ingrédient, aucune LMR n'est définie dans une espèce majeure, il ne pourra pas y en avoir dans une espèce mineure. (Rossat-Mignof, 1995).

3. Fixation des 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. Cette notion intègre tous les éléments liés à la toxicité de la molécule à court ou à long terme, quelle que soit la nature des effets observés sur l'individu ou sur sa descendance,

La LMR bactériologique est une limite qui vise, quant à elle, à garantir l'absence d'effet des résidus d'antibiotiques sur la flore digestive humaine. Elle est prise en compte indépendamment du fait que cette modification ait ou non un effet sur l'homme.

La LMR finale (officielle) prend la valeur la plus basse entre la LMR toxicologique et bactériologique, (Fabre et al, 2006).

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

- recherche de la Dose Sans Effet (DSE) sur l'animal par différents tests biologiques
- partant de cette DSE et de facteurs de sécurité (100 ou 1000), calcul d'une Dose Journalière Admissible (DJA) : consommation inférieure à 1 pour 100 ou pour mille de la concentration qui entraîne un effet
- partant de cette DJA, de la connaissance de la consommation alimentaire moyenne des habitants et de l'analyse de la répartition dans les différents tissus et organes, on calcule les LMR (lait, viande...).

4. Tableau des LMR des antibiotiques

Conformément l'organisation mondiale de la santé (OMS) concernant les LMR (limites maximales résiduelles) en (ppm) dans les différentes denrées alimentaires, les médicaments anti-infectieux utilisés en médecine vétérinaire sont classés dans les tableaux suivants :

Tableau 6 : Limites maximales résiduelles (LMR) des antibiotiques exprimées en µg/kg ou ppb, (Puyt et Guérin-Faublée, 2006).

Substances avec LMR définitives							
Substances	Espèces	Muscle	Foie	Rein	Graisse	Lait	Oufs
Benzylpénicilline	Toutes	50	50	50	50	4	
Nafcilline	Bovins	300	300	300	300	30	
Ampicilline	Toutes	50	50	50	50	4	
Amoxicilline	Toutes	50	50	50	50	4	
Oxacilline	Toutes	300	300	300	300	30	
Cloxacilline	Toutes	300	300	300	300	30	
Dicloxacilline	Toutes	300	300	300	300	30	
Cefquinome	Bovins	50	100	200	50	20	
	porcs, équidés	50	100	200	50		
Ceftiofur	Bovins	1000	2000	6000	2000	100	
	porc	1000	2000	6000	2000		
Céfalexine	Bovins	200	200	1000	200	100	
Céfapirine	Bovins	50		100	50	60	
Céfalonium	Bovins					20	
Céfopérazone	Bovins					50	
Céfacétrile	Vache laitière					125	
Céfazoline	Bovins, ovins, caprins					50	
Stréptomycine	Bovins, Ovins	500	500	1000	500	200	
	Porcs	500	500	1000	500		

Gentamycine	Bovin	50	200	750	50	10 0	
	Porcs	50	200	750	50		
Néomycine	Toutes	500	500	5000	500	50 0	500
Kanamycine	Toutes	100	600	2500	100	15 0	
Apramycine	Bovins	1000	100 0	2000	1000		
Spectinomycine	Toutes sauf ovins	300	100 0	5000	500	20 0	
	ovins	300	200 0	5000	500	20 0	
Bacitracine	Bovins	150	150	150	150	10 0	
	Lapins	150	150	150	150		
Colistine	Toutes	150	150	200	150	50	300
Tétracycline	Toutes	100	300	600		10 0	200
Oxytétracycline	Toutes	100	300	600		10 0	200
Chlortétracycline	Toutes	100	300	600		10 0	200
Doxycycline	Bovins, porc. volaille	100	300	600	300		
Florénicol	Bovins, ovins, caprins	200	300 0	300	500		
	Porc	300	200 0	500	200		
	Poulet	100	250 0	750			
	poissons	1000			200		
	Toutes autres	100	200	300			

	espèces		0				
Thiamphénicol	Bovins, poulet	50	50	50	50		
Erythromycine	Bovins	200	200	200	200	40	
	Ovins, Porc	200	200	200	200		
	Poulet	200	200	200	200		150
Spiramycine	Bovins	200	300	300	300	20	
	Porc	250	200	1000		0	
	Poulet	200	400				
Tylosine	Bovins	100	100	100	100	50	
	Porc	100	100	100	100		
	Volaille	100	100	100	100		200
Tilmicosine	Bovins, Ovins	50	100	1000	50	50	
	Porc, Lapin	50	100	1000	50		
	Poulet	75	100	250	75		
Tulathromycine	Bovins, Porcins		300	3000	100		
Lincomycine	Toutes	100	500	1500	50	15	50
	Porc	100	500		100	0	1000
Tiamuline	Poulet	100	100		100		
	Dinde	100	300				
Valnémuline	Porc	50	500	100			
Sulfamides	Toutes	100	100	100	100	10	
Baquiloprime	Bovins		300	150	10	30	
	Porc		50	50	40		
Triméthoprime	Bovins	50	50	50	50	50	

	Porc, Volailles	50	50	50	50		
	Poissons	50					
	Equins	100	100	100	100		
Acide oxolinique	Porc	100	150	150	50		
	Poulet	100	150	150	50		
	Poissons	100					
Fluméquine	Bovins	200	500	1500	300	50	
	Ovins, Porc	200	500	1500	300		
	Poulet, Dinde	400	800	1000	250		
	Salmonidés	600					
Enrofloxacin	Bovins	100	300	200	100	10	0
	Ovins	100	300	200	100		
	Porc, Lapin, Volailles	100	300	200	100		
Saraffloxacin	Poulet		100		10		
	Salmonidés	30					
Danofloxacin	Bovins	200	400	400	100	30	
	Porc	100	200	200	50		
	Poulet	200	400	400	100		
Difloxacin	Bovins	400	1400	800	100		
	Porc	400	800	800	100		
	Poulet, Dinde	300	1900	600	400		
Marbofloxacin	Bovins	150	150	150	50	75	
	Porc	150	150	150	50		
Novobiocine	Bovins					50	
Rifaximine	Bovins					60	
Substances non soumises au LMR							
Substances	Espèce	Tissu		Condition d'emploi			
Céfacétrile	Bovins	Tout tissu sauf		Voie intra mammaire seulement.			

			lait					
Céfalonium	Bovins	Tout tissu sauf lait			Voie intra mammaire seulement.			
Céfazoline	Bovins, ovins, caprins	Tout tissu sauf lait			Voie intra mammaire seulement.			
Céfoperazone	Bovins	Tout tissu sauf lait			Voie intra mammaire seulement.			
Apramycine	Bovins, porc, lapin, et poulet	Tout tissu sauf lait et œuf			Voie orale seulement, interdiction d'emploi chez les femelles laitières et poules pondeuses.			
Bacitracine	Bovins	Tout tissu sauf lait			Voie intra mammaire seulement.			
Novobiocine	Bovins	Tout tissu sauf lait			Voie intra mammaire seulement.			
Rifaximine	Toutes espèces animales Bovins	Tout tissu sauf lait			Voie intra mammaire seulement.			
Substances avec LMR provisoires								
Substances	Espèces	Muscle	Foie	Rein	Graisse	Lait	Œufs	Date
Acide oxolinique	Bovins	100	150	150	50			01-01-2006
Substances avec LMR impossibles à fixer								
Substances			Chloramphénicol, nitrofuranes, nitroimidazoles.					

Ainsi, les LMR sont établies dans l'organisation mondiale de la santé (OMS), pour chaque substance pharmacologiquement active selon une procédure bien établie afin de déterminer

les quantités résiduelles ingérables lors de la consommation des différentes denrées d'origine animale. Certaines substances n'ont pas besoin de LMR car elles sont considérées comme ne présentant pas de danger pour le consommateur et la Santé Publique. D'autres encore pour lesquelles des LMR n'ont pas pu être fixées, soit en raison des effets toxiques observés même à des doses très faibles, soit en raison du manque de données permettant de préciser le risque. Leur utilisation est donc interdite chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (Laurentie, Sanders, 2002).

Les vétérinaires praticiens ou les éleveurs ne peuvent pas estimer la concentration résiduelle dans les tissus ou dans le lait qui dépend de plusieurs facteurs liés au médicament tels que la forme galénique (émulsion, suspension, ...), les conditions d'emploi (posologie, voie d'administration, ...) mais qui dépendent aussi l'animal (état physiologique, race, ...). Ils ne peuvent donc pas utiliser directement la LMR. Il faut alors déterminer un temps pour lequel les concentrations résiduelles dans les productions animales sont inférieures aux LMR après la dernière administration du médicament. [9]

6 .Délai d'attente

6.1 Définition

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

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. Les délais d'attente indiqués sur les notices qui accompagnent les produits sont valables pour les doses recommandées par le fabricant. Lorsque des doses supérieures sont prescrites par le vétérinaire, le délai d'attente est prolongé et on doit tenir compte de ce qui est inscrit sur l'ordonnance, (Milhaud, 1978).

6.2 Fixation du temps d'attente

Pour fixer le temps d'attente d'une substance, il faut dans ce cas 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. Ce ci nécessite une première investigation avec des molécules marquées, puis de nombreux travaux complémentaires pour identifier les métabolites et mettre au point des méthodes non radioactives pour les doser. Les différents temps d'attente proposés devront assurer qu'il n'y a pas de résidus mesurables dans les productions de l'animal vivant (lait, oeufs) ou dans les denrées alimentaires obtenues après l'abattage, (Milhaud, 1978).

Le délai d'attente de quelques antibiotiques chez différents animaux est résumé dans le tableau suivant.

Tableau 7 : Délai d'attente de quelques antibiotiques, (Milhaud, 1978).

Antibiotique	Animaux de boucherie	Animaux laitiers	Volailles pondeuses (Œufs)
Oxytétracycline	2 semaines	1 semaine	
spiramycine	3 semaines	3 semaines	3 jours (Voie orale) 3 semaines (autres voies)
Oléandomycine	Voie orale 5 jours	5 jours	
Tylosine	3 semaines	3 semaines	3 jours (Voie orale), 2 semaines (formes injectables)
Polymyxine B	Voie orale 3 jours Autres voies 1 mois		

6.3. Modalités 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. Il est en effet indispensable que les instances d'évaluation des divers pays aient un même mode de jugement. Il est impératif d'éviter des divergences d'appréciations pouvant les conduire à fixer des temps d'attente différents pour une même spécialité susceptibles de

provoquer un blocage du processus de reconnaissance mutuelle, une entrave à la libre circulation des médicaments et, par ailleurs, susciter de la perplexité chez les utilisateurs, (Milhaud et Pinault, 1999).

6.3.1. La méthode classique

Elle a été la méthode utilisée pendant longtemps pour le calcul des temps d'attente, d'où le nom de méthode traditionnelle ou classique. Elle repose sur une analyse empirique des données. Les animaux sont abattus à différentes dates après la dernière administration effectuée selon le protocole thérapeutique. Les résidus sont alors dosés dans les différents tissus. La date d'abattage la plus proche, pour laquelle toutes les concentrations résiduelles sont inférieures aux LMR, additionnée d'une marge de sécurité le plus souvent de 30 %, détermine le temps d'attente. Cette méthode de fixation des temps d'attente présente l'avantage de nécessiter peu d'animaux dans les études de déplétion des résidus et d'être souvent plus sécuritaire pour le consommateur que la méthode statistique en établissant des temps d'attente plus long.

Cependant, cette méthode est peu reproductible d'un lot d'animaux à l'autre. Il suffit en effet d'augmenter le nombre d'animaux dans une étude pour que statistiquement le temps d'attente s'allonge à cause d'une probabilité élevée d'avoir des animaux qui présentent des quantités de résidus supérieures et pendant plus longtemps que la moyenne de la population (Sachot, Puyt, 2001).

6.3.2. La nouvelle méthode proposée

Cette nouvelle méthode 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 pouvant être décrite de manière satisfaisante par une équation monoexponentielle. Il est alors possible de déterminer le temps d'attente par une analyse de régression linéaire du log de la concentration en fonction du temps. Le principe est de calculer le temps, au terme duquel on peut garantir, avec des limites de confiance préétablies (par exemple 95 %), que la droite de régression des concentrations correspondant par exemple au 95ème percentile supérieur des valeurs mesurées passera au dessous de la LMR. Cette seconde méthode nécessite un nombre d'animaux plus élevé que la première. (Milhaud et Pinault, 1999).

7. 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 Limite Maximale de Résidus (LMR) ou Maximum Residue Level/Limit (MRL).

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

- l'appréciation des risques
- la gestion des risques
- la communication sur les risques

7.1 L'appréciation des risques

C'est un processus à base scientifique en 4 étapes :

7.1.1. L'identification des risques

Il a pour objet d'identifier les résidus médicamenteux (nature, concentration et éventuellement biodisponibilité) susceptibles de provoquer des effets adverses pour la santé et qui peuvent être présents dans un aliment, (Sachot et Puyt, 2001).

7.1.2. La caractérisation des dangers

Elle consiste à évaluer le potentiel toxique (nature, relations dose/effet) et les autres effets défavorables éventuels des résidus qui seront effectivement présents dans les denrées destinées à l'alimentation de l'homme. Le premier objectif de cette étape est la connaissance de la relation dose-réponse qui doit être établie expérimentalement en grande partie sur l'animal de laboratoire et qui permet de déterminer une Dose Sans Effet (DSE). Son second objectif est l'établissement d'une Dose Journalière Acceptable (DJA) pour l'homme par extrapolation des résultats de l'évaluation expérimentale ayant conduit à la DSE, (Milhaud et Pinault, 1999).

7.1.3. L'évaluation de l'exposition

C'est l'estimation qualitative et quantitative de l'ingestion probable des résidus médicamenteux par le biais des aliments ou de l'exposition à d'autres sources le cas échéant, (Milhaud et Pinault, 1999).

7.1.4. La caractérisation des risques

Qui consiste enfin à estimer qualitativement et/ou quantitativement la probabilité de fréquence et de la gravité des effets adverses connus ou potentiels sur la santé susceptibles de se produire dans une population donnée sur la base des trois précédents points. Il convient ici d'estimer les conditions d'utilisation de la substance médicamenteuse et les résidus acceptables compte tenu du niveau de risque acceptable pour le consommateur. C'est à cette étape que l'on aboutit ainsi à la proposition d'une ou plusieurs LMR compatibles avec les bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires qui permettent de garantir sur la base des ingérés alimentaires retenus de garantir que les valeurs de DJA ne soient pas dépassées, (Sachot et Puyt, 2001).

7.2. La gestion des risques

C'est le processus consistant à mettre en balance les différentes politiques possibles compte tenu des résultats de l'appréciation des risques et au besoin, à choisir et à mettre en oeuvre les mesures de contrôle appropriées et les mesures réglementaires. Entre notamment dans cette partie le choix des valeurs des facteurs de sécurité utilisés pour le calcul des LMR, (Sachot et Puyt, 2001).

7.3. La communication auprès des consommateurs

La sécurité alimentaire est un sujet de communication très sensible auprès du grand public depuis les années 60. Bien que les résidus d'antibiotiques n'aient pas été associés en tant que tel dans les grandes crises de peur alimentaire des dernières décennies (veaux aux hormones, poulet à la dioxine, vache folle, grippe aviaire), ils peuvent y être associés dans le sens où ils participent à la nature même de ces peurs. Le consommateur pense que les aliments qu'il consomme sont pollués par des agents invisibles. Il n'a aucun moyen de s'en prémunir car aucun moyen de les détecter dans tel ou tel aliment. (Science et Vie, 1999).

Alors que la sécurité alimentaire a fait des progrès spectaculaires dans le contrôle des denrées, dans la gestion des risques et dans la traçabilité des produits, alors que les problèmes sanitaires liés à l'alimentation sont en nette diminution, une angoisse est toujours présente de

manière latente dans l'esprit des consommateurs. Une phrase revient constamment « on ne sait plus ce qu'on mange ». L'angoisse du « savoir ce qu'on mange » est fondamentale, anthropologique, liée à la croyance universelle que le mangeur est transformé par le mangé, qu'il acquiert certaines de ses caractéristiques essentielles. Savoir ce que l'on mange, c'est savoir ce que l'on est, qui l'on est. Dire qu'on « ne sait plus ce qu'on mange », c'est manifester une inquiétude fondamentale et générale, une sensation de dissolution de l'identité et d'insécurité radicale, une perte de confiance généralisée (Science et Vie, 1999).

La difficulté dans la perception du risque par le consommateur vient du fait que celui-ci ne peut pas apprécier la gravité réelle des dangers et exige que les pouvoirs publics assurent une « protection absolue » (Labie, 1982).

8 .Respect de la réglementation par les Professionnels

8.1 Les obligations des vétérinaires praticiens

Les vétérinaires praticiens sont tenus de respecter la loi de 1975 sur la pharmacie vétérinaire. Les points principaux les concernant, et permettant, entre autre, de protéger la Santé Publique vis-à-vis des résidus de médicaments pouvant se retrouver dans les denrées alimentaires d'origine animale, sont :

- Interdiction de tenir officine ouverte et délivrance de médicaments après rédaction d'une ordonnance pour les animaux auxquels le praticien donne personnellement ses soins (pour les médicaments contenant des substances visées à l'article L. 5144-1 du CSP). Un assouplissement récent de la législation permet au praticien de rédiger une ordonnance et délivrer les médicaments pour des animaux n'ayant pas fait l'objet d'une visite mais dont les soins lui sont régulièrement confiés (Vandaele, 2005).
- Respect des règles de prescription, notamment s'il utilise la cascade chez des espèces mineures.
- Indication claire des temps d'attente viande et lait sur les ordonnances et respect des règles de fixation de ceux-ci si la prescription se fait selon la cascade.
- Respect des règles d'archivage des duplicata d'ordonnance. En particulier, les vétérinaires doivent mieux gérer les cas particuliers de prescription hors AMM et renforcer leur rôle de conseiller privilégié des éleveurs, non seulement pour traiter les animaux, mais aussi pour garantir des productions animales sans résidus (Fabre et al. 2002).

Le vétérinaire a un rôle primordial lors de la prescription de médicaments vétérinaires antibiotiques pour rappeler aux éleveurs que ces médicaments ne sont pas dénués de risque et que leur utilisation doit se faire de manière raisonnée avec professionnalisme et rigueur.

Les vétérinaires praticiens doivent également déclarer comme cas de pharmacovigilance, tout effet inattendu ou indésirable suite à l'administration d'un médicament. Ils peuvent également fournir des indications précieuses si des résidus sont détectés dans les productions d'un éleveur alors que celui-ci indique avoir respecté les temps d'attente. (Laurentie, Sanders, 2002).

Les obligations des vétérinaires salariés des coopératives et groupements d'éleveurs, seront évoquées dans le paragraphe suivant concernant les obligations des coopératives.

8.2. Les obligations des coopératives

Les coopératives, groupements d'éleveurs et groupement de défense sanitaire, ne peuvent détenir et délivrer à leurs membres des médicaments vétérinaires contenant des substances visées à l'article L. 5144-1 du CSP que s'ils conduisent un PSE (Plan Sanitaire d'Élevage) agréé par le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche et uniquement des médicaments inscrits sur une liste dite positive, liste publiée par décret.

Pendant de nombreuses années, de nombreuses coopératives n'appliquaient pas cette réglementation et détenaient et délivraient à leurs membres des médicaments vétérinaires hors liste positive, notamment des antibiotiques, par le truchement de leurs vétérinaires salariés.

Cette pratique avait un intérêt à la fois pour l'éleveur qui pouvait obtenir facilement des antibiotiques et souvent à moindre coût par rapport à une clinique vétérinaire, mais aussi pour la coopérative qui obtenait un gain supplémentaire de chiffre d'affaire. Cette dérive dans l'application de la réglementation comportait un risque pour la Santé Publique car cette délivrance non contrôlée de médicaments vétérinaires, notamment antibiotiques, auprès des éleveurs, favorisait l'automédication et pouvait entraîner un mésusage des médicaments avec par exemple un non respect des temps d'attente ou de la posologie par les éleveurs. Il y avait alors un risque important de production de denrées alimentaires par les éleveurs, contenant des résidus à une concentration supérieure à la LMR. Le mésusage des médicaments pouvait aussi entraîner d'autres problèmes comme par exemple l'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques dans le cas d'un mauvais choix d'antibiotique pour une pathologie.

En ce qui concerne les Plans Sanitaires d'Élevage (PSE), un de leurs objectifs indirects est de diminuer le risque d'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques. Cet objectif est poursuivi selon deux axes :

- Par un meilleur usage des antibiotiques, par l'intermédiaire de conseils et d'un encadrement de l'éleveur. Un bon emploi des antibiotiques permet de limiter la présence des résidus d'antibiotiques dans les productions, d'où une exposition des consommateurs moindre, d'où une diminution du risque d'apparition de bactéries résistantes.
- Par un programme de lutte contre les pathologies de l'élevage. L'efficacité des méthodes de prophylaxie permet de diminuer les actions curatives, donc diminuer les quantités utilisées d'antibiotiques et ainsi limiter la présence des résidus dans les productions.[2]

8.3 Les obligations des éleveurs

8.3.1. L'administration des médicaments vétérinaires aux animaux

L'administration des antibiotiques est réalisée par le vétérinaire et/ou le détenteur des animaux ou la personne leur donnant les soins. Celle-ci doit donner lieu à une retranscription dans le registre d'élevage (arrêté du 5 juin 2000) comportant les informations relatives à la nature du médicament antibiotique administré, aux animaux ayant reçu l'antibiotique, à la voie d'administration employée, à la dose quotidienne administrée, aux dates de début et de fin de l'administration, ainsi que le nom de la personne administrant l'antibiotique et, s'il ne s'agit pas de lui, celui du vétérinaire sous la responsabilité duquel l'administration est effectuée [2].

8.3.2 Le bon emploi des médicaments vétérinaires antibiotiques

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

Certains éleveurs réalisent eux-mêmes des traitements antibiotiques, notamment en première intention, sans visite du vétérinaire. L'obtention des antibiotiques se fait auprès d'un vétérinaire, d'un pharmacien ou d'une coopérative agricole, mais sans présentation d'une ordonnance. Ces dérives peuvent parfois avoir lieu, dans un souci de rationaliser les visites du

vétérinaire ou lorsqu'il est difficile d'obtenir la visite d'un vétérinaire dans les régions désertées par la profession. Néanmoins, il convient de lutter contre ces dérives qui sont une source majeure de présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires.

8.4 L'amélioration des pratiques d'élevage

La diminution de l'utilisation des antibiotiques en élevage peut être obtenue en améliorant les pratiques d'élevage. Ainsi, d'une manière théorique, il est parfaitement envisageable d'élever des animaux sans devoir leur donner de traitement antibiotique.

L'amélioration des pratiques d'élevage passe par :

- L'amélioration de l'état sanitaire des animaux, et notamment des reproducteurs,
- La sélection génétique d'animaux plus robustes sur le plan immunitaire,
- L'application rigoureuse de mesures zootechniques et hygiéniques, comprenant par exemple, l'amélioration des bâtiments et des conditions d'hébergement des animaux, l'amélioration qualitative et quantitative des rations alimentaires, le contrôle de l'origine des animaux intégrant l'élevage et l'application de mesures de quarantaine,
- La mise en place de mesures vaccinales au sein du PSE,
- L'utilisation de suppléments vitaminiques et minéraux pouvant aider l'organisme à se défendre (action de la vitamine E et du sélénium sur le fonctionnement du système immunitaire)
- Utilisation des flores de barrière ou des additifs alimentaires (acides organiques ou probiotiques) (Kritas, Morrison, 2005).

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

Cependant, l'éleveur demeure le maître de son élevage et conserve son pouvoir décisionnel. Celui-ci peut être parfois très éloigné des bonnes pratiques thérapeutiques et dans ces conditions, l'encadrement technique et vétérinaire est essentiel. A cet effet, de nombreux guides de bonnes pratiques en antibiothérapie ont été édités. Leur principal objectif est de définir et promouvoir un usage raisonné des antibiotiques

De plus, certains éleveurs conduisent leur élevage selon des cahiers des charges précis en vue d'obtenir un label pour leur production, exemple : les productions « Label Rouge ». Ces cahiers des charges définissent des clauses spéciales pour l'utilisation des traitements antibiotiques, avec une codification pour chaque espèce du nombre maximum de traitements à

base d'antibiotiques autorisés en un an ou par cycle de vie productive, nombre au delà duquel les animaux ne peuvent être commercialisés sous cette appellation.

9. Le contrôle des viandes

Pour garantir l'innocuité et l'apparence acceptable des produits de viande ainsi que leur conformité aux normes, les inspections ante- et post-mortem sont complétées à l'aide d'examens de laboratoire visant à déceler la présence de substances chimiques, de microorganismes et à vérifier la conformité aux normes de composition. L'exploitant est responsable des aspects de l'assurance qualité. Et un inspecteur réalise par la suite un contrôle de la qualité de l'entreprise en vue de déterminer si les produits de viande sont préparés conformément aux normes prescrites, en vertu de la Loi sur l'inspection des viandes et de la Loi des aliments et drogues [9].

Conclusion générale

Produced by Scantopdf

Conclusion générale

Les antibiotiques sont des substances depuis longtemps utilisées à des fins thérapeutiques ou comme facteur de croissance dans les élevages. Leur utilisation nécessite une étude rigoureuse de la toxicité ainsi qu'une homologation et un suivi par de nombreux organismes de contrôle et de surveillance.

En effet, l'utilisation des antibiotiques pour augmenter les performances zootechniques permettent entre autre d'améliorer l'indice de consommation et la vitesse de croissance de l'animal.

Cependant ces antibiotiques représentent une menace potentielle pour le consommateur. Les principaux risques encourus sont une accumulation de résidus toxiques et allergènes dans la viande et l'apparition de souches de micro-organismes pathogènes résistants aux antibiotiques.

Vu les conséquences des résidus d'antibiotiques sur la santé humaine et les résistances bactériennes préoccupantes.

- Il semble nécessaire de mettre en place un plan de surveillance permanent de la qualité des viandes (résidus d'antibiotiques et résistances bactériennes).
- Il convient de surveiller particulièrement les pratiques lors de l'étape d'embouche des animaux, toutes espèces confondues.
- Une sensibilisation des opérateurs sur les doses à administrer et les délais d'attente avant abattage paraît indispensable.
- La surveillance des filières d'approvisionnement en médicaments vétérinaire doit impérativement être accrue.
- Enfin, les consommateurs doivent être informés, exiger des contrôles et des produits de qualité et refuser toute pratique suspecte.

Recommandations

Comment Comprendre et prévenir les risques de résidus d'antibiotiques

1_ Prévenir les pathologies

Le risque de présence de résidus dans un élevage est proportionnel au nombre de traitements réalisés. La meilleure façon de diminuer le risque est d'améliorer la prévention des pathologies en mettant en place un plan de maîtrise et un plan de traitement avec l'appui du vétérinaire.

2_ Respecter les protocoles

Les temps d'attente sont définis pour un protocole donné : doses, voie d'administration et durée de traitement. Il est essentiel de respecter ces doses et ces durées. Elles figurent sur les ordonnances. En modifiant ces éléments sans conseil du vétérinaire, l'éleveur prend un risque important !

3_ Connaître les temps d'attente

Le temps d'attente varie considérablement d'une spécialité à l'autre et ce même pour une même molécule. Lorsqu'on associe plusieurs médicaments il faut, tenir compte du temps d'attente le plus long. Lorsqu'on modifie la durée de traitement ou la dose, il est important de modifier le délai d'attente selon les instructions du vétérinaire.

4_ Identifier les animaux traités

Chaque animal en traitement ou en cours de délai d'attente constitue une source possible de contamination. Les animaux traités doivent être clairement identifiés, repérables par n'importe qui (y compris un remplaçant). Par précaution, il est possible de séparer ces animaux et de les faire passer à la traite en dernier.

5_ Transmettre les consignes

Tous les jours, un ou plusieurs animaux sont traités dans les élevages. Il est indispensable de disposer dans l'élevage d'enregistrements fiables qui permettent de connaître les animaux en cours de traitement, de les repérer et de transmettre les consignes d'un trayeur à l'autre.

6_ Evaluer les risques

Cette évaluation, réalisée régulièrement, permet à un éleveur de corriger les points qui sont déficients et d'améliorer sa prévention en permanence.

Bibliographie

Produced with ScantOPDF

Documents

- 1- AFSSA., 2006. Usage vétérinaire des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, page 214
- 3- Bourin M., Lievre., M, Allain . H., 1993. Cours de pharmacologie, 3ème édition, chapitre médicaments anti-infectieux, page 291-307.
- 4- Burgat-Sacaze V., Petit C., 1983. Antibiothérapie intramammaire : notions pratiques de pharmacocinétique ,Rec. Méd. Vét., 159, (6), page 561-573
- 5- Chateller . M-C .,2007. Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin : enquête en Anjou, Thèse de docteur vétérinaire, École nationale vétérinaire d'ALFORT, page 9-90
- 6- Châtaigner . B et Stevens., A 2003. Investigation sur la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées a Dakar (Institut Pasteur de Dakar), page 3-7, 51.
- 7- Chataigner B., 2004. Etude de la qualité sanitaire des viandes bovines et ovines à Dakar (Sénégal). Contamination par des résidus d'antibiotiques Thèse de Doctorat vétérinaire, Toulouse, n°4019, page 103
- 8- Corpet D.E., Brugere H.B., 1995. Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme Revue Méd. Vét., 146, (2), page 73-82
- 9- Carman R.J., Simon M.A., Petzold H.E., Wimmer R.F., Batra M.R., Fernandez A.H., Miller M.A., Bartholomew M., 2005. Antibiotics in the human food chain : Establishing no effect levels of tetracycline, neomycin, and erythromycin using a chemostat model of the human colonic microflora Regulatory Toxicology and Pharmacology, 43, (2), page 168-180
- 10- Dziedzic E., 1988. Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, n°99, page 192
- 11- Dewdney J.M., Maes L., Raynaud J.P., Blanc F., Scheid J.P., Jackson T., Lens S., Verschuere C., 1991. Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential Food and Chemical Toxicology, 29, (7), pages 477-483
- 12- Dayan A.D., 1993. Allergy to antimicrobial residues in food : assessment of the risk to man Veterinary Microbiolog , 35, (3-4), pages 213-226

- 13-Demoly P., Bousquet J., Godard P., Michel F.B., 2000. Actualité des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments antirétroviraux Bull. Acad. Nationale Méd. , 184, (4), pages 761-774
- 14- Enriquez B.J., Boulouis H.J., 1990. Pharmacocinétique des anti-infectieux Rec. Méd. Vét., 166, (3), pages 205-223
- 15- Fraysse. J. L et Darré. A.,1990.Produire des viandes sur quelles bases économiques et biochimiques, volume I, pages 5-49, 264-269.
- 16- 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, pages 84
- 17- 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.
- 18-Gogny . M., Puyt . J-D., Pellerin. J-L ., 2001. Classification des principes actifs. L'arsenal thérapeutique vétérinaire, Editions le point vétérinaire 2001. page 165-168
- 19- Guillemot. D.,2006. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine., (AFSSA Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). pages 10-214
- 20-Joel G.Hardman., Lee E. Limbird., Perry B. Molinoff., Raymond W. Ruddon., Alfred Goodman Gilman., 1998. les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, McGraw-Hill édition française, 1664 p
- 21- Kritas S.K., Morrison R.B., 2005. Evaluation of probiotics as a substitute for antibiotics in a large pig nursery, The Veterinary Record, 156, (14), p447-448
- 22- Klein G., 1999. Food as a potential vector for antibiotic resistances. I. Relevance of residues and selected foodborne pathogens Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift, 112, (10-11), pages 365-369
- 23-Kirkpatrick. D., 2002. L'utilisation au Canada d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation : les conséquences pour la résistance et la santé humaine, page- 17-229
- 24- Labie C.,1982. Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale 2nd Entretien de Bourgelat, ENVL , Edition du Point vétérinaire,(2), pages 149-160
- 25- Laurentie M., Sanders P., 2002. Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait, Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 15, p197-201
- 26-M.Moulin, A.Coquerel.,2002.Pharmacologie connaissance et pratique .2 édition entièrement refondue ; Masson, paris,
- 27- 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.,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, Editions Le point vétérinaire 2001. pages 1-57
- 28- Maillard R., 2002. Antibiothérapie respiratoire., *La Dépêche Vétérinaire*, 80, p15-17
- 29- Maur. N., 1990. Vade-mecum des antibiotiques, 5ème édition, pages 13-73.
- 30- Maur. N.,1979. Vade-mecum des antibiotiques et agents chimio-thérapeutiques anti-infectieux, 4ème édition, page 7 - 397.
- 31- Milhaud G., Person J.M., 1981. Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait, *Rec. Méd. Vét.*, 157, (2), page 179-185
- 32- 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.
- 33- Milhaud . G.,1978. L'utilisation rationnelle des médicaments vétérinaires et le temps d'attente. *Rec.Méd.Vét.*, 1978, 154 (2) ,177-185 École vétérinaire d'ALFORT (France). , page 177-185.
- 34- Oxoby . M., 2002. Etudes sur la synthèse totale des antibiotiques naturels de la famille des angucyclinones, Thèse de docteur en chimie organique de l'université Bordeaux I, école doctorale des sciences chimiques. page 3-12.
- 35- Page S.W., 1991. Chloramphenicol. I. Hazards of use and the current regulatory environment, *Australian Veterinary Journal*, 68, (1), page 1-2
- 36- Puyt. J-D., Guérin-Faubleé. V., 2006. Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27.
- 37- Rod D-C., Bu . L., Bédéchian . F., 2001. La politique de santé de l'union européenne. Lettre d'information n° 2 décembre 2001, page 3-5.
- 38- Rossat-Mignot G., 1995. Les limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires : réglementation et conséquences Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, n°45, page 48
- 39- Sachot . E., Puyt . J-D., 2001. Résidus médicamenteux. Les différents calculs du temps d'attente, *Point Vétérinaire / N°212 2 2 / Janvier-Février 2001 /*. Editions le point vétérinaire 2001, page 2-5.
- 40- Veyssier P., 1988. Effets secondaires des antibiotiques *Rev. Prat. Médecine Générale*, 3, pages 15-19

41-Wal J.M ., 1979. Evolution of the concept of residues in the products of animals raised with the use of antibiotics, Ann. Nutr. Aliment, 33, (3), p325-341

Sites internet

- [1] www.univ-brest.fr/esmisab/sites/c/prod (Consulter le 10 -02- 2011)
- [2]<http://www3.vet-lyon.fr/bib/fondoc/th-sout/dl.php?file=pdf> (consulter le 19 -04- 2011)
- [3]www.umc.edu.dz/theses/veterinaires/ZEG591.pdf (Consulter le 5 -3- 2011)
- [4] http://www.redev.info/Doc/Polagri/III-Pol-Agri-securite-alimentaire/III-3-Devlocal/Enquete_residus_AB_Senegal.pdf (Consulter le 10 -3- 2011)
- [5]<http://WWW.larecherche.fr/content/actualite-economie/article?id=29310> (consulter le 26 -03- 2011)
- [6]http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/amrram_final_report-rapport_06-27_f.pdf (Consulter le 20 -02- 2011).
- [7]<http://www.europe-ecologie.com/IMG/pdf/doc-34.pdf>. (Consulter le 29-04-2011).
- [8]www.delvotest.com (Consulter le 15 -05- 2011).
- [9]<http://www.equiterre.org> (consulter le 02 -05- 2011)
- [10]<http://alp508-carignan-pagesperso-oranges.fr/viandes.htm> (consulter le 10 -05- 2011)
- [11]www.memobio.fr/html/bact/ba_an_atb.html (consulter le 12 -04- 2011)
- [12]www.memoireonline.com/04/11/4448/contribution-etude-de-la-cinetique-deliberation-d-un-principe-actif. (consulter le 11 -02- 2011)

RESUME

Les médicaments vétérinaires antibiotiques font partie de l'arsenal thérapeutique indispensable dans l'élevage d'aujourd'hui car ils permettent de prévenir ou de traiter un grand nombre de maladies infectieuses. Cependant, ces antibiotiques peuvent se retrouver sous forme de résidus en quantité supérieure à la limite maximale de résidus autorisée dans les denrées alimentaires issues des animaux traités. Les dangers liés à la présence de ces résidus sont d'ordre toxicologique, allergique, microbiologique mais aussi technologique pour l'Industrie agro-alimentaire. Les autorités sanitaires protègent la Santé Publique grâce à une réglementation aujourd'hui arrivée à maturité qui encadre le médicament vétérinaire antibiotique de sa conception à son utilisation. Des plans de surveillance et de contrôle des résidus dans les denrées alimentaires sont réalisés chaque année par l'Etat. Tous les acteurs de la filière des productions animales ont par ailleurs des obligations permettant de garantir au consommateur des denrées alimentaires saines vis-à-vis des résidus.

MOTS CLES :- Résidu- Antibiotique- Viande-Toxicité

SUMMARY

Veterinary antibiotic drugs are part of the armamentarium necessary in today's livestock because they can prevent or treat many infectious diseases. But these antibiotics can be found as residues in excess more than the maximum permitted residue in food from animals treated. The problems associated with the presence of these residues are about toxicological, allergic, but also microbiological and technology for the alimentary chain. Health authorities protect Public health by establishing rules to show how using antibiotics drugs since manufacturing to application. Plans for monitoring and control of residues in food are made each year by the state. All actors of the livestock sector have also bonds to guarantee consumers healthy food .

KEY WORDS: RESIDUES-ANTIBIOTIC-MEAT-TOXICITY

الخلاصة:

أدوية المضادات الحيوية البيطرية هي جزء من عدة الممارسة اللازمة في مجال الثروة الحيوانية اليوم لأنها يمكن أن تمنع أو علاج كثير من الأمراض، يمكن العثور على هذه المضادات الحيوية والمخلفات الزائدة والحد الأقصى المسموح به في بقايا الطعام من المخاطر المرتبطة الحيوانات وجود هذه البقايا هي التكنولوجيا السمية، الحساسية، ولكن أيضا الميكروبيولوجية للزراعية حماية السلطات الصحية العامة من خلال تنظيم ناضجة البيطري الذي يشرف على تصميم المضادات الحيوية خططها لرصد ومراقبة المخلفات في الأغذية تجرى في كل سنة من قبل الدولة. جميع الجهات الفاعلة قطاع الثروة الحيوانية وأيضا لضمان السندات المستهلكين غذاء صحي وجها لوجه المخلفات.

الكلمات المضادات الحيوية واللحوم، سمية