



Institut des Sciences  
Vétérinaires- Blida

Université Saad  
Dahlab-Blida 01-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du  
**Diplôme de Docteur Vétérinaire**

**Les résidus d antibiotiques dans le foie des ovins et bovins de la  
wilaya d Alger et de Blida**

Présenté par  
**Malki Takia**  
**Moumene Rania**

**Devant le jury :**

<b>Président(e) :</b>	YAHIMI A	MCB	ISV Blida
<b>Examineur :</b>	ADEL Dj	MAA	ISV Blida
<b>Promoteur :</b>	ZERMANE F	MCA	ISV Blida
<b>Co-promoteur :</b>	TARZAALI D	MAA	ISV Blida

**Année : 2016/2017**

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire des services microbiologiques du complexe SAIDAL de Médéa.

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements, et reconnaissance à M<sup>me</sup> Faiza ZERMANE (promotrice), professeur à la faculté de Chimie Industrielle, Université Saad Dahlab de Blida pour avoir accepté de nous encadrer pour la réalisation de ce travail, ainsi pour ses justes orientations et surtout sa patience et compréhension.

Nous tenons à remercier aussi M<sup>me</sup> Dalila TARZAALI (co-promotrice), pour avoir accepté de nous assister et nous avoir donné le nécessaire de documentation.

Nous remercions également M<sup>me</sup> Imene HADJSADOUK pour nous avoir bien aidés et accueillis au sein de laboratoire

Enfin, nous remercions gracieusement, les membres du jury ; Monsieur YAHIMI A d'avoir accepté de faire partie et présider ce jury et pour l'intérêt porté à ce travail, et ainsi Monsieur ADEL Dj d'avoir accepté d'évaluer et d'examiner notre mémoire.

Merci à tous les enseignants qui se sont investis pendant ces cinq ans afin de nous transmettre leurs connaissances, on n'y serait jamais arrivé sans vous.

## **DEDICACE**

*Je dédie ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance, de mon amour et de mon profond respect à :*

- *Mon très chère père « Ahmed », qui peut être fière et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie, puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit, merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi, je te souhaite une bonne santé et de bonheur.*
- *A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur; ma mère « Naima » ; je souhaite que dieu te protège.*

*Je dédie aussi ce travail :*

- *A mon petit frère : Malik.*
- *A mon défunt grand père : Abdelaziz qui m a partagé son amour et passion des animaux. puisses-tu reposer en paix mon papi.*
- *A tous les membres de ma famille, petits et grands.*
- *A mes amis Fouad Yahiaoui et **Ilyas** ..... pour leur soutien et encouragement, vous occupez une place particulière dans mon cœur, je vous souhaite du succès dans votre vie.*
- *Je dédie ce modeste travail à mes deux promotrices, madame Zermane Faiza et madame Tarzaali dalila, Pour l'intérêt qu'elles ont porté à ce travail, pour les très précieux conseils et l'encouragement qu'elles n'ont cessé de prodiguer tout au long de ce travail.*
- *A ma binôme Rania.*
- *A tous mes enseignants depuis mon premier pas à l'école jusqu' aujourd'hui.*

## *DEDICACE*

*Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à mes parents ;  
Moumene Abd El Ghani et Righi Rachida pour l'éducation qu'ils m'ont  
prodiguée, avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'ils  
ont consentissés à mon égard, pour le sens du devoir qu'ils m'ont  
enseigné depuis mon enfance.*

*A mes deux sœurs, Assia et Amira, et mon tout petit neveu Hassen  
ma source du bonheur et de motivation, mon plus cher trésor*

*A tout mes amis qui m'ont soutenue et qui ont été toujours présent  
pour moi, vous êtes ma deuxième famille*

*Spécial dédicace à Manel et Assma qui m'ont aidée à finir ce travail,  
je ne l'aurais pas finis sans vous*

*Merci à vous tous, je vous serai éternellement reconnaissante.*

## ملخص

من المعروف أن كبد الأبقار و الخرفان غني بالمواد الغذائية منها البروتينات، ولكن بعض مربى المواشي لا يحترمون الحد الأقصى لبقايا المضادات الحيوية و لا للزمن اللازم لتخلص الجسم منها، وذلك يشكل خطرا على صحة الإنسان كمستهلك.

تستند دراستنا على مرفقين الأول يمثل دراسة استقصائية للأطباء البيطريين والمضادات الحيوية المستعملة بكثرة في الميدان والثاني هو البحث عن بقايا المضادات الحيوية في الكبد. أظهر تحليل الاستبيان الذي أنجزه 20 من الأطباء البيطريين في بلديات البلدية والجزائر العاصمة أن المضادات الحيوية الأكثر استخداما في هذا المجال هي التتراسكلين (53.84%)، البييتالاكتامينات(30.76%)، السلفوناميدات وأمينوجليكوزيدات (3.07%) و نسبة (30%) من البيطريين لا تحترم جرعات المضادات الحيوية وأن (30%) لا يحترمون فترة الانتظار لتخلص الجسم من المضادات الحيوية.

أظهرت نتائج تحليل عينات الكبد انه لا يوجد اثر لبقايا المضادات الحيوية، حيث استعملت الطريقة الميكروبيولوجية للأربع علب للكشف على ذلك.

**كلمات البحث:** الكبد، بقايا المضادات الحيوية، طريقة الأربع علب، البقر، الكباش.

## RESUME

Le foie de l'espèce bovine et ovine est réputé pour sa valeur alimentaire entre autre les protéines, pourtant certains éleveurs ne respectent pas la limite maximale du résidu ni son temps d'attente engendrant des effets indésirables sur la santé publique.

Notre étude est basée sur deux parties, la premier ; une enquête réalisée auprès des vétérinaires praticiens sur l'utilisation des antibiotiques sur l'espèce bovine et ovine, la deuxième concerne la recherche des résidus d'antibiotiques dans le foie.

- L'analyse du questionnaire remplie par 20 vétérinaires praticiens répartis sur les communes de la wilaya de Blida et d'Alger a montré que les antibiotiques les plus utilisés sur le terrain sont les tétracyclines (53,84%), les Bétalactamines (30,76 %) les Sulfamides et Aminosides (3,07%) et (30%) des vétérinaires ne respectent pas les doses d'antibiotiques et que (30%) des éleveurs ne respectant pas le délai d'attente.
- Sur 20 échantillons de foie ovin et bovin analysés par la méthode microbiologique des quatre boites a révélé qu'aucun des échantillons ne contient de résidu d'antibiotique

**Mots clés :** Foie, Résidus d'antibiotiques, Méthode des quatre boites, Bovins, Ovins.

## ABSTRACT

The liver of the bovine and ovine species is known for its richness in nutrients and proteins, however some breeders do not respect the maximum limit of the residue and its withdrawal period causing adverse effects on public health.

Our study is based on two parts the first; a survey given to a number of veterinarians on the use of antibiotics on bovine and ovine species, the second is a research for antibiotic residues in the liver.

- The analysis of the survey completed by 20 veterinarians spread over the municipalities of Blida and Algiers showed that the most used antibiotics in the field are tetracyclines (53.84%), betalactamines (30.76%). % sulfamides and aminoglycosides (3.07%) and (30%) veterinarians do not respect doses of antibiotics and that (30%) of breeders do not respect the withdrawal period of administrated antibiotics.
- On 20 analyzed samples of ovine and bovine liver analyzed by the microbiological method of the four dishes revealed that none of the samples contained antibiotic residue.

**Key words:** Liver, Antibiotic residues, Method of four limps, Bovins, Ovins.

## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

	Page
<b>Figure 1 :</b> Valeurs nutritionnelles du foie de bœuf pour une portion de 100g	03
<b>Figure 2 :</b> Illustration de la partie finale de la méthode des quatre boites	16
<b>Figure 3 :</b> Plages de couleurs de Premi Test	17
<b>Figure 4:</b> Schéma général de la détection des résidus d'antibiotiques par la méthode des quatre boites.	18
<b>Tableau1 :</b> Présentation de la méthode des 4 boites utilisées pour le contrôle officiel	16
<b>Tableau2 :</b> Différence entre la méthode des quatre boites et la premi test	17
<b>Tableau3 :</b> Diamètres d'inhibition des antibiotiques témoins	26
<b>Tableau4 :</b> Résultats de l'enquête par questionnaire	27



## LISTE DES ABREVIATIONS

**AC** : Anticorps

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ATB** : Antibiotique

**Ag\*** : Antigène marqué

**Ag°** : Antigène non marqué

**BV** : Bovins

**CCM** : Chromatographie sur couche mince

**CEE** : Communauté économique européenne

**C°** : Degré Celsius

**ELISA** : Enzyme linked immunosorbent assay

**g** : gramme

**HPLC** : Chromatographie liquide haute performance

**l** : litre

**LMR** : Limite maximal des résidus

**µg** : microgramme

**mg** : milligramme

**ml** : millilitre

**mm** : millimètre

**NaOH** : Hydroxyde de sodium

**PH** : Potentiel d'hydrogène

**ppb** : Parties Par Billion (milliard)

**ppm** : Parties Par Million

**RIA** : Radio-immuno-assay

**TSA** : Tripticaséine soja agar

**UI** : Unité internationale

**UFC** : Unité faisant colonie

**UV** : Ultra violet

## Introduction

La pratique de la médecine vétérinaire nécessite la prescription et l'utilisation de nombreux produits dont les médicaments antibactériens représentent une large part, il s'agit des traitements curatifs et préventifs contre certaines infections pour améliorer la productivité du cheptel et assurer sa continuité.

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques. On parle de pression de sélection, conduisant à l'apparition de résistances. La mauvaise utilisation des antibiotiques, passant par des traitements trop courts ou trop longs, parfois mal dosés, est également pointée du doigt [1]. Il a été graduellement démontré que les bactéries – humaines et animales – peuvent transférer leurs résistances lorsqu'elles entrent en contact. L'antibiorésistance animale peut donc alimenter l'antibiorésistance humaine, et vice versa [2]. Il convient donc de s'interroger sur les risques qu'encourent les consommateurs liés à leur utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, c'est-à-dire sur les risques liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale notamment le foie pour les consommateurs.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude dont le but est la détection des résidus d'antibiotiques dans le foie des moutons et des bovins.

Pour cela, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- Une enquête réalisée auprès des vétérinaires vétérinaires praticiens afin d'avoir une idée sur les familles d'antibiotique les plus utilisées en médecine rural.
- Recherche des résidus d'antibiotiques dans le foie des bovins et ovins par la méthode microbiologique (méthode des quatre boites).

# CHAPITRE I :

## Généralités sur le foie

### I .1. Définition

Le foie est un organe extrêmement important chez les mammifères et les vertébrés, il fournit des fonctions essentiels pour la vie comme la production de la bile, les protéines et il intervient dans le métabolisme glucidique et lipidique [3].

### I .2. Anatomie et histologie

D'un point de vue histologique le foie est composé de lobules qui sont entourés d'une capsule, chaque lobule est formé par des chaînes des hépatocytes entre les quelles se présentent les sinusoides qui contiennent les globules rouges. D'un point de vue anatomique le foie des bovins est constitué de 4 lobes : lobe droit, lobe gauche, lobe carré, lobe caudé, ce dernier comportant un processus caudé et un processus papillaire [4]. Chez les moutons il est composé de 3 lobes : lobe gauche, lobe droit, lobe caudé qui est plus petit que celui des bovins et il possède deux processus papillaires [5]. La taille de foie s'atrophie avec l'âge et le poids est plus lourd chez les jeunes animaux ceci est dû à son rôle dans le métabolisme, chez les herbivores il pèse d'environ 1,5% du poids vif [3].

### I .3. Rôle du foie

Le sang de la veine porte parvient au foie chargé de très nombreuses substances issues de la digestion. Ces molécules sont absorbées par les cellules du foie qui sont dotées d'enzymes spécifiques et permettent leur transformation chimique. Ces modifications effectuées par le foie sont vitales pour l'organisme; elles ont pour objectifs principaux : le stockage et la répartition des nutriments issus de la digestion, la dégradation des substances toxiques, la synthèse de la plupart des protéines du sang, la production de la bile. Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits liposolubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydrosolubles sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines.

Les médicaments pris par voie orale parviennent de la même façon au foie : celui-ci absorbe et élimine une partie des substances actives du médicament. Les dosages des médicaments prennent en compte cette intervention du foie, qu'on appelle « effet de premier passage » [6].

#### I.4. Valeur nutritionnelle et importance diététique

Le foie, et plus généralement les abats, sont de moins en moins présents dans nos assiettes. Pourtant, le foie présente de nombreux atouts nutritionnels, en particulier pour le sportif, un abat pauvre en lipides riche en vitamines et oligoéléments. Le foie est notamment une bonne source de protéines. Il contient également une bonne quantité de vitamines utiles à leur métabolisme (Fig.01).

Pour terminer, il faut également noter ses teneurs élevées en folates et en fer qui peuvent contribuer au maintien d'un statut adéquat en fer, surtout chez le femme sportive [7].

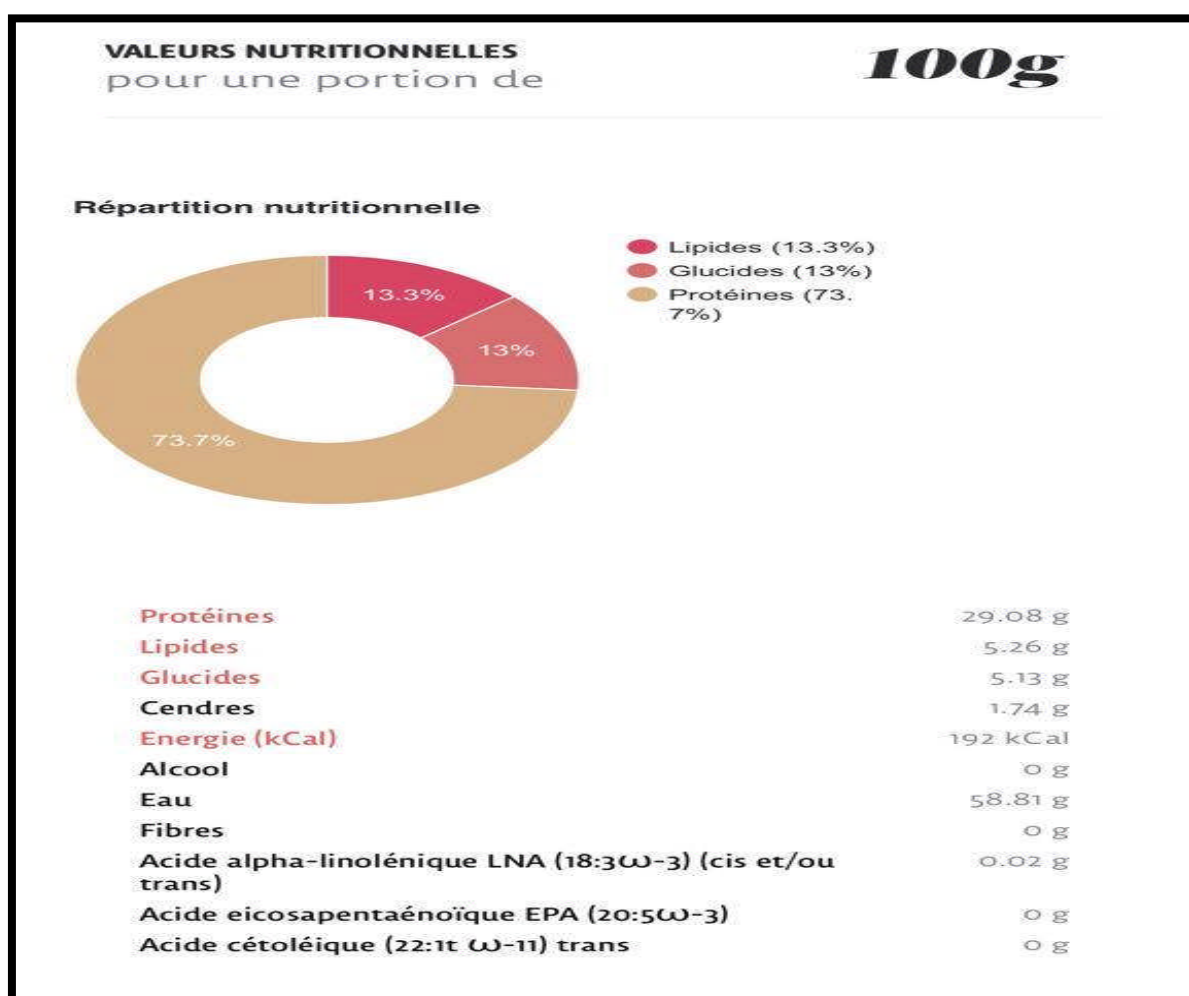


FIGURE 1 : Valeurs nutritionnelles du foie de bœuf pour une portion de 100g [8]

## CHAPITRE II :

### Aperçu sur les antibiotiques

#### II.1. Définition

Les antibiotiques du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ». Ce sont des substances naturelles élaborées par les micro organismes telluriques (procaryote ou eucaryote) [9] ou tout composé chimique synthétisé par des micros organismes dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique par l'inhibition de certains processus vitaux a l'égard des micro organismes sensibles [10].

#### II.2. Classification

On classe les antibiotiques car le nombre de molécules est élevé, pour faciliter le choix thérapeutique.

##### II.2.1. Critères de classification

**A. Origine** : Elaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse.

**B. Nature chimique** : Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse. La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (beta-lactamines, aminosides, tétracyclines.)[11].

**C. Mode d'action** : L'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro organismes ou même de certains êtres pluricellulaires. Donc sur la paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines ou sur la synthèse des acides nucléiques [12].

##### D. Modalités d'action

On distingue deux types d'antibiotiques : les bactéricides, qui tuent les bactéries, et les bactériostatiques, qui empêchent les bactéries de se multiplier [13].

**D.1 : Bactéricides** : Certains antibiotiques provoquent, à partir d'un seuil, l'apparition d'une mortalité bactérienne. On appelle cela la bactéricidie.

##### D.2 : Bactériostatiques

La bactériostase correspond au ralentissement de la croissance de la bactérie pouvant aller

jusqu'à l'arrêt de sa croissance.

**E. spectre d'activité :** C'est la liste des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif. Il est dit large lorsque l'antibiotique agit à la fois sur des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, et étroit lorsqu'il n'est actif que sur l'un de ces deux types de bactéries. Les autres bactéries sont dites « résistantes » (résistance naturelle ou acquise) [14].

## II.2.2 Choix d'un antibiotique

Les critères de choix d'un antibiotique sont les suivants :

- Résistance bactériologique acquise.
- Innocuité de l'animal et du consommateur.
- Pharmacocinétique.
- Coût.

## II.2.3 Familles d'antibiotiques les plus utilisées en médecine vétérinaire

### A. Bêta-lactamines

#### ➤ Sous famille : « pénicillines »

Ce sont les antibiotiques les plus anciens. Les pénicillines se divisent en plusieurs catégories en fonction de leur spectre d'activité : les pénicillines de type G sont actives sur une moins grande variété de germes que les pénicillines de type A (amoxicilline, ampicilline) et M (methicilline, oxacilline).

- Spectre : étroit (gram positif).
- Pharmacocinétique : Sa résorption parentérale est complète. Sa distribution est extracellulaire et à élimination rénale.
- Limites maximales de résidus (LMR ) Exemple : Amoxicilline dans le foie bovin 0.01 ppm [15].

#### ➤ Sous famille : « céphalosporines »

Ce sont des antibiotiques proches des pénicillines (elles ont un mécanisme d'action semblable). Elles sont divisées en trois groupes dits de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération.

- Spectre : Large pour les 1<sup>ères</sup> générations et étroit (gram positif) pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations.
- Pharmacocinétique : Résorption est tissulaire, distribution extracellulaire et son élimination est rénale.

- Limites maximales de résidus (LMR ) Exemple : Céfalexine dans le foie 200 ppm [15]

### **B. Aminosides**

Ces antibiotiques sont actifs sur les bactéries gram positif, notamment les staphylocoques. Ils ne passent pratiquement pas à travers la paroi de l'intestin et sont donc administrés par voie injectable la plus connu est la Streptomycine qui est extraits des souches de Streptomyces (moisissures) [15] .

- Spectre : Etroit sauf pour la Gentamycine.
- Pharmacocinétique : Résorption parentérale, distribution extracellulaire, élimination rénale.
- Limites maximales de résidus (LMR ) Exemple : Gentamicine dans le foie 200 ppm [15].

### **C. Polypeptides**

D'origines bactériennes et actives contre les germes à Gram négatif. Elle comprend la bacitracine, la tyrothricine et les polymyxines. Ont une action d'inhibition de la paroi cellulaire de la bactérie. Comme ils provoquent la mort de la cellule, ces antibiotiques sont qualifiés de bactéricides [16].

- Spectre : Etroit.
- Pharmacocinétique : Résorption orale est nulle contrairement a la voie parentérale, la distribution extracellulaire et l'élimination est rénale.
- Limites maximales de résidus (LMR ) Exemple : Polymexine E dans le foie 150 ppm [15].

### **D. Macrolides**

Ce sont des antibiotiques capables d'arrêter la croissance des bactéries en les empêchant de synthétiser leurs protéines. Ils sont aussi efficaces sur de nombreuses espèces bactériennes, notamment les entérocoques, les Gonocoques, et quelques bacilles à gram positif.

- Spectre : Etroit gram négatif.
- Pharmacocinétique : Résorption tissulaire, métabolisme hépatique, élimination biliaire.
- Limites maximales de résidus (LMR ) Exemple : Erythromycine dans le fois 200 ppb [15].

### **E. Phénicoles**

Ce sont des antibiotiques qui agissent sur Inhibition de la synthèse des protéines. Mais il existe des résistances élevée dans le monde, ils sont interdits en usage interne, de même qu'en usage vétérinaire.

- Spectre : Large.
- Pharmacocinétique : La résorption est orale et parentérale la distribution intra et extra



cellulaire, l'élimination rénale et biliaire.

- Limites maximales de résidus (LMR) Exemple : Thiamphenicol dans le foie 50 ppb [15].

### **F. Cyclines**

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques qui agissent par inhibition de la synthèse protéique par fixation sur le ribosome bactérien.

- Spectre : Large.
- Pharmacocinétique : Résorption orale, Distribution tissulaire, élimination rénale et hépatique.
- Limites maximales de résidus (LMR ) Exemple : Chlorotétracycline dans le foie 300 ppb [15].

### **G. Quinolones**

Ce sont des antibiotiques bactéricides synthétiques qui inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en empêchant sa réplication et transcription.

- Spectre : Etroit gram négatif.
- Pharmacocinétique : Résorption majoritairement digestive, diffusion intracellulaire élimination : Biliaire et urinaire.
- Limites maximales de résidus (LMR) Exemple : Furemiquine dans le foie 500 ppb [15].

## **II.3 Pharmacocinétique des antibiotiques**

La pharmacocinétique repose sur l'étude de la variation de la concentration plasmatique du médicament dans l'organisme, y compris son absorption, son excrétion, sa biotransformation et sa distribution qui peuvent être, en partie ou en totalité, fonction de la voie d'administration (intraveineuse, intramusculaire, orale, rectale, percutanée, etc.) et de la forme sous laquelle elle est administrée (solutions, comprimés, suppositoires, pommades) [17].

### **II.3.1. Absorption**

Etapas du devenir du médicament qui conduisent le produit administré de son site d'administration jusqu'à la circulation générale (sang) .L'étape de la résorption n'existe pas lorsque le médicament est introduit directement dans la circulation générale par voie intraveineuse.

Les médicaments pris par voie digestive vont être absorbés en passant par les différentes portions du système digestif [18].

❖ **Absorption au niveau de l'estomac** : A ce niveau elle est lente et limitée en raison de la structure histologique de la paroi de l'estomac de ses d'enzymes et de son PH acide.

Il existe des variations de la résorption gastrique :

- Si l'estomac est vide : La résorption augmente.
- Si l'estomac est plein : La résorption diminue.
- Vasoconstriction : Diminution du calibre, de la surface d'échange et donc de la résorption.
- Vasodilatation : Augmentation du calibre, de la surface d'échange et donc de la résorption.

❖ **Absorption au niveau de l'intestin grêle**

C'est le lieu d'élection des médicaments pris per os. Du fait des villosités intestinales la surface est très importante et très vascularisée. La résorption intestinale varie selon les différentes parties de l'intestin grêle. Elle est importante dans le duodénum et le jéjunum, un peu moins dans l'iléon.

Elle s'effectue par transport passif pour les produits liposolubles et par transport actif pour les sucres et les acides aminés.

❖ **Absorption au niveau du gros intestin** : Elle est pratiquement nulle.

### II.3.2 .Diffusion ou distribution

C'est le processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus ou organes.

Il se fait en deux temps [18]

#### a) Transport plasmatique :

Grand nombre de médicaments se trouve d'abord dissous dans le plasma. Une fraction de la quantité présente va se fixer sur des protéines circulantes grâce à des liaisons protéiques.

#### a.1) liaison protéique :

**Une forme liée** aux protéines plasmatiques particulièrement l'albumine. La liaison est réversible.

**Une forme libre** active, diffusible pouvant exercer son action pharmacologique en atteignant les tissus. Il existe un équilibre entre la forme liée et la forme libre.

#### a.2) Rôle et la conséquence des liaisons protéiques :

Elle érige l'action du médicament en diminuant l'activité initiale tout en prolongeant sa durée. Plusieurs substances peuvent entrer en compétition sur un même site de fixation de protéines plasmatiques. C'est la molécule dont l'affinité sera la plus forte qui se fixera sélectivement.

**b) Diffusion tissulaire :** La fraction libre du médicament diffuse vers les tissus et passe du compartiment plasmatique vers le compartiment tissulaire par les mêmes mécanismes que ceux décrit pour la résorption. Après diffusion tissulaire le médicament est susceptible de se fixer sur son récepteur spécifique et exercer ainsi son action pharmaceutique. Il peut aussi être stocké dans les tissus de nature lipidique ou être transformé par des mécanismes enzymatiques  
Remarque : Certaines formations anatomiques sont des obstacles à la distribution tels la barrière hémato méningée et la barrière placentaire.

### **II.3.3. Biotransformation**

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur. Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations [19]

### **II.3.4. Elimination**

On distingue plusieurs voies d'élimination selon la distribution de l'antibiotique [18]

#### ➤ **Elimination rénale :**

L'élimination rénale se fait par :

- Filtration glomérulaire et seule la fraction libre du médicament sera filtrée par le glomérule, la forme liée ayant un poids moléculaire trop élevé.
- Sécrétion : phénomène actif au niveau du tube contourné proximal, avec parfois, possibilité de réabsorption tubulaire dépendante du pH urinaire. Exemples d'antibiotiques éliminés par le rein : pénicillines, céphalosporines, aminosides.

#### ➤ **Elimination intestinale :**

S'adresse aux substances non absorbées par le tube digestif ainsi que les médicaments éliminés par la bile (tétracycline, Macrolides et ampicilline). Une partie des médicaments éliminés par la bile peut être réabsorbée au niveau intestinal : c'est le cycle entéro-hépatique, c'est le cas par exemple des digitaliques (action sur le cœur : Ralenti, Renforce, Régularise).

#### ➤ **Elimination pulmonaire :** Elle permet l'élimination de substances gazeuses ou volatiles.

## CHAPITRE III :

### Potentiel et mode d'action des résidus d'antibiotiques

#### III.1. Définition

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. 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. [20]

#### III.2. Délai d'attente

Est un délai qu'on doit respecter entre la dernière administration d'un médicament vétérinaire, jusqu'à l'exposition à un autre médicament vétérinaire, et à effectuer la récolte de ceux-ci de manière à ce que la concentration du médicament dans la chair comestible destinée à la consommation humaine. A l'issue de ce temps d'attente, la teneur en substances actives provenant du médicament est suffisamment basse pour être considérée comme inoffensive. Le temps d'attente est entre autres calculé en fonction de la Limite Maximale de Résidus (LMR) [21]

#### III.3. Limite maximale d'un résidu (LMR)

La LMR d'une substance active est la teneur maximale de cette substance (et dans certains cas, de ses métabolites) que l'on peut accepter comme légalement autorisée dans ou sur les denrées alimentaires d'origine animale. Ces valeurs diffèrent, pour une même substance active, selon l'espèce animale ou le tissu concerné, elle doit être sans risque pour le consommateur [22].

Nb : Le respect du temps d'attente ne signifie pas une absence totale de résidus dans les denrées, mais l'absence de résidus en quantité supérieure au seuil réglementaire [23]

#### **III.4. Temps d'attente**

Le délai entre le moment de la dernière administration d'un médicament à un animal et le moment où les tissus ou les produits provenant de l'animal traité (antibiotiques) en vue de la consommation renferment un niveau de résidus de ce médicament ne pouvant pas nuire à la santé humaine.

#### **III.5. Lien entre le temps d'attente et la LMR**

Les vétérinaires praticiens ou les éleveurs ne peuvent pas estimer la concentration résiduelle dans les tissus 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 de 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. Ce temps est appelé temps d'attente et il est défini dans la Directive européenne 81/851/CEE. Il correspond « au délai entre la dernière administration de la spécialité à des animaux sous les conditions normales d'emploi et la production de denrées alimentaires issues de ces animaux, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR ». Le temps d'attente définit ainsi la durée pendant laquelle l'animal traité ne doit pas être abattu ou les denrées alimentaires produites par l'animal traité ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine [20]

#### **III.6. Facteurs de persistance des résidus**

La persistance de résidus varie selon plusieurs facteurs [24] :

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

### **III.7. Notions générales sur la pharmacocinétique des résidus d'antibiotiques chez l'Homme**

**III.7.1 Biodisponibilité secondaire** : Contrairement à la biodisponibilité primaire (chez l'animal), la biodisponibilité secondaire correspond à l'absorption par voie digestive des médicaments probablement trouvés dans une denrée alimentaire [25]. Elle est définie par la FDA (Food and Drug Administration) par : « les résidus biodisponibles correspondent aux composés, molécules initiales ou métabolites, absorbés au niveau du tractus digestif et qui peuvent être retrouvés dans les cellules gastro-intestinales, les liquides biologiques ou le CO<sub>2</sub> expiré de l'espèce qui ingère ces résidus ».

#### **III.7.2 Devenir des résidus chez l'Homme**

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

Etant donné que la dilution est assurée par les boissons et les autres aliments et ainsi les sécrétions gastriques, cela se passe au niveau du premier compartiment digestif. Après la dilution, ces résidus seront ensuite absorbés, certains le seront fortement mais ils auront une faible action sur la microflore digestive, par contre on assiste à une forte concentration des éléments non absorbés dans la partie distale du tube digestif. [26]

### **III.8. Les effets néfastes sur l'utilisation des antibiotiques chez les animaux et l'environnement**

#### **A. Chez les animaux**

Toute utilisation d'antibiotiques conduit à l'émergence de bactéries résistantes chez les animaux d'élevage, s'ils sont utilisés en grande quantité et de manière non raisonnée. L'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques est une problématique relativement plus récente qu'en médecine humaine. Par contre, l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de consommation est régulièrement accusée, comme une composante importante de la problématique du développement de résistance aux antibiotiques. Par définition, c'est la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique, à sa capacité de croître, se multiplier malgré la présence de l'antibiotique. Cette résistance peut être naturelle (intrinsèque) ou acquise.

- Résistance naturelle : elle est présente chez la bactérie sans jamais que celle-ci n'ait été exposée à l'antibiotique, et ceci du fait que le lieu d'action de l'antibiotique sur la bactérie est

naturellement absent chez celle-ci. Toutes les bactéries de la même espèce vont avoir cette même caractéristique. , seules bactéries sans paroi, sont naturellement résistantes comme la Pénicilline ou le Ceftiofur.

- Résistance acquise : est l'apparition d'une résistance chez une bactérie qui était auparavant sensible à cet antibiotique. La résistance acquise est fortement associée à une mauvaise utilisation des antibiotiques ou à une sur utilisation des antibiotiques [27]

### **B. Sur l'environnement**

Les animaux excrètent dans leur environnement une fraction de la dose administrée : elle est 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 [28].

### **III.9. Conséquences sur la santé des consommateurs**

#### **A. Notions générales sur la toxicité directe des antibiotiques et de leurs résidus**

Les antibiotiques ont en général une marge de sécurité assez importante. Si on compare les quantités de principe actif antibiotique détectable dans les denrées alimentaires d'origine animale, avec les dosages considérés comme sans danger en médecine humaine, on peut dire que la probabilité d'une toxicité directe est extrêmement faible [29]. 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 [30]. 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 [31].

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. Les résidus d'antibiotiques sont parfois évoqués comme cause dans les réactions allergiques observées chez l'homme suite à la consommation de denrées d'origine animale [30]. Dans la grande majorité des cas, les réactions allergiques ont pour origine les composants même de la nourriture et non d'éventuels résidus

[32]. Cependant, au vu du réel potentiel allergénique de certaines molécules antibiotiques et de leur éventuelle présence dans les denrées d'origine animale, on ne peut pas exclure le rôle de ces résidus dans ces accidents allergiques. En effet, ils réunissent plusieurs conditions pouvant donner lieu à des manifestations de type allergique [26] :

- Les concentrations sont très faibles,
- L'administration a lieu par voie orale,
- L'exposition est occasionnelle et discontinue.

### **B. 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 [33]

. 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. L'acquisition de cette résistance bactérienne peut être due à plusieurs mécanismes [34].

- 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 [35]. Ce transfert de plasmides peut se faire entre des bactéries d'espèces différentes [36], ce qui autorise alors des échanges entre les bactéries d'origine alimentaire et les bactéries du tube digestif de l'homme [37].



## **CHAPITRE IV :**

### **Méthodes de détection des résidus d'antibiotiques**

#### **IV.1. Introduction**

Les antibiotiques sont utilisés en clinique depuis les années 1940. Utilisés en médecine humaine et vétérinaire dans un but thérapeutique contre de nombreux germes pathogènes. Néanmoins, leurs usage abusif, en traitement curatif, préventif ou en complémentation dans l'alimentation animale a conduit au développement de populations de microbes antibiorésistants, et à une augmentation du risque nosocomial [38].

Pour cela des méthodes ont été mises en œuvre pour la détection et l'identification de molécules appartenant à différentes familles d'antibiotiques dans les denrées alimentaires notamment le foie, nous citons :

#### **IV. 2. Méthodes de détection (dépistage)**

Ils sont surtout qualitatifs, et les échantillons contrôlés positifs sont ceux contenant des résidus même à des teneurs inférieures aux LMR. Parmi les tests de dépistage, on distingue les tests biologiques, les tests physico-chimiques et microbiologiques [38].

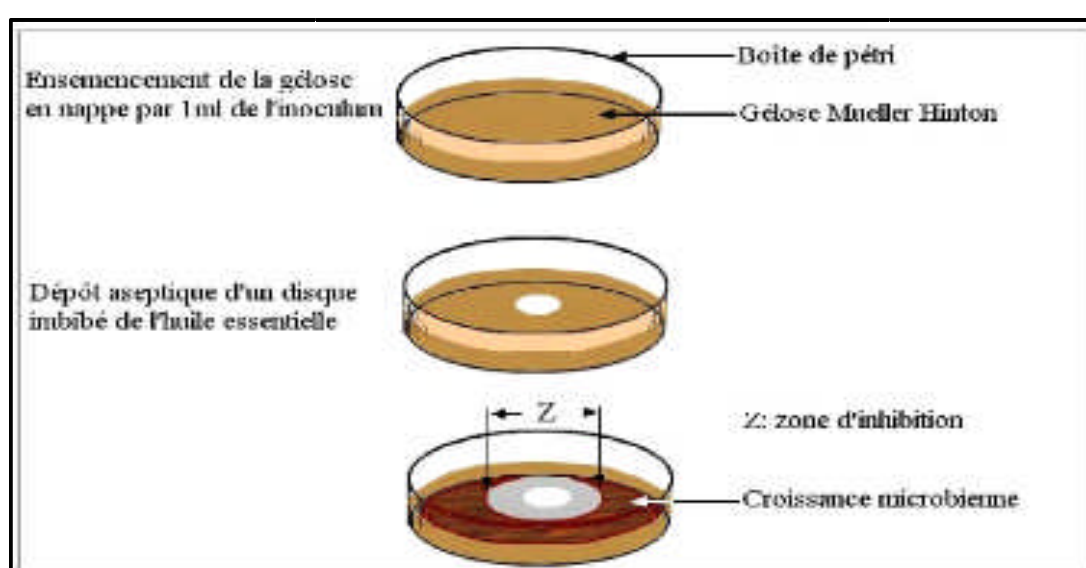
##### **IV.2.1. Méthodes microbiologiques**

###### **IV.2.1.1. Méthodes des quatre boîtes**

Est défini sur l'utilisation des boîtes de Pétri sur lesquelles sont déposés des disques imbibés de la viande à tester (le foie dans notre cas). Ces boîtes contiennent différents milieux de culture, qui sontensemencées avec différentes bactéries sensibles aux familles d'antibiotiques recherchées. La présence d'antibiotique dans le foie est mise en évidence après 24 heures de culture, une zone d'inhibition autour du disque de viande se fait voir. Le diamètre de la zone d'inhibition est calculé, si il est supérieur à 2mm, le morceau de viande est considéré comme positif [39].

**Tableau 1: Présentation de la méthode des 4 boîtes utilisées pour le contrôle officiel [39].**

Boîte	1	2	3
<b>Souche</b>	Bacillus subtilis	Bacillus subtilis	Bacillus subtilis
<b>PH</b>	6	7.4	8
<b>Observation</b>		Ajout Triméthoprime (1)	
<b>Molécule cible</b>	Bétalactames + Tétracyclines	Sulfamides	Aminosides



**Figure 2 : illustration de la partie finale de la méthode des quatre boîtes [40]**

#### **IV.2.1.2. PREMITEST (Méthode alternative)**

C'est une méthode à large spectre permettant la détection des substances antimicrobiennes. Son fondement repose sur l'inhibition de la croissance de bacillus stearotherophilus dans une gélose nutritive ou on additionne des spores standardisées. Le jus de viande contenant la gélose dans lequel se trouvent les spores de bacillus stearotherophilus est mis dans des tubes. 20 minutes après sa diffusion les tubes sont incubés 40min à 2h à 64 degré Celsius puis toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la couleur change du violet au jaune, signe d'apparition des bactéries entraînant l'acidification du milieu (le test est négatif). Cependant en présence d'antibiotiques il n'y a pas de bactéries, donc la couleur ne change pas (le test sera donc positif) [41].

Ce test doit toujours être confirmé par la méthode physico-chimique.

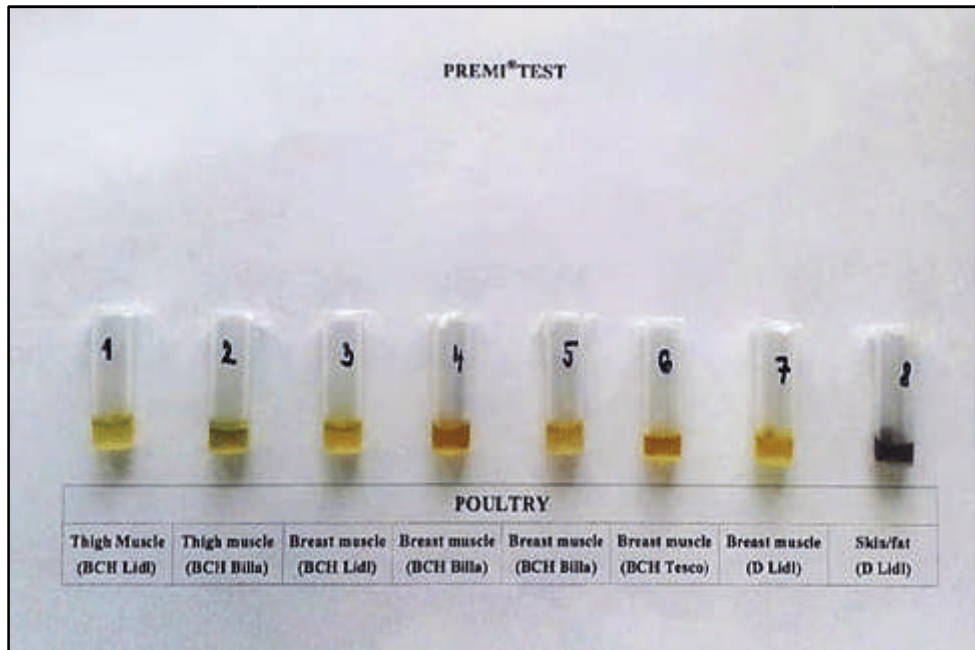


Figure 3 : Plage de couleurs de Premi®Test [41]

Tableau 2 : Différence entre la méthode des quatre boites et la premitest [42].

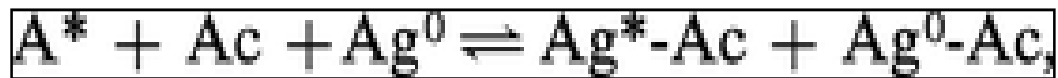
PREMITEST	METHODE DES 4 BOITES
Permet de détecter un grand nombre d'antibiotiques dans la viande avec un germe unique.	c'est la méthode officielle.
basé sur l'analyse du jus de viande.	permet de détecter des résidus de substance à activité antibiotique à base de 4 germes.
	basé sur l'analyse de bandelettes de muscle congelé.

## IV.2.2. Méthodes immunologiques

### IV.2.2.1. Méthodes radio immunologiques (RIA)

La méthode Radio-Immuno-Assay (RIA) a été mise au point dans les années 1950 par les américains *Solomon Aaron Berson* et *Rosalyn Sussman Yalow*. C'est un procédé très précis de dosage des substances biologiques : les enzymes, les hormones, les stéroïdes dans le sang, l'urine, la salive, ou tout autre liquide corporel dans lequel la formation du complexe antigène anticorps est détectée grâce à la désintégration d'un atome radioactif (iode 125). Ce dosage repose sur l'inhibition compétitive par la substance (froide) [43] .

Le principe de la technique radio-immunologique repose sur la compétition entre un antigène non marqué  $Ag^0$  (que l'on veut doser) et un antigène marqué  $Ag^*$  (choisi identique) pour les anticorps spécifiques  $Ac$  :



Où  $Ag^*$  et  $Ac$  sont apportés en quantité constante.  $Ag^*$  se fixe à l'anticorps en fonction de la quantité de  $Ag^0$  [44].

#### IV.2.2.2. Test ELISA

Les tests ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) méthode immuno-enzymatique sont aussi basés sur l'interaction d'un anticorps avec un analyte. Cette technique nécessite la production primitive d'un conjugué qui consiste en une enzyme couplée à un analyte. Ultérieurement, la détection se fait en additionnant un substrat, qui va être transformé en un produit coloré sous l'action de l'enzyme. Parmi les méthodes immunologiques, l'ELISA au format microplaque est fréquemment utilisé pour le dépistage rapide d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale. De nombreux kits ELISA sont disponibles dans le commerce. La préparation de l'échantillon peut varier d'une simple dilution à une extraction liquide/liquide ou même en phase solide, en fonction des matrices et des tests [45].

#### IV.2.3. Méthodes physico-chimiques

##### IV.2.3.1. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

C'est l'une des techniques les plus employées dans les laboratoires d'analyses chimiques. Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Sa grande précision permet la recherche de traces [46].

C'est un procédé séparatif d'adsorption où une phase mobile constituée par un mélange de solvants, tamponnée ou non, de force ionique variable, traverse une colonne contenant une phase stationnaire constituée de la réunion de microparticules sphériques de matériaux monolithiques poreux.

Le faible diamètre des particules conduit à une perte de charge importante dans la colonne. Il faut donc exercer sur la phase mobile une forte pression pour obtenir un débit de séparation adéquat.

Le champ d'application de l'HPLC recouvre une grande partie du domaine de la chromatographie en phase gazeuse auquel s'ajoute celui de l'analyse des composés thermosensibles, polaires et de masses moléculaires élevées. Son succès est aussi dû à la

possibilité d'agir de manière très précise sur la sélectivité par le choix de la colonne et de la composition de l'éluant [47].

#### **IV.2.3.2. Chromatographie sur couche mince CCM**

Le mélange est fixé sur un support appelé phase stationnaire (un gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium). Il est entraîné par un solvant approprié (phase mobile ou éluant) qui migre par capillarité sur la plaque. Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle. Après migration la détection peut se faire soit [48]:

- Par pulvérisation d'un réactif caractéristique
- Par immersion dans un bain de permanganate de potassium
- Par pulvérisation de vapeur de diiode
- Par observation à la lumière UV si la plaque de silice comporte un indicateur de fluorescence.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

### **1. Lieu et période de travail**

- L'enquête relative à l'utilisation des antibiotiques dans les élevages bovins et ovins par les vétérinaires praticiens a été réalisée au niveau de certaines communes de la wilaya d'Alger (El Achour, Draria, Alger centre) et Blida (Boufarik, Oued Allayeg, Ouled Yaiche, Blida centre, Mouzaia, Beni Mered) durant la période s'étalant du mois d'octobre 2016 au mois de janvier 2017.
- La mise au point, d'une méthode microbiologique permettant la détection des résidus d'antibiotiques dans le foie des espèces ovines et bovines, prélevés à partir des différents points de vente de la wilaya Alger (El Achour, Draria, Alger centre) et Blida (Boufarik, Oued Allayeg, Ouled Yaiche, Blida centre, Mouzaia, Beni Mered), réalisée au niveau du laboratoire des services microbiologiques du complexe SAIDAL de Médéa durant les mois de mars et avril 2017.

### **2. Matériel et méthodes**

#### **2.1. Matériel**

##### **2.1.1. L'enquête**

Les informations ont été recueillies par le biais d'un questionnaire (**voir Annexe 1**), tirés à 20 exemplaires pour les vétérinaires praticiens.

##### **2.1.2. Recherche des résidus d'antibiotiques**

###### **2.1.2.1. Matériel biologique**

20 échantillons de foie de l'espèce bovine (10) et ovine (10).

La souche bactérienne *Bacillus Subtilis*, étant donné que le laboratoire des services microbiologiques du complexe SAIDAL de Médéa ne disposait pas de la souche *Micrococcus Luteus* qui représente un élément essentiel dans la méthode des quatre boîtes.

###### **2.1.2.2. Matériel non biologique**

Le matériel utilisé est le suivant :

- Agitateur électrique.
- Autoclave.
- Bain marie.
- Bec benzène.
- Flacons.
- Fioles.
- Tubes.
- Boîtes pétries.
- Pipette pasteur.
- Disque antibiotique.
- Papier filtre.
- Anse palatine.
- Mortier.
- TSA milieu de culture (Trypticaséine soja agar).

### **2.1.2.3. Milieux et produits**

#### ➤ **Milieux**

- Soja agar,
- Milieux à pH6, pH7.4, pH8, sont présentés en (**annexe 2**).

#### ➤ **Produits chimiques et réactifs**

- Solutions Standards des antibiotiques sont présentées en (**annexe 3**).

## **2.2. Méthodes**

### **2.2.1. Enquête**

Les exemplaires du questionnaire ont été distribués par nous même suite à des déplacements sur place.

L'ensemble des informations recueillies ont été stockées dans un fichier Microsoft Excel et le traitement des données a été restreint à une analyse statistique descriptive sans réalisation des traitements statistiques.

### **2.2.2. Recherche des résidus d'antibiotiques**

#### **2.2.2.1. Prélèvement du foie**

Les échantillons du foie étaient prélevés directement auprès des points de vente, mises dans des sacs en plastique stérile et identifiés par un numéro puis sont transportés dans une glacière

à +4°C. Une fois au laboratoire, les échantillons sont stockés au congélateur jusqu'au moment de leur analyse.

### 2.2.2.2. Méthode microbiologique d'analyse

La méthode utilisée est une méthode microbiologique pour la détection des résidus d'antibiotiques, dite « méthode des quatre boîtes » (**Fig.04**) C'est une technique de détection qualitative qui permet la mise en évidence de quatre groupes d'antibiotiques, le premier groupe comprend deux familles d'antibiotiques (Bétalactamines/Tétracyclines), le deuxième et troisième comprennent respectivement les familles des Sulfamides et des Aminosides et le quatrième en comprend deux (Macrolides/Bétalactamines).

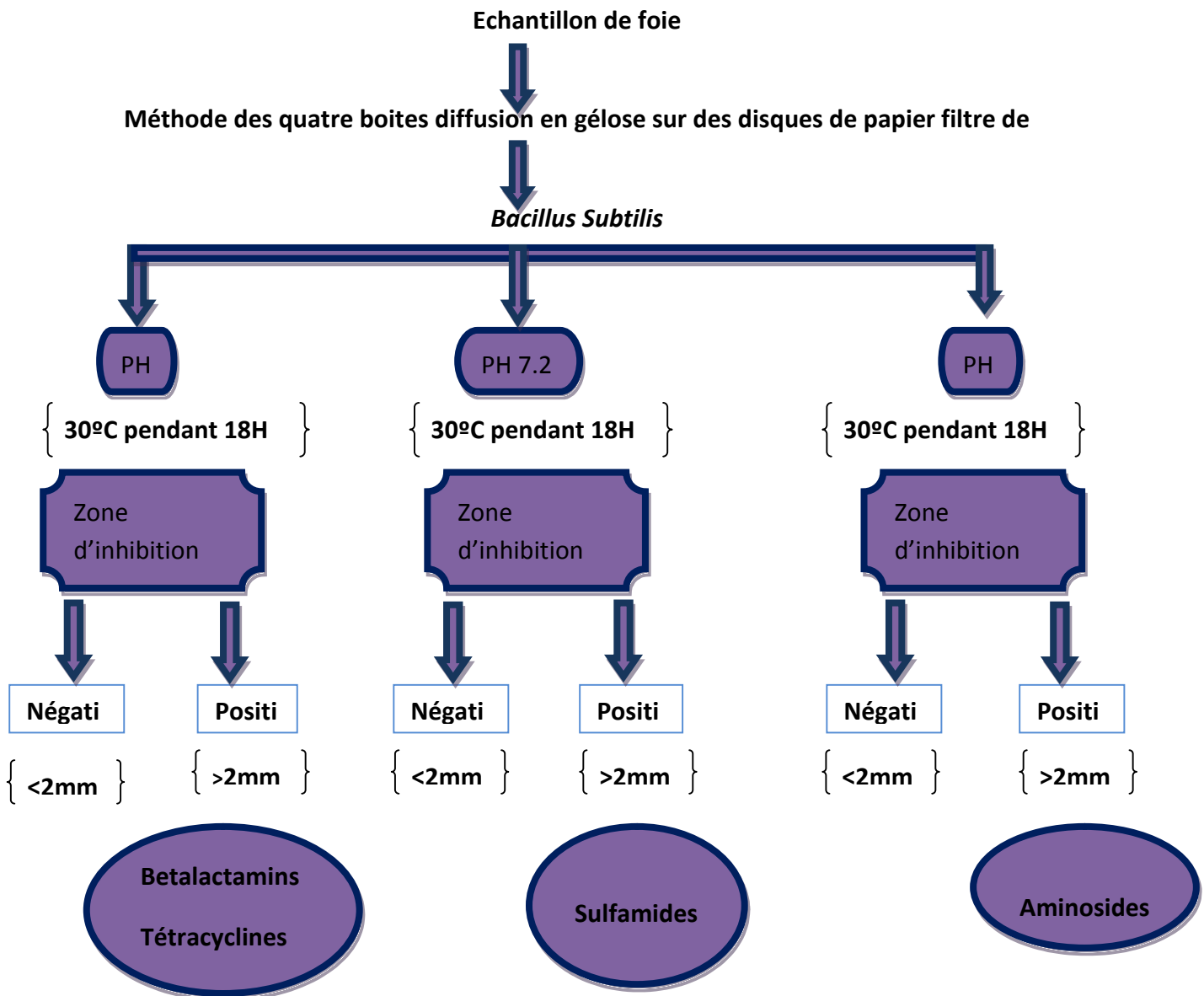


Figure 4: Schéma général de la détection des résidus d'antibiotiques par la méthode des quatre boîtes.



Basée sur la diffusion en gélose, cette méthode est réalisée comme suit :

#### **2.2.2.2.1. Préparation des milieux**

La préparation des milieux est détaillée (**Annexe 2**).

#### **2.2.2.2.2. Préparation de l'inoculum**

##### ➤ **Réactivation des souches**

Nous avons effectué la réactivation des souches prélevées à partir de la culture stockée sur gélose inclinée. Ce repiquage nous a permis d'obtenir des souches jeunes.

##### ❖ **Mode opératoire**

- Introduire une anse de platine stérile dans le tube de conservation des souches bactériennes jusqu'à la gélose inclinée en évitant de toucher les parois puis prélever une parcelle de la culture qui se trouve à la surface. Ensemencer dans une boîte de pétrie de soja agar.
- Incuber à une température de 30 à 37°C pendant 24h à 48h.

##### ✓ *Bacillus subtilis*

- A partir des cultures obtenues après incubation, réaliser une suspension dans l'eau physiologique stérile.
- Introduire stérilement la suspension dans une bouteille de Roux contenant un milieu solide incliné (Soja Agar) (**Annexe 5**)
- Incuber à 30°C pendant 24h à 48h.
- Introduire 75 ml d'eau physiologique stérile dans la bouteille de Roux et récupérer la souche en raclant avec billes en verres stériles.
- Récupérer la suspension riche en *Bacillus subtilis* dans une fiole de 100ml stérile qui constitue la solution mère.

Vu que *Bacillus subtilis* est une bactérie sporulante, la suspension obtenue est viable pendant une longue durée (1mois). Elle peut être donc utilisée pour l'ensemencement des milieux de culture. Il suffit donc de déterminer sa charge en spores afin de calculer la dilution nécessaire à l'ensemencement.

#### **2.2.2.2.3. Dénombrement**

##### ❖ **Dilution**

Afin de déterminer la concentration de la suspension des bactéries, il faut effectuer un dénombrement et ce après la réalisation de dilutions convenable jusqu'à  $10^{-10}$ .

➤ *Bacillus subtilis*

- En opérant de façon stérile, 10 ml de la solution de spores sont incorporés dans 90 ml d'eau physiologique dans un flacon stérilisé, nous obtenons ainsi la dilution  $10^{-1}$ .
- A partir de la dilution  $10^{-1}$  bien mélangée, 1 ml est ajouté à l'aide d'une pipette stérile à 9 ml d'eau physiologique dans un tube à essai et nous aurons ainsi la dilution  $10^{-2}$ .
- A partir de la dilution  $10^{-2}$  bien mélangée, 1 ml est ajouté à l'aide d'une pipette stérile à 9 ml d'eau physiologique dans un tube à essai et nous aurons ainsi la dilution  $10^{-3}$ .
- De manière identique, répéter l'opération jusqu'à l'obtention de la dilution  $10^{-10}$ .

❖ **Inoculation**

- Utiliser 2 boîtes de pétri pour chaque dilution.
- Introduire dans chaque boîte 0.1 ml de chaque dilution (de la  $10^{-1}$  jusqu'à  $10^{-10}$ ).
- Introduire 15 à 20ml de milieu soja agar maintenu en surfusion à 45°C.
- Mélanger l'inoculum et le milieu de culture, en faisant des mouvements en huit.
- Incuber à 30°C pendant 24h à 48h pour la bactérie (*Bacillus subtilis*).

❖ **Comptage des colonies (Annexe 6)**

- Après incubation, sélectionner les boîtes présentant un nombre de colonies compris entre 30 - 300 UFC (les colonies sont dénombrées en surface des boîtes de pétri).
- Prendre la moyenne arithmétique des dénombrements entre les deux essais pratiqués avec la même dilution.
- Calculer le nombre d'unité formant les colonies par ml de la dilution.
- Multiplier par l'inverse de cette dilution pour avoir le nombre de bactérie pour 1ml de l'inoculum.
- La charge de la solution mère en UFC/ml est estimée en faisant la moyenne des concentrations obtenues pour les différentes dilutions (**Annexe 2**)

**2.2.2.2.4. Préparation des solutions bactériennes**

- Après avoir réactivé les souches, nous prenons 2 tubes à essais stériles, contenant de l'eau physiologique 0.9%, à l'aide d'une anse platine, prendre une petite quantité de la souche précédemment incubée dans une boîte de pétri, et la mettre dans le tube à essai déjà identifié. Utiliser le vortex pour agiter la solution.

- Ensemencer avec un écouvillon les boîtes qui vont être utilisées par les solutions préparées. Toujours travailler au près du bec benzène.

#### **2.2.2.2.5. Préparation des solutions d'antibiotiques témoins**

Préparer 3 solutions de pénicilline-G, érythromycine et de streptomycine nécessaire pour contrôler les conditions de développement et de sensibilité de la bactérie (**Annexe 3**).

#### **2.2.2.2.6. Analyse des échantillons :**

La méthode microbiologique utilisée est la méthode officielle de détection des résidus d'antibiotique utilisée dans les laboratoires belges de fougères. Au cours de cette méthode nous avons analysé le jus du foie pour avoir des zones d'inhibitions régulières.

- Pour extraire le jus des échantillons il faut tout d'abord les décongeler, puis :
  - Hacher 10g de l'échantillon en utilisant un mortier. (**Annexe7**)
  - Verser en dessus 25ml de méthanol.
  - Homogénéiser pendant 1 minute.
  - Mettre le surnageant dans un tube à essai, identifier le tube et agiter par le vortex. (**Annexe 8**)
- Plonger les disques d'antibiotiques dans le tube qui contient le jus du foie.
- Placer les disques dans les boîtes de pétri déjà ensemencées par la souche qui convient au pH du milieu de culture (4 disques par boîte)
- Incuber selon les conditions appropriées au microorganisme (30°C pendant 18h pour *Bacillus subtilis* et 37°C).
- Sortir les boîtes de l'incubateur.
- Lire les zones d'inhibition pour les échantillons positifs

### **2.3. Interprétation des zones d'inhibition**

A l'issue de l'incubation, les disques imprégnés des solutions témoins doivent présenter une zone d'inhibition nette dont la taille minimale de la zone annulaire est 6mm (la zone annulaire est la distance comprise entre le bord du disque et la limite externe de la zone d'inhibition).

Pour chacune des quatre boîtes, sont considérés comme positifs, les échantillons de viande donnant des zones d'inhibition dont la taille de la zone annulaire est au moins égale à 2mm. Avant de commencer la lecture des zones d'inhibition des échantillons analysés, nous commençons par la lecture des disques témoins, afin de vérifier la conformité des souches test utilisées.

Selon AFSSA (2000). Les résultats de la lecture figurent dans le tableau suivant.

**Tableau N°3 : Diamètres d'inhibition des antibiotiques témoins**

Espèce	pH	Antibiotique	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
<i>Bacillus subtilis</i>	6,0	Pénicilline G	27
	7,2	Sulfathiazole	20
	8,0	Streptomycine	23

Les échantillons analysés sont considérés comme positifs si la zone annulaire est supérieure ou égale à 2 mm.

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1. Résultat de l'enquête

Le tableau N°4 présente les résultats de l'enquête réalisée auprès des vétérinaires praticiens:

Tableau 4 : Résultats de l'enquête par questionnaire

Questions	Réponses des vétérinaires
<b>Affections les plus rencontrées</b>	La majorité : Mixte (digestive et respiratoire) de 70% Respiratoires de 20% Digestifs de 10%
<b>Taux approximatif d'utilisation des antibiotiques si la maladie est inconnue</b>	Taux : 60 %
<b>Antibiotiques les plus utilisés</b>	Tétracyclines : 53,84% Betalactamines : 30,76% Sulfamides et Aminocyclitolés : 3,07%
<b>Critères de choix des antibiotiques</b>	Disponibilité : 40% Délais d'attente : 30% Autres : Selon le spectre et l'efficacité 20% Selon la maladie 10%
<b>Respect de la posologie</b>	Oui : 70 %
<b>Notion de délais d'attente connue des éleveurs</b>	Oui : 60 %
<b>Autres Pathologies les plus rencontrées sur le terrain</b>	Panaris, Otites, Maladies locomotrices et celles du système reproducteur.
<b>Respect de délai d'attente par les éleveurs</b>	Oui : 40 %
<b>Traitement réalisé par l'éleveur</b>	Oui : 10%
<b>Surveillance constante de l'animal par les vétérinaires après la première visite</b>	Oui : 80 %

- La majorité des vétérinaires questionnés ont révélé que les affections les plus rencontrées sont les affections mixtes (respiratoires et digestives).

- D'après les résultats du questionnaire, le taux approximatif d'utilisation des antibiotiques est de 60%, ce qui explique bien, que les vétérinaires interrogés utilisent les antibiotiques dans tous les cas.
- Selon les vétérinaires interrogés, nous remarquons que les antibiotiques les plus utilisés sont et Tétracyclines (53,84%). Cette variation dans le choix de l'utilisation des antibiotiques peut s'expliquer par plusieurs raisons. la disponibilité reste un des critères les plus importants pour le choix des antibiotiques, soit 40%.
- Pour le respect de la posologie, il été signalé que 70% des vétérinaires interrogés respectent la dose.
- 60% des vétérinaires questionnés confirment que la plupart des éleveurs respectent le délai d'attente. Et le non respect du délai d'attente par les éleveurs est justifié par les pertes économiques, par le manque d'informations et par leur inattention.
- Selon les vétérinaires questionnés, les autres pathologies les plus rencontrés sur le terrain, sont les maladies du Panaris, Otites, Maladies locomotrices et celles du système reproducteur. Qui restent les maladies les plus réputées après les maladies respiratoires et digestives chez les ruminants.
- Selon les vétérinaires interrogés, 10% confirment que les éleveurs réalisent les traitements par eux même.
- Selon les résultats, La Surveillance constante de l'animal par les vétérinaires après la première visite est de 80%, ce qui limitera le non respect de la dose prescrite dans la notice par l'éleveur contribuant à l'augmentation de la présence des résidus d'antibiotiques dans le foie de l'espèce bovine et ovine. La plus part des éleveurs sont au courant du délai d'attente, cependant ils ne le respectent pas, ce qui montre un manque de conscience concernant l'utilisation des antibiotiques en élevages bovins et ovins.

### **3.2. Résultats de la recherche des résidus d'antibiotiques dans le foie**

#### **3.2.1. Résultats globaux de la recherche des résidus**

L'analyse des 20 échantillons de foie des bovins et ovins a révélé que toutes les zones d'inhibitions étaient inférieures à 2mm cela veut dire que soit, les résultats sont négatifs et que les éleveurs respectent la limite maximale du résidu soit, que c'est un faux négatif du a une mauvaise manipulation de notre part. Une méthode de Chromatographie liquide haute performance aurai été plus complémentaire et tranchante.

## CONCLUSION

L'utilisation des antibiotiques en clinique depuis les années 1940, constitue une étape importante dans l'histoire de la médecine. Leur usage en médecine humaine et vétérinaire dans un but thérapeutique a constitué pendant longtemps une arme efficace contre de nombreux germes pathogènes. Cependant, l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques, en traitement curatif, préventif ou en supplément dans l'alimentation animale a conduit au développement de populations de microbes antibiorésistants, à des possibilités de développement des réactions allergiques et même à une possible augmentation significative du risque de contracter certains cancers. De nombreux éleveurs soignent eux-mêmes leurs animaux tant par des médicaments de la médecine conventionnelle que ceux de la médecine traditionnelle. Dans l'usage des médicaments, les notions sur les conditions d'utilisations, les quantités à administrer ou les délais d'attente entre la prise de médicaments et l'abattage peuvent être absentes, même si dans notre étude nous avons pu montrer que les résidus d'antibiotiques des betalactamines et tetracyclines aminosides sont nuls, le non-respect de délai d'attente chez les animaux en traitement destinés à l'abattage est toujours omniprésent. Cependant, les résidus des médicaments vétérinaires peuvent compromettre la sécurité sanitaire des denrées et mettre en danger la santé du consommateur.

Les chiffres concernant les quantités d'antibiotiques consommés dans les filières animales en Algérie ne sont pas connus, En outre, on ne dispose pas de résultats des enquêtes sur la présence des résidus des médicaments vétérinaires dans les denrées animales car il n'existe en pratique, aucun plan de surveillance permanent de la qualité des denrées alimentaire notamment le foie des ruminants en termes des résidus d'antibiotiques avec tous les méfaits qu'ils peuvent présenter pour la santé humaine. La sensibilisation de la part des vétérinaires aux éleveurs que l'utilisation des antibiotiques doit se faire de manière raisonnée avec professionnalisme et rigueur, les vétérinaires sont aussi dans l'obligation de communiquer aux prés du grand public les risques des résidus d'antibiotiques des denrées alimentaires d'origine animale.

A la fin, les aptitudes analytiques des laboratoires doivent être consolidées en Algérie, pour l'examen des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments afin d'assurer l'innocuité des produits animaux et ainsi assurer la santé public.

## Annexes 1

### Questionnaire à l'intention des vétérinaires praticiens

<b>Eléments d'identification :</b>	<b>Date :</b> / /
❖ <b>Wilaya :</b> .....	
❖ <b>Commune :</b> .....	

➤ Cher confrère /consœur :

- Ce questionnaire a été établi dans le but de collecter des données relatives à l'utilisation des antibiotiques en élevages ovins.
- Ce questionnaire s'inscrit dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude, ayant pour thème :  
« Recherche des résidus d'antibiotiques dans le foie des ovins et bovins »

---

1)- Quels types d'affections rencontrez-vous le plus souvent ?

- Respiratoires
- Digestives
- Mixtes
- Autres.....

2)- Est-ce que vous donnez des antibiotiques si la maladie est inconnue ?

- Oui
- Non

3)- Quelle famille d'antibiotiques utilisez-vous le plus souvent en traitement ?

- Bétalactamines
- Aminosides
- Tétracyclines
- Sulfamides

4)- Le choix des antibiotiques dépend de :



- Disponibilités
- Prix de vente
- Délai d'attente
- Autres .....

5)- Respectez-vous les doses d'utilisation ?

-Oui

-Non

-Si non, augmenter-vous les doses 2 à 3 fois plus .

6)- Est-ce que la notion de « délais d'attentes » est connue par vos éleveurs ?

-Oui

-Non

- Aucune idée

7)- Autres maladies rencontrées dans le terrain

.....

8)- Est-ce qu'ils respectent ces délais ?

-Oui

-Non

-Aucune idée

9)- Généralement, qui administre les médicaments ?

- Vous-même

- Eleveur (suivant vos indications d'usage)

10)- Après le début de traitement, gardez-vous toujours un contact avec vos clients ?

-Oui  -Non

## Annexe n° 2

### Composition et préparation des milieux

**1. Milieu Soja agar** : milieu non sélectif utilisé pour la culture les bactéries.

#### 1.1. Composition

#### 1.2. Préparation

- Mettre 40g de soja en poudre dans 1litre d'eau distillée chauffée.
- Distribuer en flacon de 500ml.
- Stériliser dans l'autoclave 121°C pendant 15 min.
- Couler les boites de pétri.

### 2. Milieux à pH fixe

#### 2.1. Composition

##### 2.1.1. Test agar, pH6

- Peptones de caséine, digestion trypsique : 3,45g/l
- Peptone de viande, digestion trypsique : 3,45g/l
- Chlorure de sodium : 5,0g/l
- Agar-agar :13g/l
- Eau : 1000l

##### 2.1.2. Test agar, pH7.4

- Peptones de caséine, digestion trypsique : 3,45g/l
- Peptone de viande, digestion trypsique : 3,45g/l
- Chlorure de sodium : 5,0g/l
- Trisodium phosphate (12H<sub>2</sub>O) :0, 35g/l
- Agar-agar :13g/l
- Eau : 1000l

##### 2.1.3. Test agar, pH8

- Peptones de caséine, digestion trypsique : 3,45g/l
- Peptone de viande, digestion trypsique : 3,45g/l
- Chlorure de sodium : 5,0g/l
- Trisodium phosphate (12H<sub>2</sub>O) :1,17 g/l
- Agar-agar :13g/l

- Eau : 1000 l

## **2.2. Préparation**

- Dissoudre toutes les pesées des agents nutritifs dans un volume d'eau distillée nécessaire.
- Bouillir le milieu jusqu'à la dissolution.
- Mettre cette gélose dans un flacon de stérilisation.
- Mettre les flacons dans l'autoclave à 121°C pendant 15minutes.
- Laisser les flacons refroidir, et les placer ensuite dans l'étuve à (+45°C).

## Annexe n°3

### Préparation des solutions d'antibiotiques témoins

#### ❖ Solution contenant de la pénicilline

Dissoudre 61mg de pénicilline G sodique dans 100ml d'eau distillée en utilisant une fiole jaugée de 100ml. Au moment de l'emploi, diluer cette solution mère au 1 /5000 en effectuant deux dilutions successives, pour avoir une concentration finale égale à 0,2 UI de pénicilline/ml, **la solution mère doit être utilisée le jour même.**

La première au 1/100 ;

La deuxième au 1/50.

#### ❖ Solution contenant du Sulfathiazole

Dissoudre 55mg de Sulfathiazole dans 5ml de NaOH 0,1N et ajuster à 50ml avec l'eau distillée stérile dans une fiole jaugée.

Pour avoir une concentration de la solution finale égale à 4µg/ml, diluer la solution mère au moment de l'emploi à la 1/25.

**La solution mère peut être conservée entre 4°C et 6°C pendant une semaine.**

#### ❖ Solution contenant de la streptomycine

Dissoudre 50mg de gentamycine dans l'eau distillée de 50ml dans une fiole jaugée.

Au moment de l'emploi, diluer cette solution mère au 1 /200.

Pour avoir une concentration finale de la solution set de 5µg de streptomycine/ml et la solution mère peut être conservée entre +4°C - +6°C.

#### ❖ Solution contenant de l'érythromycine

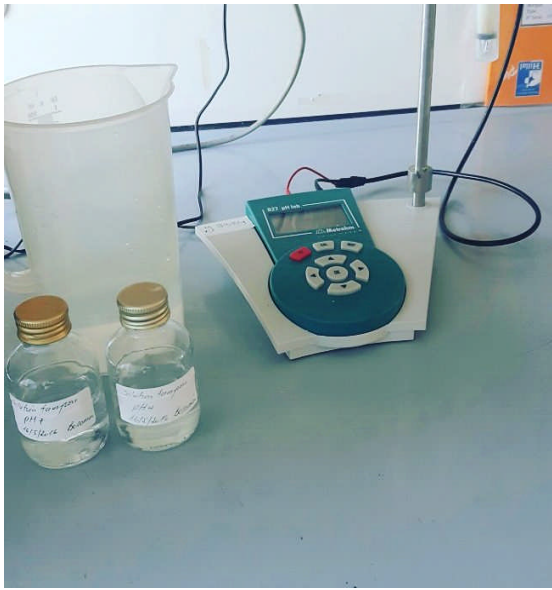
Dissoudre 54mg d'érythromycine dans 3ml de méthanol et ajuster à 50ml de l'eau distillée stérile dans une fiole jaugée. Au moment de l'emploi, diluer cette solution mère au 1/4000 on effectuant deux dilutions successives, pour avoir une concentration égale à 0,25µg/ml :

La première au 1/200;

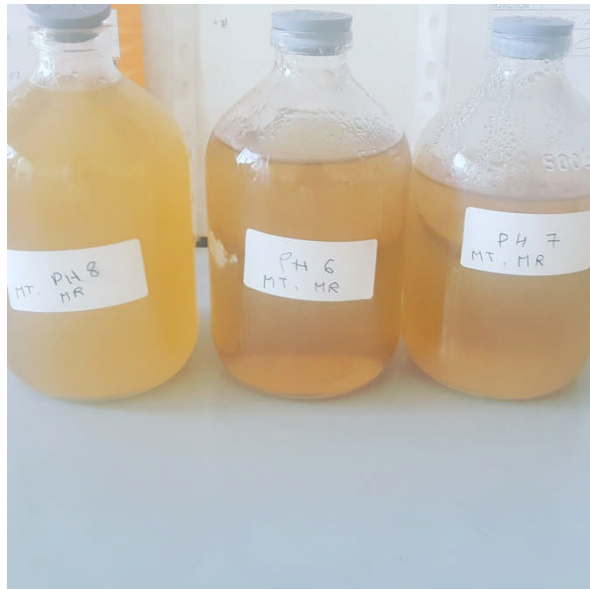
La deuxième au 1/20.

La solution mère peut être conservée pendant deux semaines.

## Matériel utilisé



**Figure A4 (a) :** PH-mètre

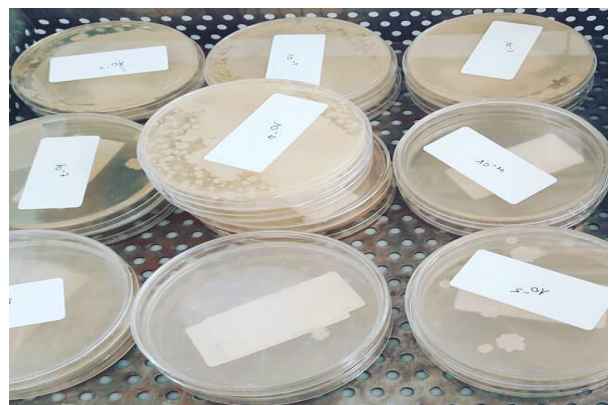


**Figure A4 (b) :** Milieux a ph 6 ph7 et ph8

### Annexe 4 : Le pH-mètre et les milieux utilisés



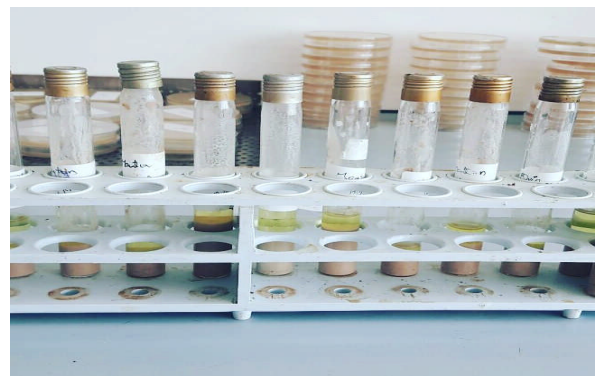
**Annexe 5 :** Préparation de l'inoculum dans  
La bouteille de roux



**Annexe 6 :** Comptage des colonies



**Annexe 7 :** Mortier



**Annexe 8 :** Jus de foie

## LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gutmann, L., *Unité 872 Inserm/UPMC/Université Paris Descartes*. Service de microbiologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques> Mai 2013.
2. Berger, T., *la revue électronique en science de l'environnement*. <https://vertigo.revues.org/18186> 3 décembre 2016 volume 16.
3. wikivet, *LIVER : Anatomy Physiology Ruminants*. [https://en.wikivet.net/Liver\\_-\\_Anatomy\\_%26\\_Physiology#Ruminants](https://en.wikivet.net/Liver_-_Anatomy_%26_Physiology#Ruminants).
4. POMMIER, A., *Splanchnologie abdominale bovine* 28 Mai 2009.
5. Forensimed, *Comparative animal anatomy*. Mar 13, 2008.
6. Mony, C. and Jean-Charles, *les fonctions du foie*. Centre hepato Biliaire Paul Brousse, 06/10/2014.
7. Isabelle, *le foie un abat riche en nutriments*. Nutritionniste Conseil Jeudi <http://www.dietetiquesportive.com/diet/articles-de-synthese/aliments/169-le-foie--un-abat-riche-en-nutriments-utiles-au-sportif.html>, 27 Septembre 2012.
8. Souccar, T., *LE FOIE DU BOEUF*. la nutrition bon a manger bon a savoir, 2006.
9. CHARDON, H. and H. BRUGERE, *Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes*. Cahiers SÉCURITÉ SANITAIRE SANTÉ ANIMALE, 2014: p. Page08/36.
10. LEILA, H., *optimisation des parametres de detection et de quantification par chromatographie liquide haute performance (hplc)*. residus d'antibiotiques dans la viande. mémoire. departement des sciences veterinaires el khroub, 2009: p. page25/146.
11. D.MOHAMMEDI, *AARN CLASSIFICATION. SANTE DZ*. [.http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.sante.dz/aarn/classification](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.sante.dz/aarn/classification) 2016.
12. Philippon, A., *Espace étudiant*, in *cours de bactériologie générale*, <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio1.html>, Editor 2016.
13. ANTIBIOTIQUE.EU, *Le mode d'action des antibiotiques*. ANTIBIOTIQUE.EU, 2014.
14. Jeuge-Maynard, I., *antibiotique*. LARROUSSE Médical 2008.

15. PUYE, J.-D., et al., in *Vade-mecum d'antibiothérapie bovine* 2013, Med'com: France Paris. p. page 33/47/48/49/64/66/69/71/83/85/94/96/143/144.
16. H.Beers, M., et al., *Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique*, 2006.
17. Jausaud, P., *Cours de pharmacologie de première année de deuxième cycle*, 2002 Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.
18. Xenolova. *pharmacocinetique*. 23 janvier 2007 ]. <http://xxenola.over-blog.com/article-5361757.html>
19. Lechat, P. *Pharmacologie* ( <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/index.html>). Service de pharmacologie 2006 - 2007.
20. Rémi, S., *les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : évaluation et maîtrise de ce danger*, 17 décembre 2008: ecole nationale veterinaire de lyon. p. p22/152.
21. cuyper, x.d. *agence fédérale des médicaments et produits de santé*. 2007 [cited consulté le décembre 2016; Available from: [.https://www.faggafmps.be/fr/veterinaire/medicaments/medicaments/bon\\_usage/temps\\_d\\_attente](https://www.faggafmps.be/fr/veterinaire/medicaments/medicaments/bon_usage/temps_d_attente).
22. Razak, M.A. and I. GARBA, *évaluation des pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires et détermination de la prévalence des résidus d'antibiotiques dans la viande et le lait dans le gorgol en Mauritanie*, 2012, universite cheikh anta diop de Dakar. p. 43p.
23. CHARDON, H. and H. BRUGERE, *la LMR, garante de la sécurité du consommateur. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes*. cahiers sécurité sanitaire santé animale, 2014: p. page 22.
24. Châtaigner, B. and A. Stevens, *investigation sur la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées a dakar*. Ministère de l'élevage - Service de Coopération et d'Action Culturelle - Institut Pasteur, 2003: p. page6 /66.
25. Dziedzic, E., *Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques*, in *Université Claude Bernard* 1988: Lyon. p. 192p.
26. Fiscus-Mougel, F., *Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande*, in *Université Claude Bernard* 1993: Lyon. p. 84p.
27. Jean, D.F., P. Roy, and O. Labrecque, *Bien utiliser les antibiotiques chez les bovins, pourquoi et comment?*, in *Symposium sur les bovins laitiers* 2014: Centre BMO, Saint Hyacinthe. p. page 26 et 27 /33
28. Bassem, C., *optimisation des paramètres de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques dans le miel par chromatographie liquide haute performance (hplc) et*

- surveillance de la chaîne alimentaire de la filière viande, in faculte des sciences 2009, universite mentouri de constantine. p. 30/126 p.*
29. Black, W.D., *The use of antimicrobial drugs in agriculture*. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 1984. (8): p. p1044-1048.
  30. Jeon, M., et al., *Biotin-avidin mediated competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect residues of tetracyclines in milk*. Microchemical Journal, 2008. (1): p. p26-31.
  31. Labie, C. *Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale*. in *2nd Entretien de Bourgelat*. 21-23 octobre 1982. ENVL.
  32. Burgat-Sacaze, V., *Risque d'accidents allergiques dus aux résidus*. Méd. Vét, 1981. (2)(157): p. p187-190.
  33. Corpet, D.E. and H.B. Brugere, *Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme*. Revue Méd. Vét, 1995. (2)(146): p. p73-82.
  34. Chataigner, B., *Etude de la qualité sanitaire des viandes bovines et ovines à Dakar (Sénégal):Contamination par des résidus d'antibiotiques*, 2004: Toulouse. p. 103p.
  35. Klein, G., *Food as a potential vector for antibiotic resistances*. . Berliner und Munchener Tierärztliche Wochenschrift, 1999. (10-11)(112): p. p365-369.
  36. Okolo, M.I., *Bacterial drug resistance in meat animals : a review*. International Journal of Zoonoses, 1986. (3)(13): p. p143-152.
  37. Bogaard, A.E.V.D., *Human health aspects of antibiotic use in food animals : a review*. Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 2001. (18)(126): p. p590-595.
  38. Touguelighan, k.Y., *Détection des résidus d'antibiotiques dans les viandes de bovins prélevées aux abattoirs de Dakar*, 2011. p. Page29/49.
  39. Soumia, D. and B.F. Zohra, *La recherche des résidus d'antibiotiques dans la viande ovine par la méthode microbiologique dans la wilaya de Médéa*, 2014. p. page 22.
  40. eyesli, E., *determination in vitro du pouvoir anti bacterien des huiles d'eucalyptus , myrte cloue de girofles sarriette et leur application a leur conservation de la viande type hachée*. 2007.
  41. V.Jeevanandan and I. Kožárová, *Total Antibiotics A New Possible Alternative for the Screening of Coccidiostat Residues in Poultry Meat*. Ocobre 2016: p. 16.
  42. Biopharm, A.c.s., *Différence entre la méthode des quatre boites et la premitest in Attestation de validation de la méthode alternative d analyse*, 2011.



43. J, P., *Dosage radio-immunologique de l'hormone lutéinisante plasmatique chez le mouton* 1968, Paris.
44. Lévy, C., *radio-immunologie*. NUCLEAIRE MEDECINE, 2017: p. 04.
45. Gaudin, V., *Caractérisation de la performance et validation des méthodes de dépistage des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires*. 2017: p. page19/262.
46. ANONYME. *LACHIMIE.FR*. 2008; Available from: [www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/HPLC/HPLC.php](http://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/HPLC/HPLC.php).
47. Sakhria, A.B., *chromatographie liquide haute performance*. Toxicité des substances chimiques, analyse toxicologique, 28 Octobre 2016: p. 1.
48. MARCHAL, R., *Chromatographie*, in Edith ANTONOT, S. MAFPEN, Editor 26 et 28 Janvier 1998: Lycée Louis Vincent - METZ.

# SOMMAIRE

## REMERCIEMENTS

## RESUME

## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

## ABREVIATIONS

Introduction.....	1
CHAPITRE I :.....	2
Généralités sur le foie .....	2
I .1. Définition .....	2
I .2. Anatomie et histologie .....	2
I .3. Rôle du foie.....	2
I .4. Valeur nutritionnelle et importance diététique.....	3
CHAPITRE II :.....	4
Aperçu sur les antibiotiques .....	4
II.1. Définition.....	4
II.2. Classification.....	4
II.2.1. Critères de classification .....	4
II.2.2 Choix d'un antibiotique.....	5
II.2.3 Familles d'antibiotiques les plus utilisées en médecine vétérinaire .....	5
II.3 Pharmacocinétique des antibiotiques.....	7
II.3.1. Absorption .....	7
II.3.2 .Diffusion ou distribution .....	8
II.3.3. Biotransformation.....	9
II.3.4. Elimination .....	9
Potentiel et mode d'action des résidus d'antibiotiques.....	10
III.1. Définition.....	10
III.2. Délai d'attente.....	10

III.3. Limite maximale d'un résidu (LMR) .....	10
III.4. Temps d'attente .....	11
III.5. Lien entre le temps d'attente et la LMR .....	11
III.6. Facteurs de persistance des résidus .....	11
III.7. Notions générales sur la pharmacocinétique des résidus d'antibiotiques chez l'Homme...	12
III.7.1 Biodisponibilité secondaire.....	12
III.7.2 Devenir des résidus chez l'Homme.....	12
III.8. Les effets néfastes sur l'utilisation des antibiotiques chez les animaux et l'environnement	12
III.9. Conséquences sur la santé des consommateurs .....	13
CHAPITRE IV :.....	15
Méthodes de détection des résidus d'antibiotiques .....	15
IV.1. Introduction .....	15
IV. 2. Méthodes de détection (dépistage).....	15
IV.2.1. Méthodes microbiologiques.....	15
IV.2.2. Méthodes immunologiques.....	17
IV.2.3. Méthodes physico-chimiques.....	18
PARTIE EXPERIMENTALE .....	20
1. Lieu et période de travail .....	20
2. Matériel et méthodes.....	20
2.1. Matériel.....	20
2.3. Interprétation des zones d'inhibition .....	25
3. Résultats et discussion .....	27
3.1. Résultat de l'enquête .....	27
3.2. Résultats de la recherche des résidus d'antibiotiques dans le foie.....	28
CONCLUSION .....	29