

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2012

THESE N°: 02

**Rapport entre l'alimentation et la
résistance bactérienne aux
antibiotiques**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Melle. Bensouda Karima

Né le 26 Novembre 1986 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES : Alimentation, antibiotique, résistance bactérienne, marqueurs de résistance aux antibiotiques, organismes génétiquement modifiés (OGM).

MEMBRES DE JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur agrégé de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. I. ABDERRAHMANI GHORFI

Professeur agrégé de Pneumologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5. Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

12. Mai et Novembre 1982

13. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
14. Pr. BENOMAR M'hamed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
15. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
16. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
19. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie

22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

23. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

27. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

28. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

30. Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale

31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

32. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

33. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

34. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

35. Pr. AJANA Ali

Radiologie

36. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE

Gastro-Entérologie

38. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

39. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

40. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

41. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

43. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

44. Pr. OHAYON Victor*

Médecine Interne

45. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

47. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

48. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

49. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

50. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADN AOUI Mohamed

Médecine Interne

52. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

53. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

55. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

56. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

57. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

58. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

60. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

61. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

63. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
69. Pr. BENSOUHA Yahia
70. Pr. BERRAHO Amina
71. Pr. BEZZAD Rachid
72. Pr. CHABRAOUI Layachi
73. Pr. CHANA El Houssaine*
74. Pr. CHERRAH Yahia
75. Pr. CHOKAIRI Omar
76. Pr. FAJRI Ahmed*
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
78. Pr. KHATTAB Mohamed
79. Pr. NEJMI Maati
80. Pr. OUAALINE Mohammed*
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
82. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed
84. Pr. BENOUDA Amina
85. Pr. BENSOUHA Adil
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
87. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
88. Pr. CHRAIBI Chafiq
89. Pr. DAOUDI Rajae
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
93. Pr. FELLAT Rokaya
94. Pr. GHAFIR Driss*
95. Pr. JIDDANE Mohamed
96. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
97. Pr. TAGHY Ahmed
98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
100. Pr. AL BAROUDI Saad
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
102. Pr. BENJAAFAR Noureddine
103. Pr. BENJELLOUN Samir
104. Pr. BEN RAIS Nozha
105. Pr. CAOUI Malika
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
108. Pr. EL AOUD Rajae
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
110. Pr. EL HASSANI My Rachid
111. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale

114. Pr. ESSAKALI Malika
115. Pr. ETTAYEBI Fouad
116. Pr. HADRI Larbi*
117. Pr. HASSAM Badredine
118. Pr. IFRINE Lahssan
119. Pr. JELTHI Ahmed
120. Pr. MAHFOUD Mustapha
121. Pr. MOUDENE Ahmed*
122. Pr. OULBACHA Said
123. Pr. RHRAB Brahim
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
125. Pr. SLAOUI Anas

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*
127. Pr. ABDELHAK M'barek
128. Pr. BELAIDI Halima
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane
130. Pr. BENTAHILA Abdelali
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
133. Pr. CHAMI Ilham
134. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
135. Pr. EL ABBADI Najia
136. Pr. HANINE Ahmed*
137. Pr. JALIL Abdelouahed
138. Pr. LAKHDAR Amina
139. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane
141. Pr. AMRAoui Mohamed
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz
143. Pr. BARGACH Samir
144. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
145. Pr. BENAZZOuz Mustapha
146. Pr. CHAARI Jilali*
147. Pr. DIMOU M'barek*
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
149. Pr. EL MESNAoui Abbes
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
151. Pr. FERHATI Driss
152. Pr. HASSOUNI Fadil
153. Pr. HDA Abdelhamid*
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa
156. Pr. MANSOURI Aziz
157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
158. Pr. RZIN Abdelkader*
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

162. Pr. BELKACEM Rachid
163. Pr. BELMAHI Amin
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
167. Pr. GAOUZI Ahmed
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed
171. Pr. MOULINE Soumaya
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed
173. Pr. OUZEDDOUN Naima
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
176. Pr. BEN AMAR Abdeselem
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis
178. Pr. BIROUK Nazha
179. Pr. BOULAICH Mohamed
180. Pr. CHAOUIR Souad*
181. Pr. DERRAZ Said
182. Pr. ERREIMI Naima
183. Pr. FELLAT Nadia
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
185. Pr. HAIMEUR Charki*
186. Pr. KANOUNI NAWAL
187. Pr. KOUTANI Abdellatif
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
190. Pr. NAZI M'barek*
191. Pr. OUAHABI Hamid*
192. Pr. SAFI Lahcen*
193. Pr. TAOUFIQ Jallal
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
197. Pr. ALOUANE Mohammed*
198. Pr. BENOMAR ALI
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam
200. Pr. ER RIHANI Hassan
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima
202. Pr. KABBAJ Najat
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*
205. Pr. KHATOURI ALI*
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

208. Pr. AIT OUMAR Hassan
209. Pr. BENCHERIF My Zahid
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
212. Pr. CHAOUI Zineb
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
215. Pr. EL FTOUH Mustapha
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
217. Pr. EL OTMANYAzzedine
218. Pr. GHANNAM Rachid
219. Pr. HAMMANI Lahcen
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
221. Pr. ISMAILI Hassane*
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
224. Pr. TACHINANTE Rajae
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida
226. Novembre 2000
227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*
240. Pr. LACHKAR Azzouz
241. Pr. LAHLOU Abdou
242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
248. Pr. AOUAD Aicha
249. Pr. BALKHI Hicham*
250. Pr. BELMEKKI Mohammed
251. Pr. BENABDELJLIL Maria
252. Pr. BENAMAR Loubna
253. Pr. BENAMOR Jouda
254. Pr. BENELBARHDADI Imane
255. Pr. BENNANI Rajae
256. Pr. BENOUACHANE Thami
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
258. Pr. BERRADA Rachid
259. Pr. BEZZA Ahmed*

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

 Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 2Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie

260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBABH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale

312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOUE Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophthysiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid
349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale

360. Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 361. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 364. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 365. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 367. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 368. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 369. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 370. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 371. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 372. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 374. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 378. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 379. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 380. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 381. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 382. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 385. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 386. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 387. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 389. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. Pr. FELLAT Ibtiham | Cardiologie |
| 437. Pr. FAROUDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. Pr. GHADOUANE Mohammed* | Urologie |
| 439. Pr. HARMOUCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441. Pr. IDRISS LAHLOU Amine | Microbiologie |

442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie

493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAoui Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

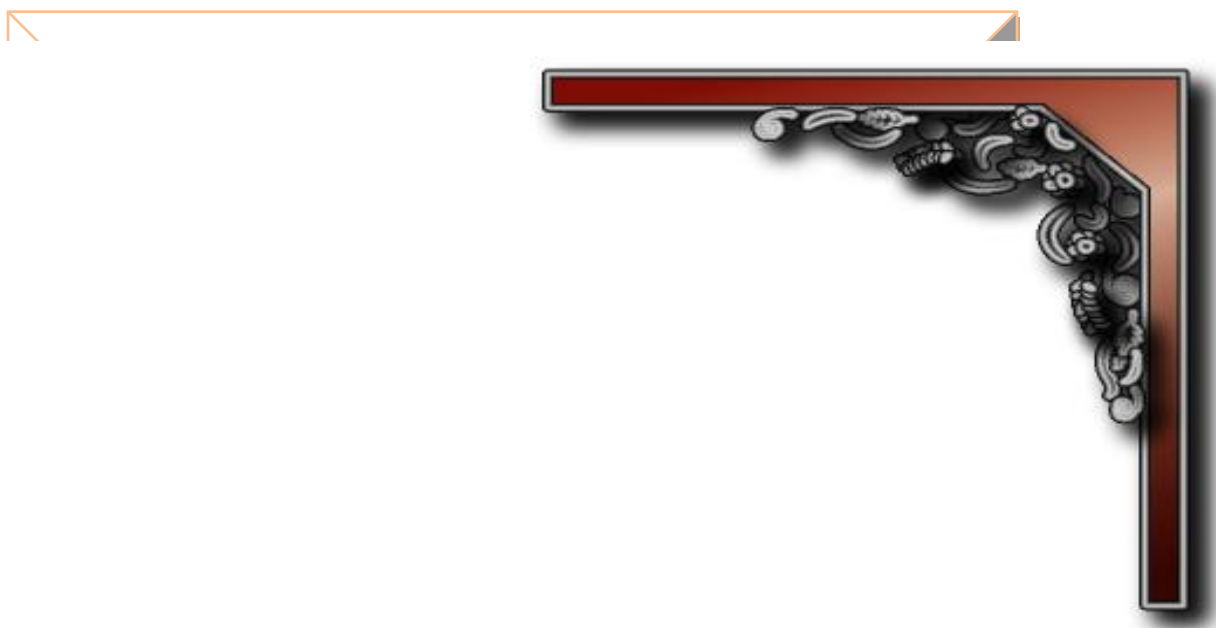
PROFESSEURS

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** Enseignants Militaires**

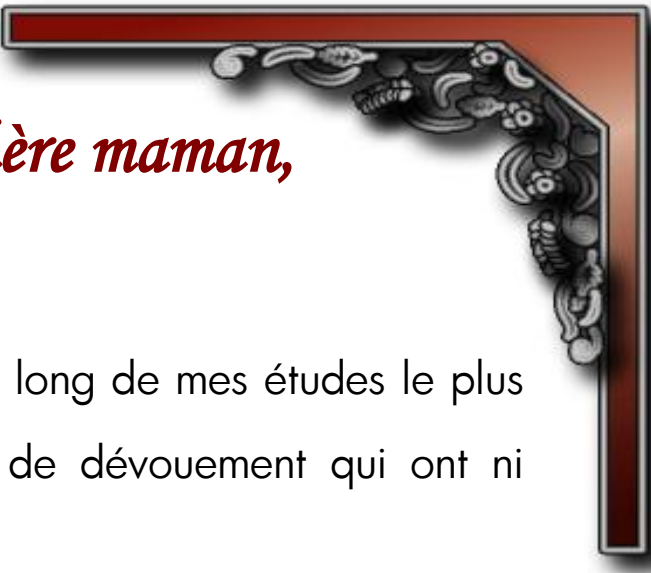


DEDICACES



Dédicaces





A ma très chère maman,

Tu as été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Ta bonté et Ta générosité sont sans limite.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

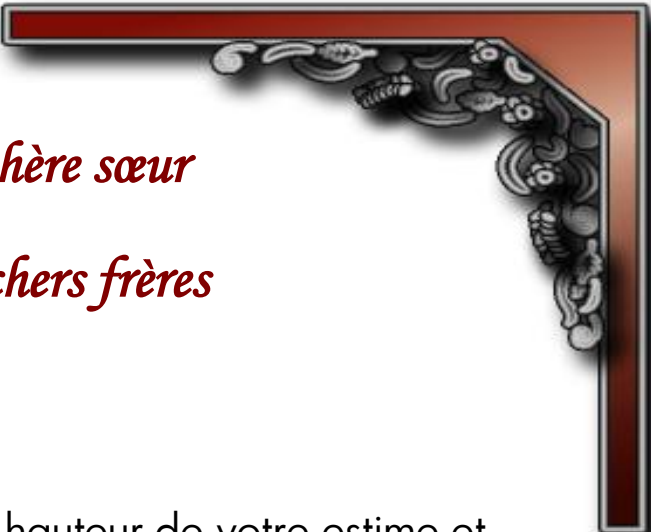
J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu sois fière de moi, et que je réalise l'un de tes rêves.

Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.



Puisse Dieu t'accorder sa sainte miséricorde, santé et longue vie, afin que je puisse te combler à mon tour.

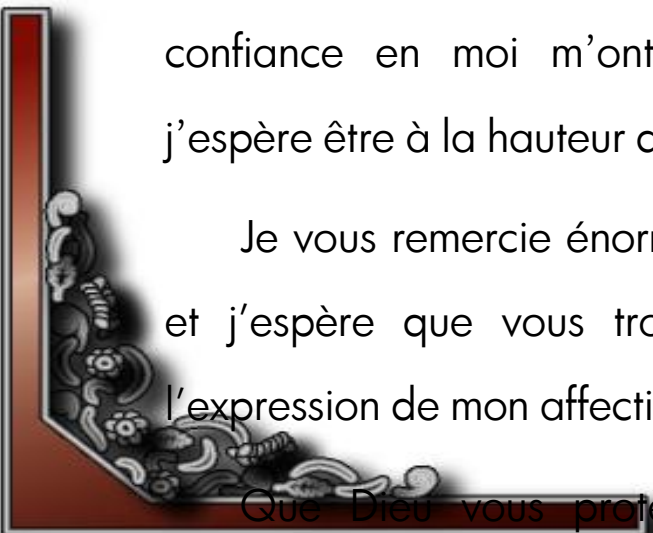


À ma très chère sœur

À mes très chers frères

J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Je ne trouve pas les lettres pour vous exprimer tout ce que je ressens envers vous. Vous avez toujours été à mes côtés, votre amour et votre confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de vos espérances.



Je vous remercie énormément pour votre soutien et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Que Dieu vous protège et vous accorde un

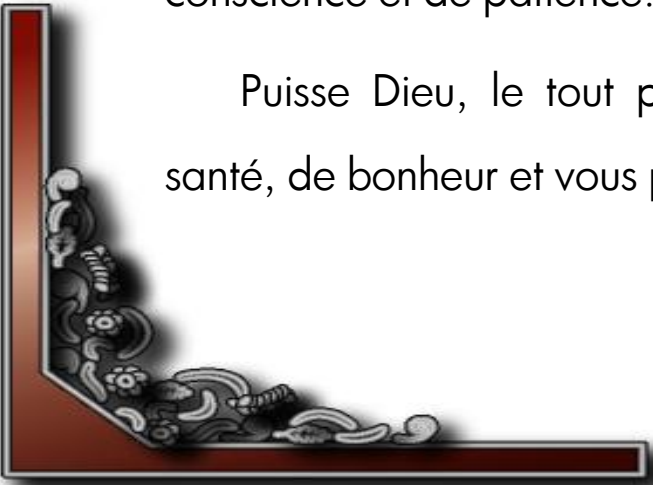
.....

A tous les membres de ma famille :

Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et de considération envers ma personne.

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.



Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.



*A tous mes maîtres, professeurs de la faculté de Médecine et
de Pharmacie de Rabat.*

A tous ceux qui me sont chers





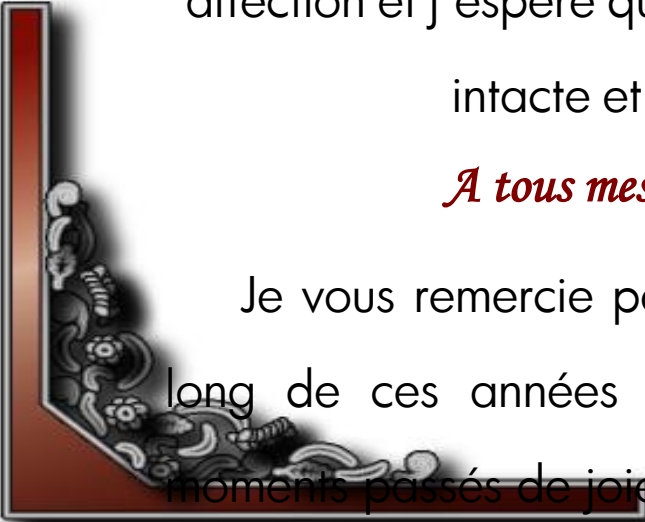
A mes chères amies :

Fatima , Kaltoum , Hanane , Rachida , Lami
aa , Zineb , Sanaa ,
Asmaa Alaoui belghiti , Bahia
Bencheikh , Meryem Alaoui
Boukhriss ...

En souvenir d'agréables moments passés
ensemble, et en témoignage de notre amitié.

Je vous exprime par ce travail toute mon
affection et j'espère que notre amitié restera
intacte et éternelle

A tous mes collègues,



Je vous remercie pour votre soutien tout le
long de ces années de travail et pour les
moments passés de joie ou de tristesse toujours

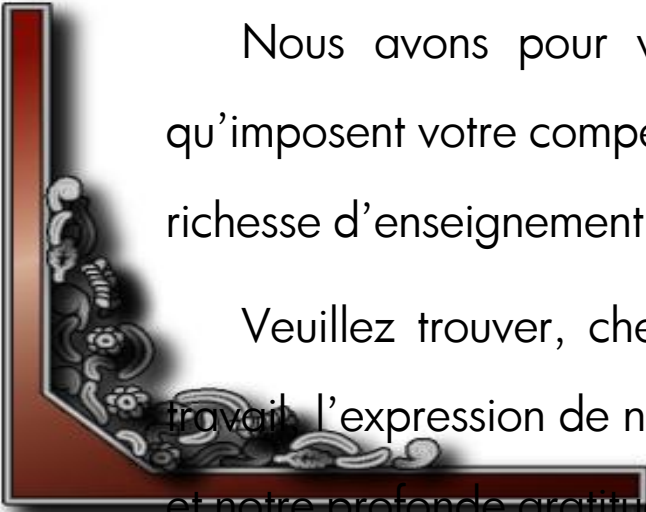


Remerciements



À notre maître et président de thèse
Monsieur Yahia Cherrah
Professeur de Pharmacologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail.

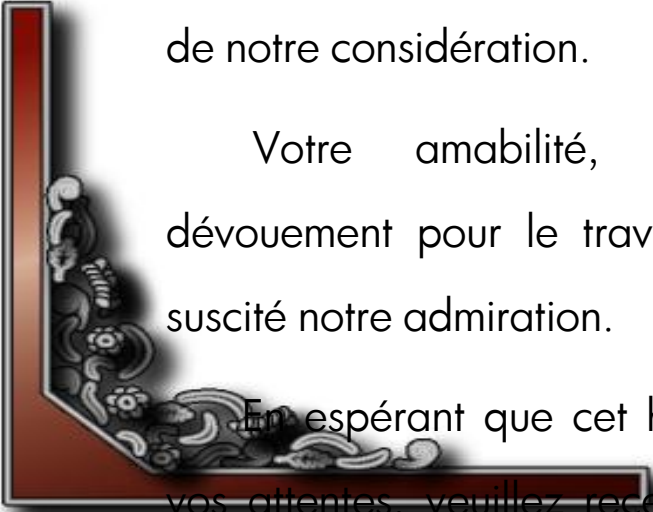


Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

À notre maître et rapporteur de thèse
Madame Sakina El Hamzaoui
Professeur agrégé de Microbiologie

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de nous diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de notre considération.



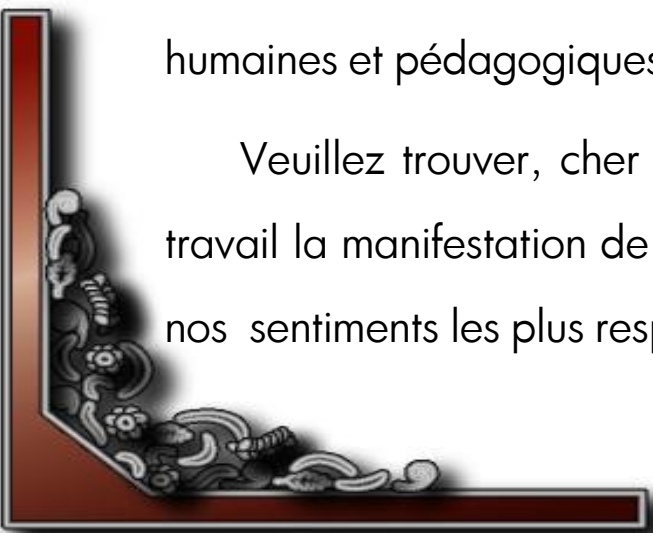
Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité notre admiration.

En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir cher maître l'expression

A notre maître et juge de thèse
Madame Saida Tellal
Professeur de Biochimie

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons admiré vos qualités scientifiques, humaines et pédagogiques.

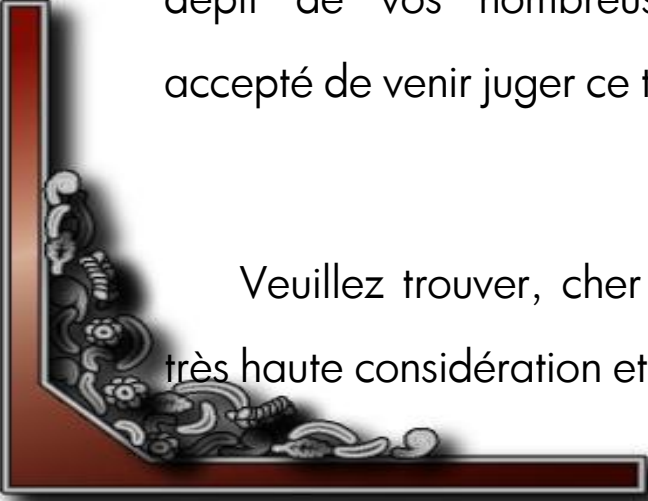


Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur Ismail Abderrahmani Ghorfi
Professeur agrégé de Pneumologie*

C'est un réel plaisir et un honneur pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse. En dépit de vos nombreuses occupations vous avez accepté de venir juger ce travail



Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

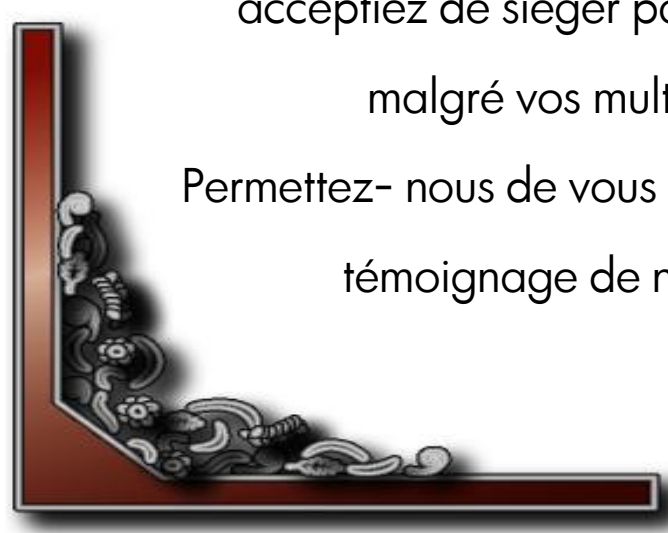


A

Monsieur Saad Ibnsouda Koraichi
Professeur de biotechnologie microbienne
A la Faculté des Sciences et Techniques de Fès

C'est un grand honneur pour nous que vous
acceptiez de siéger parmi nos honorables jurys
malgré vos multiples occupations.

Permettez- nous de vous présenter dans ce travail, le
témoignage de notre grand respect.



Sommaire :

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....1

PRINCIPAUX ALIMENTS SUSCEPTIBLES D'ETRE A L'ORIGINE DE L'EMERGENCE DE RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Chapitre I : Aliments d'origine animale.....3

A-Objectifs de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de

production4

1- Utilisation à titre thérapeutique curatif.....4

2- Utilisation en métaphylaxie.....4

3- Utilisation en antibio-prévention.....5

4- Utilisation en tant qu'additif dans l'alimentation animale.....5

a- Définition d'additif.....6

b- Mécanismes d'action.....7

B- Risques liés aux antibiotiques.....9

I- Risques liés aux résidus d'antibiotiques.....10

1- Définition de résidu.....10

2- Pharmacocinétique des résidus.....11

a-	Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs...	11
a-1	Absorption et distribution.....	11
a-2	Biotransformations.....	12
a-3	Elimination.....	13
<a-3-1>	Voies d'élimination.....	13
<a-3-2>	Modélisation de la phase d'élimination : exemple du passage dans le lait.....	14
<a-3-3>	Etudes de la phase d'élimination (Etudes de déplétion des résidus).....	14
b-	Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques.....	15
b-1	Facteurs liés au médicament.....	16
b-2	Facteurs liés au mode et à la voie d'administration.....	17
<b-2-1>	Administration intraveineuse.....	17
<b-2-2>	Administration intramusculaire et sous-cutanée....	17
<b-2-3>	Administration orale.....	18
<b-2-4>	Administration intramammaire.....	18
b-3	Facteurs liés à l'animal.....	18
<b-3-1>	Facteur lié à l'espèce de l'animal.....	18
<b-3-2>	Facteur lié à l'âge de l'animal.....	19
3-	Nature et propriétés des résidus.....	21
a-	Résidus extractibles.....	21
b-	Résidus non-extractibles.....	22
c-	Propriétés des résidus.....	22
c-1	Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais....	22

c-2	Notion de toxicodisponibilité.....	23
4-	Danger pour le consommateur dû à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale.....	24
a-	Méthode d'évaluation de la toxicité des résidus.....	25
a-1	Devenir des résidus chez l'homme.....	25
<a-1-1>	Phénomène de dilution.....	25
<a-1-2>	Phénomène d'absorption.....	26
<a-1-3>	Phénomène de fixation.....	26
<a-1-4>	Facteurs de variation de l'activité des résidus.....	26
a-2	Méthode d'évaluation de la dose sans effet d'un principe actif.....	27
a-3	Dose sans effet et étude de la toxicité des métabolites.....	29
a-4	Dose sans effet et « toxicité de relais ».....	30
b-	Risques liés à la modification de la flore digestive par les résidus d'antibiotiques.....	31
b-1	Flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation.....	32
b-2	Risques microbiologiques pour le consommateur.....	33
<b-2-1>	Développement d'une pathologie gastro-Intestinale.....	33
<b-2-2>	Déséquilibre de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée.....	34
<b-2-3>	Apparition de souches résistantes aux antibiotiques.....	34
<b-2-4>	Modification de l'équilibre de la flore digestive.....	35

c- Risque de développement de résistance bactérienne aux antibiotiques.....	35
c-1 Relation entre résidus d'antibiotiques et résistances bactériennes aux antibiotiques.....	35
c-2 Etude des effets des résidus d'antibiotiques sur la résistance bactérienne aux antibiotiques de la microflore intestinale....	38
<c-2-1> Etudes in vitro.....	39
<c-2-2> Etudes in vivo.....	41
- Etudes in vivo avec des volontaires humains..	41
- Etudes in vivo avec des souris gnotobiotiques.....	42
<c-2-3> Résultats des études	44
5- Paramètres de gestion des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale.....	45
a- Limite Maximale de Résidus (LMR).....	45
a-1 Définition de LMR.....	45
a-2 Principes généraux des LMR.....	45
b- Temps d'attente.....	46
b-1 Lien entre temps d'attente et LMR.....	46
b-2 Rappels historiques sur la notion du temps d'attente.....	46
b-3 Expressions du temps d'attente.....	46
6- Méthodes de recherche des résidus dans les denrées d'origine animale.....	49
a- Méthodes de dépistage.....	49
a-1 Principe des méthodes de dépistage.....	49

a-2 Description des méthodes de dépistage.....	50
<a-2-1> Méthodes microbiologiques.....	50
<a-2-2> Méthodes enzymatiques, immuno-enzymatiques et immunologiques.....	51
<a-2-3> Capteurs biologiques.....	52
<a-2-4> Chromatographie haute performance en couche mince.....	53
<a-2-5> Chromatographie liquide haute performance.....	53
b- Méthodes de confirmation.....	54
II- Risques liés aux bactéries résistantes.....	55
1- Risque de développement de bactéries résistantes chez les animaux d'élevage.....	56
2- Evaluation du risque dû au transfert de bactéries résistantes à l'homme.....	57
C- Moyens de lutte contre la résistance.....	57
D- Produits alternatifs aux antibiotiques utilisés en alimentations animale.....	61
1- Plantes aromatiques et odorantes.....	62
2- Argiles.....	63
3- Oligo-éléments.....	63
4- Enzymes.....	64
5- Exclusion compétitive.....	64
6- Prébiotiques.....	65
7- Acides organiques.....	66
a- Efficacité des acides organiques sur les germes pathogènes.....	69

b- Acidification en élevage : aspects pratiques.....	69
8- Probiotiques.....	69

Chapitre II : Aliments d'origine végétale.....71

Les marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les plantes génétiquement modifiées

1- Intérêt de l'utilisation des gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques en génie génétique.....	72
2- Types de gènes utilisés comme marqueurs.....	73
3- Problème lié à l'utilisation des gènes de résistance aux antibiotiques en biotechnologie.....	74
4- Conditions de transfert d'un gène d'une plante à une bactérie.....	75
5- Cadre juridique et décisions réglementaires aux Etats-Unis et dans l'Union européenne.....	76
6- Evaluation de la sécurité des cultures contenant des gènes de résistance aux antibiotiques.....	77
7- Retrait des gènes marqueurs.....	81
8- Alternatives aux marqueurs de résistance aux antibiotiques.....	83
9- Utilisation des gènes marqueurs et résistance bactérienne aux antibiotiques.....	84

Liste des figures :

Figure 1 : Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens.....36

Figure 2 : Manière dont les bactéries peuvent acquérir de la résistance aux antibiotiques.....37

Liste des abréviations:

ACNFP : Advisory Committee on Novel Foods and Processes.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

aph(3')-II : aminoglycoside phosphotransférase.

CMI : concentration minimale inhibitrice.

DES : Dose Sans Effet.

E. Coli : Escherichia Coli.

ELISA : Enzyme-Linked-ImmunoSorbent-Assay.

GMQ : Gain moyen quotidien de poids vif.

HPLC/CHLP : Chromatographie liquide haute performance.

HPLC-ESI : Chromatographie liquide haute performance avec ionisation électro-spray à pression atmosphérique .

HPLC-SM/ APCI : chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse.

IC : quantité de matière sèche consommée pour produire 1kg de poids vif de l'animal.

LMR/MRL : limite maximale des résidus.

nptII : néomycine phosphotransférase II.

OGM: Organisme génétiquement modifié.

OMS :Organisation Mondiale de la Santé.

RIA : Radio-Immuno-Assay.

SM : spectrométrie de masse.

A horizontal green scroll with a dark green border and rounded ends. The word "Introduction" is written in a red, monospaced font in the center of the scroll.

Introduction

Après plusieurs décennies d'une utilisation débridée des antibiotiques, nous entrons dans une période de risque et de pénurie, avec l'apparition de bactéries extrêmement résistantes aux antibiotiques, voire à tous les antibiotiques, alors que très peu de nouveaux produits sont attendus dans les dix prochaines années. Se dessine ainsi un problème aigu de santé publique, pour l'homme, et le règne animal dans un futur proche. Des échecs thérapeutiques lourds de conséquences cliniques surviennent d'ores et déjà vont se multiplier dans les prochaines années, pour des infections jusqu'à présent tout à fait bénignes, grâce aux antibiotiques(1).

Cette résistance ne dépend pas uniquement de la consommation individuelle des antibiotiques, mais de leur utilisation globale, tous secteurs confondus, tous pays confondus .C'est aussi un problème de sécurité alimentaire: l'usage abusif des antibiotiques en médecine vétérinaire (à but thérapeutique) ou comme facteurs de croissance dans les élevages (sous forme d'additifs alimentaires), en biotechnologie dans les organismes génétiquement modifiés, dans l'industrie agroalimentaire et dans plusieurs autres secteurs induit la transmission de résidus d'antibiotiques et de gènes bactériens de résistance aux humains via la chaîne alimentaire.

Ce travail s'attache à présenter ce que sont les principaux aliments susceptibles d'induire une résistance aux antibiotiques, ainsi qu'à établir le lien entre la consommation de ces aliments et l'émergence et la propagation de bactéries résistantes.

**PRINCIPAUX ALIMENTS SUSCEPTIBLES
D'ETRE A L'ORIGINE DE L'EMERGENCE DE
RESISTANCE BACTERIENNE AUX
ANTIBIOTIQUES**

Chapitre I :

Aliments d'origine animale

A- Objectifs 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 (2).

1- Utilisation à titre thérapeutique curatif :

Les antibiotiques peuvent être utilisés à titre thérapeutique curatif. L'objectif est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité (3). 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 (4) .

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 (5) .

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. L'antibio-prophylaxie est également utilisée lors d'opérations chirurgicales pour prévenir les infections bactériennes (par exemple, lors d'une césarienne) (4).

4- Utilisation en tant qu'additif dans l'alimentation animale :

Les antibiotiques administrés aux animaux d'élevage en tant qu'additifs alimentaires le sont à faibles doses. Si leurs effets bénéfiques sur la productivité sont clairement observés, leur mode d'action reste encore mal compris. Leur action se ferait par l'intermédiaire de la flore intestinale et ruminale . Ainsi, les relations symbiotiques de la microflore avec l'animal seraient modulées au profit de l'animal avec pour conséquence, une croissance accélérée grâce à une meilleure assimilation des aliments (prise de poids de l'ordre de 2 à 5%). Le bénéfice pour l'éleveur est net : une consommation moindre d'aliment pour une croissance supérieure (6) .

a-Définition d'additif :

On entend par additif de l'alimentation animale, tout ingrédient ajouté intentionnellement à l'alimentation animale, qui n'est pas normalement consommé sous forme d'aliments pour animaux, qu'il ait ou non une valeur nutritive, affectant les caractéristiques du produit d'alimentation animale ou des produits d'origine animale (6) .

On distingue notamment parmi les additifs de l'alimentation animale, les substances ou les préparations qui sont utilisées dans l'alimentation animale afin :

- d'influencer favorablement les caractéristiques des matières premières pour aliments des animaux ou des aliments composés pour animaux ou des produits animaux ; ou
- de satisfaire des besoins nutritionnels des animaux ou d'améliorer la production animale notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux ; ou
- d'apporter dans l'alimentation des éléments favorables pour atteindre des objectifs nutritionnels particuliers, ou de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques momentanés des animaux ; ou
- de prévenir ou de réduire les nuisances provoquées par les déjections animales ou d'améliorer l'environnement des animaux ; ou
- d'améliorer les qualités gustatives, organoleptiques, nutritionnelles, hygiéniques et sanitaires des produits préparés à partir des animaux (7) .

b-Mécanismes d'action :

Les mécanismes d'action des facteurs de croissance antibiotique ne sont pas encore élucidés complètement. Mais il est certain que leur cible est la flore intestinale.

Lorsque les animaux naissent, leur flore intestinale se développe. Des micro-organismes proviennent de la mère et de l'environnement.

Cette flore va se localiser dans les différentes portions du tube digestif en fonction de l'adéquation entre les besoins des espèces bactériennes et les conditions locales (par exemple, les conditions d'hygiène ou le stress). Elle comporte à la fois une flore endogène dominante et sous-dominante fortement impliquée dans les phénomènes digestifs et une flore d'opportunité composée de bactéries saprophytes pouvant être pathogènes.

Si cette flore se multiplie exagérément, cela peut provoquer des manifestations cliniques. Mais à l'inverse, si elle se développe en bas bruit, cela affecte les performances zootechniques des animaux.

Ainsi les antibiotiques exercent leur action sur la flore endogène et d'opportunité. Par ce biais, les facteurs de croissance permettent d'amoinrir les effets négatifs dus aux déséquilibres rencontrés lors de certaines périodes critiques de l'élevage ou dus à leurs conditions de vie « insalubres ». A faibles doses dans l'alimentation, ils permettent d'éviter ces

déséquilibres en agissant sur les flores perturbatrices, généralement cataboliques.

Par conséquent, les facteurs de croissance permettent une stimulation de l'anabolisme de l'animal. Les doses utilisées (de quelques mg à 50 mg/kg d'aliment) ne sont ni bactéricides ni bactériostatiques en regard de celles (quelques centaines de mg/kg) mises en œuvre dans les aliments médicamenteux, mais elles exercent un effet métabolique chez certaines espèces bactériennes qui se traduit par une modification des conditions de compétition au sein de ces flores complexes.

L'amélioration du rendement du système symbiotique au profit de l'animal résulte de :

- La réduction des micro-organismes sur les nutriments destinés à l'hôte,
- Une production moindre de substances toxiques (amines),
- Une meilleure absorption intestinale liée à la diminution de l'épaisseur de la paroi des villosités intestinales.

Les avantages observés au plan nutritionnel et environnemental sont :

- L'amélioration de l'indice de consommation (IC : quantité de matière sèche consommée pour produire 1kg de poids vif de l'animal) et de la vitesse de croissance (GMQ : gain moyen quotidien de poids vif) ;
- La réduction de l'excrétion de matières azotées, de phosphore et de méthane.

Sur le plan quantitatif, il y a des résultats variables en termes d'amélioration de l'IC et du GMQ, mais en moyenne ils sont tous nettement positifs. Sur le plan qualitatif, aucune étude n'a montré un effet négatif de l'utilisation des antibiotiques facteurs de croissance sur les caractéristiques nutritionnelles ou organoleptiques des produits animaux, et dans quelques cas des incidences positives limitées sur la teneur et la composition des graisses de réserve ont été notées.

L'évaluation des additifs repose sur des critères de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Les antibiotiques répondent à ces différents critères. En effet, il est primordial qu'ils ne provoquent ni d'allergies, ni de toxicités. Par ailleurs, ils doivent apporter un avantage, tel qu'augmenter le rendement de production ou la qualité d'un produit (6).

B- Risques liés aux antibiotiques :

Les élevages intensifs sont de gros consommateurs d'antibiotiques. Cette utilisation peut conduire à la sélection de germes résistants, ce qui est un phénomène naturel et inévitable. Dès 1977, les dangers potentiels pour la santé (sélection chez les animaux de bactéries résistantes qui passeraient chez l'homme, notamment par la chaîne alimentaire) associés à l'augmentation des résistances dans les élevages intensifs, sont dénoncés par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé. L'utilisation trop systématique d'antibiotiques en prévention (prophylaxie) dans les élevages a été remise en cause.

Ainsi, depuis le début des années 70, onze antibiotiques ont été retirés de la liste des additifs autorisés.

L'utilisation excessive des antibiotiques en élevage présente des risques pour la santé humaine et animale :

La conséquence immédiate de la résistance aux antibiotiques en élevage est l'échec thérapeutique.

Pour la santé humaine, les risques peuvent être de deux ordres : risques posés par les résidus d'antibiotiques dans la viande de consommation et risques dus à la contamination de l'homme par des bactéries zoonotiques résistantes à des antibiotiques utilisés chez l'homme.

I-Risques liés aux résidus d'antibiotiques :

1-Définition de résidu :

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 (4).

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 (4).

2-Pharmacocinétique des résidus:

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.

a- Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs :

a-1 Absorption et distribution :

L'absorption correspond à la phase de dissolution du médicament et à l'apparition du ou des principes actifs dans le sang. Puis le principe actif est transporté dans le sang par la circulation sanguine et diffuse dans les organes et les tissus : c'est la phase de distribution. En règle générale, on observe deux fractions du principe actif dans le sang, une fraction libre et une fraction liée aux protéines plasmatiques. La fraction qui diffuse dans les organes et les tissus correspond à la fraction libre et on observe alors une fixation tissulaire. Les principes actifs dont la fixation tissulaire est la plus importante laisseront en général le plus de résidus (4).

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

antibiotiques dont la molécule est un acide faible (pénicillines, sulfamides, céphalosporines), ont une affinité plus grande pour les protéines plasmatiques que pour les protéines tissulaires. Ils ont un volume de distribution assez limité et ne s'accumulent pas dans les cellules. Les bases faibles dont la forme non-ionisée est liposoluble (macrolides), les alcools (chloramphénicol) et les substances amphotères (tétracyclines), ont un volume de distribution plus important (4).

a-2 Biotransformations :

Au sein des tissus, a lieu des biotransformations ou métabolisme qui sont un ensemble de réactions chimiques, en général catalysées par des enzymes, ayant pour effet de modifier la structure des principes actifs. On observe par exemple des oxydations, des hydroxylations, des réductions ou des hydrolyses (4).

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.

a-3 Elimination :

<a-3-1> Voies d'élimination :

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

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

La ou les voies d'élimination d'un principe actif antibiotique dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques (4). Ainsi, tous les antibiotiques ne laissent pas des résidus dans le lait ou les œufs.

<a-3-2> Modélisation de la phase d'élimination : exemple du passage dans le lait

Les mécanismes de passage du sang vers le lait correspondent à la traversée de l'épithélium de la glande mammaire qui se comporte comme une membrane lipoprotéique séparant le sang (pH 7,4) du lait (pH 6,6). Après administration parentérale, les substances à caractère base faible diffusent plus facilement dans le lait que les substances acides faibles, qui ont tendance à se localiser dans le plasma. La taille moléculaire intervient également et les composés de poids moléculaire inférieur à 800-1000 Dalton diffusent mieux que les autres (8).

Ainsi, les substances qui passent dans le lait en proportion importante sont celles qui ont une fixation tissulaire prépondérante et un caractère de base faible : tétracycline, macrolides. Les substances lipophiles diffusent également bien dans le lait et restent fixées sur les lipides du lait (9).

<a-3-3> Etudes de la phase d'élimination (Etudes de déplétion des résidus) :

L'élimination des principes actifs et de leurs résidus est un phénomène très étudié dans des études appelées « études de déplétion » car ces études

permettent de connaître, après l'administration d'un médicament, la concentration en principes actifs et en résidus dans les différents tissus en fonction du temps.

Les études de déplétion peuvent se faire en mesurant la concentration en principe actif et en résidus dans différents tissus (muscle, foie, rein, graisse), dans différents liquides (plasma, urine) ou dans différentes sécrétions (lait, œufs). Ces mesures sont réalisées à intervalle de temps réguliers après une ou plusieurs administrations d'un médicament.

Pour ce qui concerne les études de déplétion de résidus dans le lait, il est important de noter que pour toutes les espèces productrices de lait, les mesures de concentration en résidus sont établies individuellement, animal par animal, après mélange des laits de chaque quartier d'un seul animal, et non à l'échelle du tank (10).

Un lien peut être établi entre les concentrations mesurées dans certains tissus et certains liquides, sécrétions ou productions. Par exemple, une étude a montré une corrélation de 1 pour 100 entre la concentration mesurée dans l'urine et celle mesurée dans le rein après une administration intramusculaire de gentamicine à des bovins (11).

b-Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques :

Il existe trois principaux types de facteurs pouvant modifier les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament antibiotique (12) :

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

b-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.
- 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 (13):

- 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.

b-2 Facteurs liés au mode et à la voie d'administration :

<b-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 (14).

<b-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).

<b-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.

<b-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 (voir paragraphe suivant : facteurs liés à l'animal).

b-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.

<b-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) (12).

<b-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.

<b-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 (15).

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 (13).

Dans la glande mammaire, ce processus pathologique se traduit par différentes lésions et modifications des tissus :

- Une altération et une destruction des cellules de l'épithélium sécrétoire. Ces lésions sont dues à l'action des bactéries pathogènes et au passage de nombreux leucocytes dans le lait à travers cet épithélium. La barrière sécrétoire que constitue cet épithélium entre le sang et le lait, est rompue.

- Une augmentation de la perméabilité vasculaire et tissulaire associée à tous les états inflammatoires.

Les conséquences de ces lésions sur le fonctionnement de la glande mammaire peuvent schématiquement se résumer en une diminution des capacités de synthèse de la glande mammaire et un passage accru dans le lait d'éléments provenant du sang.

Après une injection parentérale, pour certains antibiotiques comme la pénicilline procaine, les résidus persistent plus longtemps dans le lait des vaches atteintes de mammites (16) .

Après administration intramammaire dans le trayon du quartier infecté, il peut y avoir passage partiel de l'antibiotique dans les quartiers non traités selon deux mécanismes de passage (17) :

- Par diffusion transeptale locale ou par les anastomoses vasculaires. Les antibiotiques les plus liposolubles et les moins liés aux protéines, sont les plus aptes à cette diffusion passive locale.
- Par passage des antibiotiques dans la circulation sanguine générale et diffusion dans les quartiers non traités. Ce phénomène dépend des capacités de transfert de l'alvéole vers la circulation générale et de la circulation générale vers la mamelle. L'importance du passage des antibiotiques dans le lait des quartiers non traités, dépend des propriétés physico-chimiques de l'antibiotique employé. Les substances neutres se répartissent de façon égale dans le sang et dans le lait, les substances acides ont un transfert faible

alors que les bases se retrouvent en concentration supérieure dans le lait par rapport à leur concentration dans le sang (13).

3-Nature et propriétés 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.

a-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 (18).

b-Résidus non-extractibles :

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

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 (18).

c-Propriétés des résidus :

c-1 Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais:

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

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

La biodisponibilité des résidus peut être évaluée par la biodisponibilité globale des résidus totaux. Il s'agit alors d'une « biodisponibilité de relais » qui nécessite un animal relais. Des expérimentations ont montré que la biodisponibilité secondaire d'une substance est inférieure à sa biodisponibilité primaire. Le facteur limitant correspond à la fraction liée des résidus. L'étude de la biodisponibilité de relais permet d'apprécier le risque encouru par le consommateur et permet d'aborder les notions de « toxicodisponibilité » et de « toxicité de relais » (18).

c-2 Notion de toxicodisponibilité :

Les métabolites reconnus toxiques sont en général extractibles et donc relativement biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc toujours à craindre (18).

Les résidus liés sont généralement peu biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est faible (19). D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immune de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique.

4-Danger pour le consommateur du à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale :

Les risques pour le consommateur et la Santé Publique liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires sont(20-22):

- risque de toxicité directe,
- risque allergique,
- risque cancérigène,
- risque de pathologie liée à la modification de la flore digestive,
- risque d'apparition, de sélection et de dissémination de résistances bactériennes aux antibiotiques au sein des populations humaines et animales (23).

La présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires, et notamment le lait, pose également un problème à l'Industrie agroalimentaire pour la fabrication de produits fermentés. Les résidus d'antibiotiques sont alors appelés « inhibiteurs ». Ainsi, la notion d'inhibiteur correspond à un problème technologique et la notion de résidu correspond à un problème de santé publique (24).

a-Méthodes d'évaluation de la toxicité des résidus :

Il y a deux méthodes d'évaluation de la toxicité des résidus :

- l'étude toxicologique des différents métabolites d'un médicament (dont le médicament lui-même),
- l'étude de la « toxicité de relais » (25).

Afin d'étudier la toxicité des résidus, il convient d'étudier leur devenir une fois ingérés par le consommateur de denrées alimentaires en contenant.

a-1 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.

<a-1-1> 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 (13).

<a-1-2> 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 (13).

<a-1-3> 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.

<a-1-4> 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 (13):

- Un facteur de dégradation de la molécule du résidu, par exemple par des enzymes produites par des bactéries intestinales.

- Le facteur de l'anaérobiose : pour la plupart des antibiotiques, l'activité antibactérienne est nettement plus faible en anaérobiose qu'en aérobiose.
- Le pH qui modifie l'activité des antibiotiques. Certains antibiotiques sont détruits au niveau de l'estomac à cause du pH acide, comme la pénicilline G. Les β -lactamines, les tétracyclines et le triméthoprim ont une meilleure activité antibiotique à un pH légèrement acide, les aminosides sont au contraire plus actifs à pH alcalin.

a-2 Méthode d'évaluation de la dose sans effet d'un principe actif :

Afin de quantifier la toxicité des résidus, on utilise la notion de Dose Sans Effet (DSE). La DSE d'un principe actif est la dose expérimentale maximale, qui administrée régulièrement per os pendant un temps suffisamment long n'entraîne aucune manifestation toxique chez l'espèce la plus sensible selon des critères cliniques, biochimiques et anatomopathologiques.

La DSE d'un médicament est déterminée au terme d'investigations expérimentales conduites avec son principe actif à la fois chez les espèces de laboratoire (rat, souris, lapin, chien, ...) et les espèces de destination (volailles, lapins, ruminants, ...), selon des protocoles :

- de toxicité aiguë,

- de toxicité à moyen ou long terme, le principe actif est alors administré pendant une durée pouvant aller de 3 mois à 2 ans,
- de toxicité embryofœtale,
- de carcinogénicité.

Les deux derniers essais ne sont conduits que sur les principes actifs suspectés d'avoir des propriétés tératogènes ou carcinogènes.

La DSE d'un médicament peut être différente de la DSE de ses résidus ou de ses métabolites. La DSE du médicament sert alors de point de départ dans l'établissement de la DSE de ses résidus. En effet, il convient de prendre en compte le fait que les résidus correspondent pour partie au principe actif inchangé et pour une autre partie à l'ensemble de ses métabolites issus des biotransformations. On définit alors une DSE des résidus totaux (18).

Afin de déterminer la DSE des résidus totaux, deux méthodes sont utilisables :

- l'étude de la toxicité des résidus par des études classiques de toxicité des différents métabolites,
- l'étude de la toxicité des résidus par des études de « toxicité de relais ».

La DSE des résidus totaux est en général inférieure à la DSE du médicament dans un rapport de 1/10 à 1/50 (18).

a-3 Dose sans effet et étude de la toxicité des métabolites :

Dans ce cas, la DSE des résidus totaux dérive de celle du principe actif en tenant compte (18) :

- de la proportion, variable avec en fonction du temps, du principe actif inchangé dans les denrées par rapport à ses métabolites,
- de la connaissance du métabolisme du médicament en recherchant ses métabolites dans les urines et les tissus,
- d'études toxicologiques conduites sur certains métabolites resynthétisés à cet effet.

Pour cela, il faut que les métabolites soient peu nombreux et qu'on puisse les identifier et les synthétiser.

Les principales difficultés dans cette méthode d'évaluation de la DSE des résidus totaux sont :

- La difficulté à identifier tous les métabolites pouvant se former, souvent en très grand nombre, à partir d'un même principe actif.
- La difficulté à évaluer la toxicité de chaque métabolite. En effet, un métabolite formé dans une proportion mineure pourrait avoir un impact toxicologique important.
- La possibilité de formation de liaison covalente entre des protéines et des métabolites, avec la difficulté d'évaluer la toxicité de ces complexes.

Ainsi, cette approche classique consistant à soumettre aux diverses épreuves de toxicité (aiguë, court terme, chronique et long terme) le principe actif et ses principaux métabolites, constitue dans la plupart des cas une méthode longue et coûteuse et comportant de nombreuses incertitudes sur l'interprétation des résultats et sur leur extrapolation à l'homme (18).

L'évaluation de la toxicité des métabolites ne fournissant pas toujours une véritable « DSE des résidus totaux » notamment lorsque les résidus liés s'avèrent être toxiques, c'est l'aliment lui-même qu'il convient d'évaluer.

a-4 Dose sans effet et « toxicité de relais » :

Cette méthodologie considère l'animal de rente traité comme un relais au cours duquel le principe actif antibiotique initial peut subir de multiples transformations. Un deuxième animal est utilisé pour jouer le rôle de consommateur : il ingère les denrées provenant de l'animal relais (18).

Ce type de protocole reproduit ainsi les circonstances naturelles de consommation des résidus. Mais il présente également des inconvénients :

- Il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus chez l'animal de laboratoire à l'homme. Sur le plan méthodologique, comme il faut appliquer un coefficient de sécurité, en général de 100, il est évident qu'il y a pour la grande majorité des aliments impossibilité d'administrer aux animaux de laboratoire une dose journalière par unité de poids corporel 100 fois supérieure à la dose moyenne consommée par l'homme (18).

- On peut pallier en partie cet inconvénient en élevant la concentration médicamenteuse administrée à l'animal relais. Mais on ne peut augmenter indéfiniment la part de l'aliment contenant les résidus dans la ration de l'animal consommateur, dans le but de lui donner une dose élevée de résidus, sinon on s'expose au risque d'apparition de troubles pathologiques d'origine nutritionnelle. Il est alors difficile de repérer les éventuels symptômes imputables aux résidus (18).

L'étude de la toxicité de relais présente donc des difficultés sur le plan théorique et pratique. De plus, elle est assez lourde à mettre en œuvre.

Ainsi, l'évaluation de la toxicité des résidus totaux et l'établissement d'une DSE peut se faire à l'aide de deux méthodes, soit par l'étude directe de la toxicité des principaux résidus soit par l'étude de la toxicité de relais des résidus totaux. La DSE établie sert ensuite de base à l'établissement des LMR.

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 (26). 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.

b-1 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 » (27) ou « diminution de la résistance à la colonisation » (28, 29). 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 (26).

Des souris axéniques (dont le système digestif n'abrite aucun micro-organisme décelable) inoculées avec une microflore humaine, sont traitées avec un antibiotique (la tétracycline) à différentes doses via l'eau de boisson. Afin d'évaluer l'effet de barrière et la résistance à la colonisation de la microflore vis à vis de souches de Salmonelles exogènes, les souris reçoivent une dose de Salmonelles exogènes. L'étude a montré que la résistance à la colonisation de la microflore des souris est détériorée lorsque celles-ci sont traitées avec 12,5 mg/kg/jour de tétracycline, une dose correspondant à environ la moitié des doses utilisées en thérapeutique (30).

Une étude avec un protocole similaire utilise la ciprofloxacine à différentes doses via l'eau de boisson. Les souris reçoivent ensuite une dose de *Salmonelles* exogènes. L'étude a montré que les *Salmonelles* persistent dans les fèces des souris dès que celles-ci sont traitées avec 0,125 mg/kg/jour de ciprofloxacine, ce qui indique que la microflore de barrière a été altérée par le traitement antibiotique (30).

b-2 Risques microbiologiques pour le consommateur :

L'affaiblissement des barrières microbiologiques peut avoir plusieurs conséquences néfastes pour la Santé Publique ou pour l'individu (31).

<b-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.*) (32). Par exemple, la clindamycine à dose thérapeutique favorise l'apparition de colite pseudo-membraneuse 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 (26).

<b-2-2> Déséquilibre 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 (33). 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.

<b-2-3> Apparition de souches résistantes aux antibiotiques :

Une bactérie résistante aux antibiotiques peut être sélectionnée par un résidu d'antibiotique, soit directement par l'élimination de la bactérie sensible correspondante, soit indirectement par l'affaiblissement des barrières. Les bactéries non pathogènes résistantes aux antibiotiques ne sont pas dangereuses. Cependant, la gravité des infections opportunistes est très augmentée par les résistances. De plus, ces résistances peuvent être transmises à des bactéries pathogènes si leur support génétique est mobilisable (plasmide, transposon) (26).

<b-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 (26). 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 (34).

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. 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 (35).

c- Risque de développement de résistances bactériennes aux antibiotiques :

c-1 Relation entre résidus d'antibiotiques et 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 (36) 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 (33). En général, il y a une relation étroite entre la quantité d'antibiotiques utilisée et le degré de développement des résistances (37).

L'acquisition de cette résistance bactérienne peut être due à plusieurs mécanismes (33):

- 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 comme le montre la figure 1 (38).

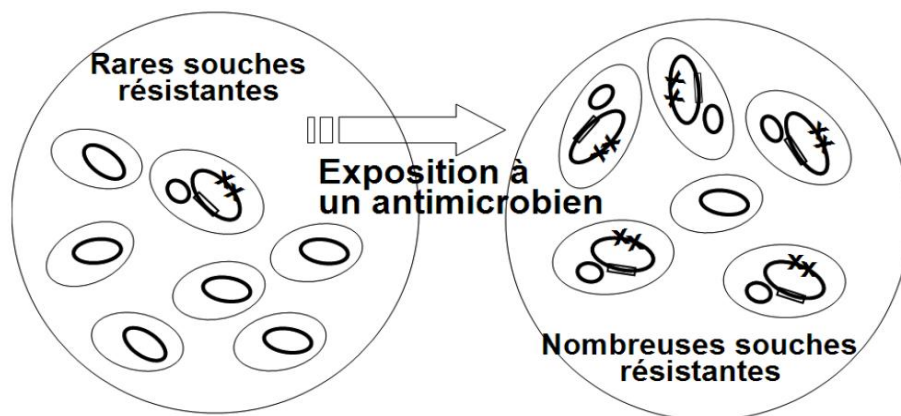
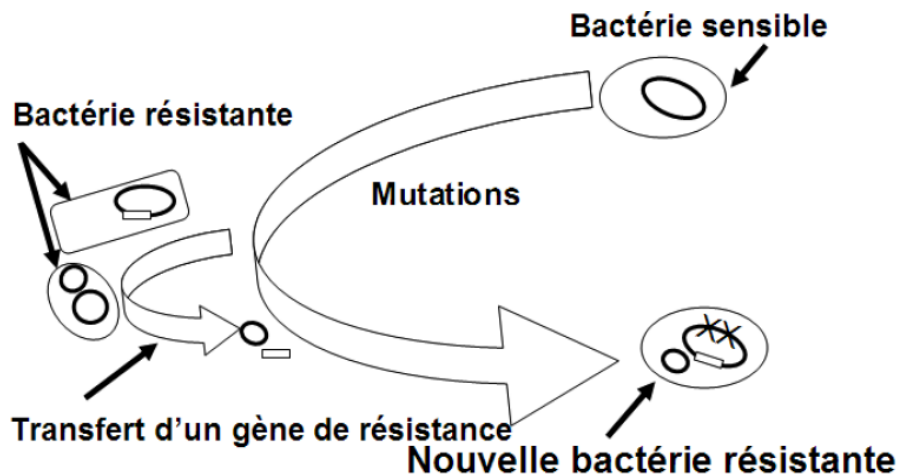


Figure 1 : Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens (38)

- Le transfert de plasmides entre des bactéries résistantes et sensibles (39) comme le montre la figure 2 (40) .



La figure 2: manière dont les bactéries peuvent acquérir de la résistance aux antibiotiques (Les XX de la nouvelle bactérie signifient qu'elle a acquis de la résistance).

Ce transfert de plasmides peut se faire entre des bactéries d'espèces différentes (41) ce qui autorise alors des échanges entre les bactéries d'origine alimentaire et les bactéries du tube digestif de l'homme (42).

En ce qui concerne les résidus d'antibiotiques, éventuellement présents dans les denrées alimentaires d'origine animale, ces doses très faibles d'antibiotique et de métabolite d'antibiotique pourraient encore avoir une action sur les bactéries présentes dans le tube digestif du consommateur.

Ceci pourrait représenter un risque pour la Santé Publique en favorisant le développement et la dissémination de résistances bactériennes chez l'homme (43).

Pour de nombreux auteurs, les résidus d'antibiotiques entraînent une sélection des souches bactériennes résistantes dans le tractus gastro-intestinal des consommateurs (31) mais jamais une induction de la résistance, sauf rares exceptions comme pour l'érythromycine (25). 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.

c-2 Etude des effets des résidus d'antibiotiques sur la résistance bactérienne aux antibiotiques de la microflore intestinale :

Deux types de méthodes ont été développés afin d'étudier les effets des résidus d'antibiotiques sur la microflore intestinale des consommateurs :

- La méthode in vitro,
- La méthode in vivo.

L'étude des effets des résidus d'antibiotiques sur la microflore intestinale des consommateurs, doit permettre d'établir des doses journalières acceptables du point de vue microbiologique, c'est-à-dire sans conséquences néfastes tant pour l'équilibre de la microflore que pour le niveau de résistance aux antibiotiques des différentes souches bactériennes (31) mais

jamais une induction de la résistance, sauf rares exceptions comme pour l'érythromycine (25).

<c-2-1> Etudes in vitro :

La méthode in vitro correspond à un modèle chimiostatique qui permet de recréer des conditions expérimentales reproductibles (pH, potentiel redox, température, air, mélange et nombre de souches bactériennes). Comme la phase de croissance logarithmique correspond au maximum de sélection, celle-ci est prolongée artificiellement en remplaçant continuellement le milieu de culture. Il est ainsi possible de maintenir les souches à un taux de multiplication maximum pendant 6 à 8 heures.

Un essai a testé la tétracycline sur trois souches d'*Escherichia coli* K12, dont une porteuse du plasmide R (44). La concentration minimale inhibitrice (CMI) des trois souches pour la tétracycline est de 2,5 µg/ml. Sans tétracycline dans le milieu de culture, la souche sans plasmide est dominante. Dès 0,1 µg/ml, la répartition des différentes souches change. A 0,25 µg/ml, la souche porteuse du plasmide R est sélectionnée et croît plus rapidement que les deux autres souches sensibles. Ainsi, une concentration égale ou supérieure à 10 % de la CMI est suffisante pour sélectionner des clones résistants avec plasmide R, au sein d'une population mixte (44).

L'avantage des modèles in vitro est leur reproductibilité. Les essais sont conduits pendant la phase de croissance logarithmique, pendant laquelle les bactéries se développent rapidement. Les éventuels effets de

sélection sont alors observés de façon plus nette et plus précise. Néanmoins, ces conditions idéales in vitro sont totalement différentes de celles rencontrées in vivo par les bactéries :

- In vivo, les molécules d'antibiotiques ou résidus d'antibiotiques peuvent être absorbées, diluées par les sécrétions endogènes ou inactivées par dégradation enzymatique. De ce fait, la concentration à prendre en compte n'est pas la concentration présente dans un aliment mais celle que l'on retrouve sur le site de multiplication de la bactérie. La concentration d'antibiotique dans l'intestin suite à une administration orale à des doses subthérapeutiques doit alors être déterminée.
- Les antibiotiques peuvent altérer la flore dominante qui est composée principalement par des bactéries anaérobies, intolérantes à l'oxygène. Les effets réels sur la population intestinale d'*Escherichia coli*, représentant en fait moins de 10 % de la flore, peuvent être différents des effets observés sur une souche pure d'*E. Coli*.
- Les facteurs écologiques qui gouvernent les interactions d'*E. coli* in vivo sont différents des facteurs contrôlables in vitro : l'anaérobiose stricte, le flux intestinal très lent, la concentration en substrat, le nombre de sites d'adhérence et les réactions immunologiques de l'hôte. Le développement in vivo est donc beaucoup plus lent qu'in vitro, où les bactéries sont artificiellement maintenues en phase de croissance exponentielle.

<c-2-2> Etudes in vivo :

Les études in vivo peuvent se faire sur des volontaires humains ou avec des souris gnotobiotiques.

- Etudes in vivo avec des volontaires humains :

Une étude sur des volontaires humains a montré qu'une dose de 2 mg/j per os d'oxytétracycline est sans effet sur l'écosystème intestinal (45). Ces quantités sont plus élevées que les concentrations d'oxytétracycline capables de modifier in vitro l'équilibre des populations entre *E. coli* avec et sans plasmide R. Elles sont également plus élevées que les quantités de résidus d'antibiotiques retrouvées dans les denrées alimentaires. De plus, 97 % des individus sont porteurs occasionnels ou permanents d'*Enterobacteriaceae* résistants à l'oxytétracycline (45). Dans de telles conditions, le rôle possible des résidus d'oxytétracycline sur la sélection de bactéries résistantes devient mineur, surtout quand on le compare avec la sélection d'*Enterobacteriaceae* résistantes chez les animaux ou les hommes traités avec des doses thérapeutiques d'oxytétracycline.

Les études sur les volontaires sains posent différents problèmes :

- Il est impossible de tester des antibiotiques sur l'homme s'ils ne sont autorisés que pour l'usage vétérinaire.
- Une grande partie de la population porte des entérobactéries résistantes et il est difficile de réunir un groupe de volontaires présentant un faible taux d'*E. Coli* résistante.

- **Etudes in vivo avec des souris gnotobiotiques :**

Les souris gnotobiotiques sont des souris élevées en isolateur et dont on connaît toujours précisément la flore digestive. On distingue les souris axéniques, dont le système digestif n'abrite aucun micro-organisme décelable et les souris endoxéniques qui abritent des micro-organismes connus. On utilise deux modèles : le modèle dixénique et le modèle hétéroxénique.

Le modèle dixénique :

Deux souches isogéniques d'E. coli, dont l'une porte un plasmide résistance à un ou plusieurs, sont inoculées à des souris axéniques. Le nombre total d'E. coli est dénombré chaque jour dans les fèces des animaux. Quand un équilibre est instauré, on supplémente leur eau de boisson avec de faibles concentrations d'antibiotiques. La proportion de bactéries portant le plasmide de résistance est comparée à un groupe témoin maintenu en isolateur portant la même souche mais buvant de l'eau pure (46).

La variation de la cinétique de croissance dans la population de bactéries résistantes, permet de déterminer la dose sélective de différents antibiotiques (tétracycline, ampicilline, streptomycine, gentamicine). Cette dose sélective se situe entre 2 $\mu\text{g/ml}$ et 16 $\mu\text{g/ml}$ d'eau de boisson, en fonction du plasmide et de l'antibiotique étudié (46). Ces concentrations sont très supérieures à la CMI de la souche sensible utilisée (0,5 $\mu\text{g/ml}$). Ce modèle est simple et reproductible mais il est loin des conditions réelles qui règnent à l'intérieur du tube digestif de l'homme.

Le modèle hétéroxénique :

La flore complète d'un homme est inoculée à des souris axéniques. Différents antibiotiques (ampicilline, streptomycine, chlortétracycline) sont testés à des doses de 0, 0,5 et 8 $\mu\text{g/ml}$. La dose de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ suffit à favoriser la croissance des bactéries porteuses de plasmides de résistance dans l'intestin des souris (46).

Une autre étude évalue les effets de la tétracycline à des doses thérapeutiques et résiduelles. La tétracycline est administrée aux souris via l'eau de boisson de manière à ce qu'elles reçoivent des doses de 0, 0,125, 1,25 et 12,5 mg/kg/jour. La sélection de plusieurs souches de bactéries résistantes à la tétracycline (bactéries Gram positif anaérobies, *Bacteroides fragilis*, entérobactéries, entérococcies) intervient chez les souris dès le traitement à la dose de 0,125 mg/kg/jour (30). Une étude avec un protocole similaire évalue les effets de la ciprofloxacin à des doses thérapeutiques et résiduelles. La ciprofloxacin est administrée aux souris via l'eau de boisson de manière à ce qu'elles reçoivent des doses de 0, 0,125, 1,25 et 12,5 mg/kg/jour. La sélection de souches de *Bacteroides fragilis* résistantes intervient chez les souris ayant reçu une dose de 12,5 mg/kg/jour (34). Les modèles (dixénique ou hétéroxénique) utilisant les souris gnotobiotiques ont trois avantages majeurs :

- Le système employé est isolé de l'environnement bactérien extérieur et il n'y a aucune différence entre les souches témoins et expérimentales.

- Il s'agit d'un système vivant, ce qui permet d'obtenir des conditions physiologiques et écologiques proches de celles que l'on rencontre sur le terrain. Néanmoins, du fait de métabolismes différents, on ne peut pas non plus directement extrapoler les résultats à l'homme.
- Ce modèle doit être employé quand l'antibiotique ne peut pas être directement administré à l'homme.

<c-2-3> Résultats des études:

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.

Certains scientifiques considèrent comme improbable l'apparition d'antibio-résistance au sein de la microflore intestinale du consommateur induite directement par les faibles taux résiduels d'antibiotiques apportés occasionnellement par les aliments (19).

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 (33).

5-Paramètres de gestion des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale :

Au début des années 1980, les progrès techniques ont permis un bon spectaculaire dans les méthodes de détection avec notamment le développement de la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP ou en anglais HPLC). Deux notions très importantes sont alors apparues : la notion de Dose Sans Effet (DSE) qui a été abordée précédemment, et la notion de Limite Maximale de Résidus (LMR ou en anglais MRL).

a- Limite Maximale de Résidus (LMR) :

a-1 Définition de LMR :

La LMR correspond à la concentration maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire, sans risque sanitaire pour le consommateur et qui ne doit pas être dépassée dans ou sur les denrées alimentaires (47).

a-2 Principes 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 (48) .

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 (49).

Dans le cas particulier du lait, une substance doit obtenir une LMR lait pour chaque espèce de destination, pour que son utilisation soit autorisée chez les femelles en cours de production laitière dans ces espèces de destination (50, 51). Si une substance n'a pas de LMR lait dans une espèce, le médicament vétérinaire la contenant ne peut pas être utilisé chez une femelle de cette espèce en lactation (47).

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.

b-Temps d'attente :

b-1 Lien entre temps d'attente et LMR :

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 (52) .

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 appelé temps d'attente, 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 » (47). 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 (lait, œufs, miel) ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine. Le respect du temps d'attente garantit, pour le consommateur, que la quasi totalité des denrées alimentaires issues des animaux traités auront des concentrations en résidus proches ou inférieures à la LMR (53, 54).

b-2 Historique de la notion du temps d'attente :

Historiquement, les scientifiques ont d'abord considéré qu'il n'était pratiquement pas possible d'établir des LMR, notamment pour les antibiotiques, et certains préconisaient d'utiliser la CMI comme limite de tolérance (55). Pour les médicaments vétérinaires contenant un ou plusieurs principes actifs antibiotiques, un temps d'attente était établi de manière à ce

qu'aucun résidu ne soit décelable par la méthode de dosage la plus sensible dans la viande, les abats, le lait et les œufs (25). Ce n'est qu'au début des années 1980 que le calcul du temps d'attente fut lié aux études de déplétion des résidus dans les tissus animaux et plus tard aux LMR (56) .

b-3 Expressions du temps d'attente :

En ce qui concerne la viande et les abats, le temps d'attente est exprimé en nombre de jours.

En ce qui concerne le lait, le temps d'attente était initialement exprimé sous forme d'un nombre de traites à éliminer avant de pouvoir commercialiser le lait. Un temps d'attente nul correspondait à une substance pour laquelle les concentrations pouvaient dépasser la LMR en cours de traitement, mais étaient inférieures à la LMR à la première traite, soit 12 heures après l'arrêt du traitement (47).

Actuellement, afin de tenir compte des différents types de traite rencontrés, le temps d'attente lait est exprimé en multiple de 12 heures, considérant que ce temps correspond à l'intervalle moyen entre deux traites. Par conséquent, le temps d'attente est exprimé en heures ou en jours éventuellement. Dans le cas particulier de l'utilisation des produits intramammaires pendant la période de tarissement, le décompte du temps d'attente dans le lait commence à la date du vêlage (47, 57).

6-Méthodes de recherche des résidus dans les denrées

alimentaires d'origine animale :

Les méthodes mises en œuvre pour rechercher les résidus sont divisées en deux groupes : les méthodes de dépistage et les méthodes de confirmation.

a- Méthodes de dépistage :

a-1 Principe des méthodes de dépistage :

Les méthodes de dépistage sont des méthodes qualitatives qui ont pour but de discerner les échantillons positifs des échantillons négatifs. Ces contrôles sont basés sur l'analyse d'un grand nombre d'échantillons. Les échantillons conformes sont acceptés tandis que ceux suspectés d'être non-conformes doivent être confirmés à l'aide de méthodes de confirmation.

Les principales exigences des méthodes de dépistage sont (20) :

- La méthode employée doit être capable de détecter le résidu en-dessous de sa LMR dans le cas où ce résidu en a une et éviter ou réduire au minimum le nombre de résultats faux-négatifs car ces échantillons seront alors considérés conformes et ne seront pas plus analysés. Elle doit être validée et avoir une capacité de détection avec une probabilité d'erreur inférieure à 5 %.
- Les méthodes de dépistages ne devraient pas non plus donner un nombre excessif de faux-positifs, qui seront plus tard confirmés comme conformes car cela entraîne un surcoût en temps et en matériel.

a-2 Description des méthodes de dépistage :

Deux types de tests sont utilisés pour rechercher les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale en France :

- Des tests microbiologiques qui utilisent le principe de la croissance bactérienne ; ce sont des méthodes bactériennes encore appelées méthodes d'inhibition,
- Des tests qui utilisent des méthodes physico-chimiques, tel que la chromatographie en couche mince, la chromatographie en phase liquide ou la chromatographie en phase gazeuse, des techniques enzymatiques ou des techniques immunologiques (58).

<a-2-1> Méthodes microbiologiques :

Les méthodes microbiologiques sont très largement utilisées en routine, et particulièrement sous la forme de la méthode des quatre boîtes (59-61).

Cette méthode repose sur la mise en évidence d'une zone d'inhibition autour de l'échantillon. Cette technique permet de mettre en évidence des échantillons positifs sans toutefois pouvoir discerner le principe actif antibiotique présent ni connaître la concentration dans l'échantillon et donc de savoir si celle-ci est supérieure ou inférieure à la LMR (60, 61).

<a-2-2> Méthodes enzymatiques, immuno-enzymatiques

et immunologiques :

Les méthodes enzymatiques ont pour principe l'inhibition d'une enzyme en présence d'un résidu d'antibiotique spécifique. Cette enzyme n'est alors plus révélée par un indicateur coloré (62).

Les méthodes immuno-enzymatiques et immunologiques sont basées sur l'interaction antigène-anticorps, qui est très spécifique pour un résidu particulier. La technique la plus répandue est l'Enzyme-Linked-ImmunoSorbent-Assay (E.L.I.S.A.) et le système de détection peut être basé sur des réactifs à enzymes marquées. Il y a différentes méthodes pour la quantification des antigènes, comme la méthode « double anticorps » encore appelée ELISA-sandwich et le test de compétition directe ELISA. Les Radio-Immuno-Assay (R.I.A.) sont basés sur la mesure de la radioactivité du complexe immunologique. D'autres tests utilisent la luminescence ou la fluorimétrie comme méthode de détection.

Aujourd'hui, il existe de nombreux kits ELISA de différent type utilisables pour un grand nombre de substances et notamment de nombreux antibiotiques. Ils sont disponibles pour un résidu spécifique ou pour un groupe de composés apparentés comme par exemple le groupe des fluoroquinolones (63). Dans certains cas, il faut tenir compte de la possibilité de réactions croisées. Les kits ELISA ont montré une bonne performance pour l'analyse des résidus d'antibiotiques dans la viande comme la tylosine, les tétracyclines, le chloramphénicol et les nitroimidazoles .

Les tests enzymatiques et immuno-enzymatiques sont utilisés par les laiteries pour réaliser le dépistage dans le lait de résidus d'antibiotiques spécifiques, en général les β lactamines ou les tétracyclines. Ces tests permettent un dépistage simple, peu cher, rapide et à un seuil proche ou inférieur à la LMR, de ces résidus d'antibiotiques et ainsi permettent le contrôle de la conformité des laits de collecte (62).

<a-2-3> Capteurs biologiques :

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

Les capteurs biologiques sont capables de détecter simultanément de multiples résidus dans un échantillon et en une seule fois ce qui les rend intéressants pour le contrôle en laboratoire car ils permettent l'analyse d'un grand nombre d'échantillons et de résidus en un minimum de temps et avec un minimum de consommables utilisés pour l'analyse. Ils représentent aujourd'hui une vraie alternative aux tests ELISA (64).

<a-2-4> Chromatographie haute performance en couche mince (HPTLC) :

Cette méthode permet la détection qualitative et quantitative de plusieurs résidus dans la viande mais son utilisation a rapidement diminué à cause du développement d'autres techniques comme la chromatographie liquide haute performance.

<a-2-5> Chromatographie liquide haute performance (CLHP) :

Cette méthode s'est beaucoup développée durant les années 90. Elle est utilisée dans la détection de multiples résidus d'antibiotiques tel que les résidus de quinolone, de β -lactamine, de macrolide, de tétracycline, et ce, dans des types d'échantillons très variés tels que le lait ou les tissus (65).

Les techniques de chromatographie liquide sont en plein essor pour le contrôle en laboratoire grâce à la possibilité d'automatisation (injection, élution, nettoyage de la colonne, détection), l'utilisation assistée par ordinateur, le traitement des données et le temps réduit nécessaire au traitement d'un échantillon.

Cette technique est de plus en plus couplée à une analyse par spectrométrie de masse (66). Ceci permet simultanément le dépistage et la confirmation des échantillons dépistés non-conformes. Malgré le coût très

élevé de ces instruments, le gain de temps réalisé permet de les rentabiliser lorsque le nombre d'échantillons testés est grand.

b- Méthodes de confirmation :

Les méthodes de dépistage doivent être complétées par des méthodes de confirmation qui sont appliquées sur les échantillons détectés positifs par les méthodes de dépistage. Les méthodes de confirmation doivent identifier sans ambiguïté la molécule de résidu et doivent pouvoir la quantifier à un niveau au moins deux fois inférieur à la LMR.

La procédure complète pour une analyse de confirmation est coûteuse en temps, en équipements et en produits réactifs. De plus, elle nécessite un personnel formé avec un bon degré d'expertise (20). Les méthodes de confirmation sont aujourd'hui des méthodes physico-chimiques, la confirmation des échantillons positifs se fait au moyen de méthodes analytiques comme :

- La chromatographie liquide haute performance avec ionisation électro-spray à pression atmosphérique (HPLC-ESI) associée à la spectrométrie de masse (SM) (53, 66). C'est la technique de choix pour identifier et doser le chloramphénicol par exemple (20).
- L'HPLC-SM avec ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI en anglais) (20, 66, 67).

La chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse. Cette technique est également utilisée pour la confirmation des échantillons détectés positifs (66, 68).

II- Risques liés aux bactéries résistantes :

Corpet a montré que des bactéries résistantes s'introduisent dans le tube digestif avec l'alimentation (69, 70). Son expérience a consisté à nourrir des collaborateurs de son laboratoire avec une alimentation stérile et à comparer la prévalence des bactéries résistantes par rapport à la période où ils s'alimentaient normalement. Alors que le nombre total d'entérobactéries intestinales est resté le même dans les deux groupes de sujets, le nombre d'entérobactéries digestives résistantes a été divisé par près de 1000 pendant la période d'alimentation stérile(71).

En Grande-Bretagne et en France on a mis en évidence la présence dans les viandes crues d'entérobactéries résistantes à la vancomycine provenant de volailles ou de bétail colonisés (69, 72, 73); plus de 50% des prélèvements réalisés sur les viandes anglaises étaient colonisés et près de 40% en France. Il est hautement vraisemblable que ces faits sont liés directement à l'utilisation d'antibiotiques comme promoteurs de croissance (74).

1- Risque de développement de bactéries résistantes chez

les animaux d'élevage :

L'utilisation abusive et erronée des antimicrobiens chez les animaux d'élevage contribue à l'apparition de formes résistantes de bactéries qui provoquent des infections difficiles à guérir, et ne répondant pas au traitement par les antimicrobiens.

Des évolutions constantes sont observées avec une accélération dans les dernières années. C'est tout d'abord une augmentation de la fréquence de bactéries résistantes et une augmentation de leur multirésistance. Actuellement, en élevage intensif, les bactéries isolées à l'occasion d'une pathologie, sont en majorité résistantes à plusieurs antibiotiques de familles différentes. Ainsi, si une bactérie, par exemple, résiste à quatre antibiotiques de familles différentes, l'utilisation d'un seul de ces antibiotiques favorisera la sélection et la diffusion de cette bactérie, mais également des différents mécanismes de résistance aux autres familles d'antibiotiques. On parle alors de phénomène de co-sélection.

Il existe peu de données précises sur l'effet sélectionnant des additifs zootechniques. Mais parmi les additifs, une molécule, l'avoparcine, qui avait chez l'animal une seule utilisation zootechnique, a fait l'objet de nombreuses discussions. Cette molécule est très proche de la vancomycine utilisée à l'hôpital contre les staphylocoques multirésistants et apparaît souvent comme l'ultime antibiotique efficace.

En vertu du « principe de précaution », l'avoparcine a été interdite d'utilisation par décision européenne depuis le 1er avril 1997. Trois molécules de la famille des macrolides-synergistines et la bacitracine, qui avaient également une utilisation en médecine humaine, ont été interdites d'utilisation à but zootechnique en 1999.

2- Evaluation du risque dû au transfert de bactéries résistantes à l'homme:

Le risque dû au transfert de bactéries pathogènes zoonotiques de l'animal à l'homme existe. Les transferts sont possibles mais il est difficile de les mettre en évidence, de les quantifier et d'en mesurer les conséquences. De plus, lorsque les mêmes molécules thérapeutiques sont utilisées chez l'homme et l'animal, il est difficile de faire la part de la sélection de bactéries et de mécanismes de résistance qui relève d'une utilisation à l'hôpital, en médecine de ville ou en élevage (75, 76).

C- Moyens de lutte contre la résistance :

Les usages superflus des antibiotiques dans la chaîne agro-alimentaire sont d'autant plus graves que les bactéries résistantes se transmettent et se propagent entre les êtres vivants, et aussi par l'alimentation (77) .

Cependant, il ne faut pas perdre de vue que les antibiotiques ont permis de fournir des aliments d'origine animale plus sûrs et

meilleurs sur le marché. Ils sont utilisés pour soigner les animaux et, le plus souvent, ils sont inclus dans l'alimentation animale en tant qu'additif uniquement pour favoriser leur croissance. Face à un tel paradoxe, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) émet 42 recommandations "destinées aux pouvoirs publics, aux services vétérinaires et à diverses organisations professionnelles, ainsi qu'à l'industrie et au milieu universitaire". Parmi ces "principes mondiaux pour la limitation de la résistance aux antimicrobiens résultant de l'utilisation de ces produits chez les animaux d'élevage", les principales recommandations sont :

- prescriptions obligatoires pour tous les antimicrobiens utilisées dans le traitement des maladies des animaux d'élevage,
- arrêt ou élimination rapide de l'emploi des antimicrobiens comme facteurs de croissance s'ils sont utilisés également en médecine humaine, en l'absence d'évaluation de leur innocuité pour la santé publique,
- création de systèmes nationaux de suivi de l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux d'élevage,
- évaluation de l'innocuité des antimicrobiens avant la mise sur le marché, en égard à une éventuelle résistance vis-à-vis des antimicrobiens à usage humain,
- suivi des résistances pour identifier de nouveaux problèmes de santé et prendre au plus vite des mesures correctives pour protéger la santé humaine,

- conseils à l'intention des vétérinaires afin de réduire l'utilisation abusive et erronée des antimicrobiens chez les animaux d'élevage.

L'usage prudent des antibiotiques fait partie intégrante des Bonnes Pratiques Vétérinaires, il faut choisir le bon antibiotique d'après :

- Un diagnostic précis

L'utilisation des antibiotiques doit faire suite à un examen clinique des animaux par le praticien prescripteur et lorsque celui-ci juge qu'un traitement antibiotique aura un effet bénéfique.

Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à un examen clinique direct, le diagnostic doit se baser sur l'expérience acquise, la connaissance du statut épidémiologique de l'élevage et sur des tests de sensibilité effectués régulièrement.

Les antibiotiques ne devraient être utilisés qu'après confirmation ou lors de forte suspicion de la présence d'un agent infectieux sensible à l'antibiotique. Il peut être judicieux de réaliser un antibiogramme (technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis à vis d'un ou plusieurs antibiotiques supposés ou connus). Le principe consiste à placer la culture de bactéries en présence du ou des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de celle-ci.

- Connaissance des spécialités autorisées par espèce et par indication

Aucun médicament ne peut être mis sur le marché, si sa qualité, sa sécurité et son efficacité n'ont pas été démontrées.

- Spectre d'activité approprié

Le choix d'un antibiotique devrait prendre en compte la sensibilité démontrée ou attendue du germe pathogène, tout en visant une activité minimale sur les autres micro-organismes.

Le risque de voir émerger une population de micro-organismes résistants, tant au niveau d'un animal pris isolément que de la population entière et le risque de voir cette résistance transférée à d'autres populations microbiennes doit être prise en compte.

- Schéma posologique

L'administration de doses sub-thérapeutiques peut conduire à un manque d'efficacité et, dans certains cas, peut accroître le risque de résistance.

L'agent antimicrobien retenu doit donc être administré dans le respect du schéma posologique et de la voie d'administration recommandés.

- Durée de traitement

En règle générale, la durée du traitement est celle indiquée par l'étiquetage. Une durée de traitement trop courte risque de favoriser une recrudescence de la maladie, mais également de sélectionner des germes peu sensibles.

Par ailleurs, l'administration d'antibiotiques doit être arrêtée dès l'instant où les défenses de l'animal lui permettent de faire face à l'infection par lui-même.

En résumé les mauvais usages des antibiotiques sont donc :

- mauvais diagnostic
- administration en quantité trop faible d'un antibiotique adapté
- prescription d'un médicament sans efficacité contre le germe pathogène
- traitement d'infection virale sans surinfection bactérienne
- changement trop rapide d'antibiothérapie, en estimant qu'il y a échec thérapeutique avant d'avoir essayé de corriger les facteurs responsables de l'infection
- conditions d'utilisation de l'étiquetage ou instructions écrites non respectées

Les torts imputés aux additifs sont donc en réalité le résultat de mécanismes complexes et d'un problème beaucoup plus profond...

D- Produits alternatifs aux antibiotiques utilisés en alimentation animale :

Les produits dits «alternatifs» appartiennent à des familles très différentes, même si beaucoup ont une action sur la flore digestive et son équilibre (6).

1- Plantes aromatiques et odorantes :

Il s'agit de plantes ou d'extraits de plantes, d'épices et d'huiles essentielles dont les principes actifs sont bénéfiques, mais aussi de produits analogues de synthèse. Le nombre d'études touchant à ces produits est encore très faible et les résultats obtenus, fort variables. Parmi les résultats retenus dans chaque catégorie de ces produits, environ la moitié montre un classement positif, mais peu se révèlent significatifs sur le plan statistique à l'exception des huiles essentielles. Il apparaît donc difficile de donner une appréciation sur l'efficacité de l'une de ces catégories de produits.

Il s'agit de développer, à partir des plantes, des stimulateurs de croissance aussi efficaces que les antibiotiques utilisés jusqu'ici en alimentation animale et qui, en même temps, soient plus tolérables par l'homme et inoffensives pour l'environnement.

Enfin, les huiles essentielles et les extraits de plantes possèdent un pouvoir antimicrobien tout en activant l'appétit et les sécrétions digestives.

Des herbes aromatiques et médicinales classiques, telles que thym, sauge ou origan, ont déjà démontré leur efficacité en médecine animale. La demande ne se limite pas à trouver des solutions pour les bovins, elle concerne aussi les stimulateurs de performances en élevage de poules pondeuses et de poulets.

2- Argiles :

L'intérêt des argiles comme agent technologique est lié à leurs propriétés physiques lesquelles permettraient également une action favorable sur le tractus digestif. Les argiles renforcent l'efficacité alimentaire et l'hygiène digestive. Mais les industriels ne voient pas en elles une réelle alternative aux additifs antibiotiques en raison de leur aptitude, démontrée depuis longtemps, à accroître la qualité sanitaire et organoleptique des aliments pour animaux.

3- Oligo-éléments :

Deux oligo-éléments, le cuivre et le zinc, ont des effets reconnus sur les performances de croissance des animaux.

Cependant, une utilisation du zinc à certaines doses est actuellement interdite en Europe, notamment à cause de problèmes environnementaux que cela poserait.

Quant au cuivre, le risque d'une accumulation future de cet élément dans les sols à la suite d'épandages répétés de lisiers qui en contiendraient des teneurs élevées conduit les autorités de l'Union européenne à examiner actuellement une diminution de la teneur maximale autorisée.

4- Enzymes :

L'incorporation d'enzymes dans les aliments vise à renforcer la digestibilité de certains constituants des matières premières, en particulier les hémicelluloses en rendant le contenu digestif moins visqueux. Les enzymes permettraient également de limiter les effets négatifs de certains facteurs anti-nutritionnels, de favoriser une réduction des diarrhées, et d'utiliser à des taux plus élevés certaines matières premières. Toutefois, pour l'instant, leur action trop faible sur les performances des animaux ne joue pas en leur faveur pour succéder aux additifs antibiotiques.

Les substrats: les arabinoxylanes, les bêta-glucanes, certaines pectines et les phytates présents dans les aliments des non ruminants (blé, orge, avoine, riz) sont des facteurs anti-nutritionnels (polysaccharides visqueux réduisant l'assimilation intestinale des nutriments, problèmes liés au phosphore et aux cations divalents pour les phytates (phosphatidylinositides)).

Les xylanases, bêta-glucanases et phytases sont actives à des pH et des températures rencontrés dans les tractus intestinaux. Nouvelles enzymes utilisées: enzymes thermostables résistantes aux traitements thermiques des céréales, et actives aux températures et pH physiologiques.

5- Exclusion compétitive :

Les produits d'exclusion compétitive sont utilisés pour empêcher la colonisation du tractus intestinal par des bactéries pathogènes telles que

Salmonella en créant une barrière physique. Ces produits contiennent, en général, des microorganismes vivants non identifiés qui sont isolés du tractus gastro-intestinal d'animaux sains.

6- Prébiotiques :

Les prébiotiques offrent une alternative aux antibiotiques utilisés dans l'alimentation animale. Cette catégorie de substances regroupe différents oligosaccharides résistant aux enzymes digestives qui assument une régulation sélective des processus de fermentation microbiens, et de là contribuent à la stabilisation des fonctions immunitaires et de la santé intestinale. En effet, ils représentent un substrat favorable à la multiplication intestinale de *Bifidobacterium* et de *lactobacilles*, d'où découle un effet probiotique avec limitation de la flore pathogène et production d'acides gras volatiles.

D'autres substances, les probiotiques et les acidifiants, sont en lice pour le remplacement des antibiotiques activateurs de croissance et semblent avoir davantage de chances d'y parvenir que les argiles, les enzymes et les extraits végétaux. Toutefois, si la piste des probiotiques et des acides organiques semble prometteuse, leur mode d'action demeure bien mystérieux et les résultats obtenus trop irréguliers. La poursuite des essais s'avère donc nécessaire pour pouvoir désigner le successeur aux facteurs de croissance antibiotiques.

7- Acides organiques :

Les acidifiants (ou acides organiques : formique, acétique, propionique, tartrique, lactique, citrique, maléique, fumarique, sorbique) ont été longtemps cantonnés à leur rôle de conservateur des aliments alors qu'ils offrent, en condition d'élevage, des avantages zootechniques et sanitaires substantiels.

Ils ont différentes actions :

- excellent pouvoir bactéricide
- régulation de la flore digestive
- forte appétence
- stimulation de la digestibilité des protéines (activation enzymatique)

Ainsi, les performances de croissance progressent, surtout pendant la phase 1er âge, et parallèlement, les troubles digestifs régressent.

D'une manière générale, les acides organiques sont de plus en plus considérés comme des produits de substitution aux facteurs de croissance dans le sens où eux aussi sont capables d'inhiber une partie de flore intestinale et de préférence la flore pathogène.

a) Efficacité des acides organiques sur les germes pathogènes :

Certains acides organiques (acide formique) ont démontré un effet bactériostatique c'est-à-dire, capable d'inhiber les pathogènes dans

le tube digestif. D'autres (exemple : l'acide lactique), d'avoir un effet bactéricide : en un mot, ils peuvent pénétrer la bactérie et la tuer. L'acidité proprement dite se trouve tamponnée dans le duodénum par les sécrétions pancréatiques et biliaires après un premier effet tampon dû notamment aux protéines et les produits de leur dégradation (peptides et acides aminés libres). Reste donc disponible au niveau iléal, l'anion de l'acide (le corps de l'acide proprement dit) qui va exercer selon sa nature, son pouvoir inhibiteur sur les bactéries pathogènes jusqu'à ce qu'il soit totalement absorbé, soit par la muqueuse intestinale, soit par les bactéries dans lesquelles il pénètre.

En définitive, moins un acide organique est absorbable par la muqueuse intestinale, plus il sera disponible pour inhiber ou tuer les bactéries pathogènes et inversement.

Mode d'action des acides organiques :

PIT et KIRCHGESSEN (1989) ont montré que le mode d'action bactéricide des acides organiques n'est pas seulement dû à un abaissement du pH mais aussi et surtout par un effet direct de l'anion acide.

Les acides organiques contrairement aux acides inorganiques (ou acides minéraux) peuvent traverser la paroi cellulaire de la bactérie et plus spécialement les acides gras à chaîne courte. A l'intérieur de la bactérie où le pH est neutre l'acide se dissocie en libérant H^+ et l'anion $RCOO^-$. Pour survivre, la bactérie doit expulser une très grande dépense d'énergie qui peut aller jusqu'à la mort de la bactérie.

L'anion acide a par ailleurs un effet inhibiteur sur la synthèse de l'ADN et donc de la réplication qui précède la multiplication bactérienne. pH et développement de certaines bactéries digestives.

Les principales bactéries digestives pathogènes, Colibacilles entre autres, supportent mal les milieux acides alors qu'elles prolifèrent en milieu neutre ou légèrement basique. Les bactéries bénéfiques, comme les lactobacilles, au contraire, préfèrent un environnement légèrement acide. L'acidification influe directement sur la croissance des microorganismes, dans le sens où chaque type de bactérie possède une plage de pH où son développement est possible avec une valeur optimale, en principe au milieu de cette plage. Face à cette réalité, on peut artificiellement favoriser telle souche ou défavoriser telle autre.

Chez les monogastriques l'estomac est un gros producteur d'acide chlorhydrique, celui-ci peut permettre de descendre le pH du bol alimentaire à des valeurs inférieures à 2, permettant aux enzymes protéolytiques d'entrer en action (pepsine). L'estomac apparaît ainsi comme une partie nettement acide du tube digestif et maintient cette acidité par son autoproduction. À chaque repas, l'aliment ingéré remonte le pH de l'estomac et une nouvelle production d'acide chlorhydrique le ramène rapidement à la normale.

Selon les matières premières utilisées, l'aliment neutralise plus ou moins fortement l'acidité de l'estomac. Il faut alors davantage de production d'acide et donc de temps pour revenir à l'équilibre. On parle de "pouvoir tampon" fort ou faible de l'aliment. Les matières premières riches en calcium,

(notamment carbonate de calcium, produits laitiers ...) ont un pouvoir tampon élevé.

b-Acidification en élevage : aspects pratiques

Utilisation dans l'eau de boisson : Les objectifs recherchés sont ici d'améliorer l'hygiène de l'eau de boisson et de sécuriser le comportement digestif des animaux pendant les périodes à risques, en limitant l'apparition de diarrhées, d'entérotoxémies et également de baisse d'immunité. Les produits sont utilisés sous forme liquide. Ils comportent le plus souvent une association de 3 à 4 acides organiques, afin de cumuler leurs effets spécifiques et complémentaires recherchés: acidifiant, bactériostatique, bactéricide, fongicide.

Équilibre digestif et réglementaire : Les acides organiques sont naturellement très répandus dans la nature, y compris dans le tube digestif de l'homme et des animaux. Après ingestion par l'animal, ils sont complètement métabolisés par l'organisme. Ils ne laissent donc aucun résidu dans la carcasse ou les déjections.

8- Probiotiques :

Les micro-organismes vivants, ou les spores de bactéries sporulées susceptibles de germer dans l'intestin, sont généralement présentés, sous le terme " probiotiques ", comme des produits susceptibles d'être utilisés en alternative aux antibiotiques. Les probiotiques sont des mélanges de cellules vivantes de 3 à 5 espèces de levures *Saccharomyces cerevisiae* et

de bactéries de type *Bacillus*, *Enterococcus*, *Pediococcus* ou productrices d'acide lactique : *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecalis*.

Si les probiotiques sont bien placés pour prendre la relève des additifs antibiotiques, c'est parce que ces préparations microbiennes vivantes ont à la fois des aptitudes nutritionnelles et antimicrobiennes intéressantes, démontrées en conditions d'élevage : inhibition de la reproduction des germes pathogènes dans l'appareil digestif, stimulation des défenses immunitaires et de la sécrétion d'enzymes antimicrobiennes et régulation de la flore endogène.

Chapitre II :

Aliments d'origine végétale

Les marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les plantes génétiquement modifiées

L'émergence de bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques est un sujet de préoccupations en pathologie humaine et vétérinaire. Ceci explique que l'opinion publique et les scientifiques soient aujourd'hui, à juste titre, préoccupés par l'apparition et l'utilisation de plantes transgéniques porteuses de gènes de résistance aux antibiotiques comme marqueurs de sélection dans la préparation de ces nouvelles plantes.

1-Intérêt de l'utilisation des gènes de résistance aux antibiotiques en génie génétique :

L'association de gènes de résistance aux antibiotiques à des antibiotiques constitue un outil important pour le génie génétique en général, et pour la biotechnologie végétale, en particulier.

Une tâche-clé du génie génétique est l'identification et la sélection de cellules dans lesquelles un nouveau gène a été introduit.

L'insertion d'un gène dans une cellule végétale par transformation est un processus très peu efficace puisque seules quelques milliers de cellules parmi plusieurs millions intègrent le gène souhaité. Le transfert à la fois d'un gène marqueur de résistance aux antibiotiques et du gène présentant le caractère d'intérêt permet à ce très petit nombre de cellules d'être sélectionnées puisque seules les cellules qui ont intégré les deux gènes survivront et se multiplieront en présence de l'antibiotique

mis dans le milieu de croissance (le gène de résistance à l'antibiotique protège les cellules modifiées de l'action de cet antibiotique). Une plante génétiquement modifiée se développe à partir de ces cellules modifiées et le marqueur n'est alors plus nécessaire.

L'identification de cellules «transgéniques» serait extrêmement difficile, voire impossible, si ce processus de sélection n'était pas mis en œuvre. Un processus de sélection est une nécessité dans le domaine du génie génétique ; et c'est la raison pour laquelle les gènes de résistance aux antibiotiques ont été aussi largement utilisés dans de nombreux et différents domaines de la biotechnologie pendant plusieurs années.

2- Types de gènes utilisés comme marqueurs :

Il convient de différencier l'utilisation des gènes de résistance à un antibiotique selon que ces gènes sont utilisés comme marqueurs pour la sélection :

- du vecteur de la séquence génique d'intérêt, au moment de la construction des plasmides transformants dans ce cas, le gène de résistance à l'antibiotique (type ampicilline) est sous contrôle d'un promoteur bactérien,

- des éléments transformés de la plante destinés à générer les plantes transgéniques recherchées ; dans ce second cas, le gène de résistance à l'antibiotique (type kanamycine) est sous contrôle d'un promoteur de type eucaryote végétal (78) . Le marqueur de résistance aux antibiotiques le plus largement utilisé pour la sélection de cellules végétales transformées est le gène nptII (néomycine phosphotransférase II, encore appelé aph(3')-II

aminoglycoside phosphotransférase 3'-II (79-81). Ce gène confère une résistance aux antibiotiques suivants : la néomycine et la kanamycine. Il est présent dans 10 des 14 cultures génétiquement modifiées contenant des gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques et soumises à la mise sur le marché dans l'Union européenne. Il a été, par exemple, utilisé pour développer une tomate à maturation retardée, du maïs insecticide résistant aux herbicides ainsi que des variétés de coton. Le choix d'utiliser ce gène marqueur de résistance aux antibiotiques a été favorisé par le fait que, d'une part, la néomycine et la kanamycine sont deux antibiotiques sans grande importance dans le traitement médical et que, d'autre part, en moyenne 20 à 40% des bactéries présentes naturellement dans le tractus digestif de l'homme et de l'animal sont déjà résistantes à la kanamycine. Les bactéries résistant à la néomycine et à la kanamycine sont omniprésentes dans la nature (80).

3-Problème lié à l'utilisation des gènes de résistance aux antibiotiques en biotechnologie :

De récentes autorisations délivrées pour la commercialisation de cultures génétiquement modifiées contenant des marqueurs de résistance aux antibiotiques ont suscité des inquiétudes en Europe ; ces inquiétudes portent sur le risque de propagation de gènes de résistance aux antibiotiques à des micro-organismes qui n'étaient pas susceptibles jusqu'alors et qui deviendraient, de ce fait, résistants aux antibiotiques utilisés.

4- Conditions de transfert d'un gène d'une plante à une bactérie :

La mobilisation d'une séquence génique de résistance à un antibiotique à partir de plantes génétiquement modifiée vers les bactéries du sol, du tractus intestinal des herbivores ou de l'homme implique une cascade de processus de transferts horizontaux interspécifiques. De plus il sera nécessaire que la séquence soit intégrée chez l'hôte final dans des conditions où elle pourra s'exprimer. Ces étapes sont les suivantes :

- libération de l'ADN de la plante dans le milieu ;
- persistance du fragment d'ADN dans le milieu ;
- transformation de bactéries compétentes (état physiologique à un moment donné de certaines bactéries qui leur permet d'incorporer dans leur cytoplasme des fragments d'acides nucléiques) par l'ADN conservé (l'adsorption de l'ADN sur les argiles dans le sol peut favoriser la conservation des fragments d'ADN mais rend ceux-ci moins disponibles pour la transformation) ;
- intégration (ou maintien) dans le génome bactérien de cet ADN provenant de la plante transformée ; cette étape est limitante du faite de l'existence de systèmes de restriction efficaces (après passage dans la plante, un ADN d'origine bactérienne n'est plus reconnu comme un ADN bactérien), de la nécessité de séquences homologues pour qu'il y ait recombinaison, et généralement de l'absence d'origine de réplication ;

-expression/sélection ; la pression de sélection qui peut exister dans le sol au niveau des microniches, peut jouer un rôle important.

La réunion de ces conditions rend la réalisation d'un tel transfert très peu probable.

5-Cadre juridique et décisions réglementaires aux Etats-Unis et dans l'Union européenne :

Avant de commercialiser une culture génétiquement modifiée sur le marché de l'Union européenne, plusieurs autorisations doivent être obtenues aux niveaux national et européen.

Le débat sur la sécurité des marqueurs de résistance aux antibiotiques en Europe a commencé en 1996, lorsque le maïs CG176 de la firme Novartis contenant un gène de résistance à l'ampicilline était en cours d'autorisation. Le Comité Consultatif Britannique sur les Nouveaux Aliments et les Nouveaux Procédés (Advisory Committee on Novel Foods and Processes ou ACNFP) a joué un rôle majeur en soutenant des arguments allant à l'encontre de l'autorisation de ce produit. En effet, le gène, lorsqu'il est exprimé dans la bactérie, confère une résistance à l'ampicilline, antibiotique important sur le plan clinique. Comme les Etats membres n'ont pas réussi à prendre de décision, la Commission a autorisé la mise sur le marché de ce produit après des examens supplémentaires effectués par trois comités scientifiques de la Commission. Les trois comités ont, chacun, conclu que la mise sur le marché de ce produit n'entraînait aucun problème majeur sur les plans de l'alimentation, de la nourriture ou de l'environnement. Le gouvernement

français a autorisé la culture de ce produit, à condition que l'augmentation de sa résistance aux insectes et le transfert potentiel du gène de résistance à l'ampicilline aux micro-organismes soient surveillés. Les tentatives de surveillance ont échoué jusqu'à présent puisque jusqu'à plus de 10% des bactéries présentes dans l'environnement sont résistantes à l'ampicilline et il est impossible de faire la différence entre un gène qui pourrait être transféré du maïs génétiquement modifié à une bactérie environnementale et le gène qui est déjà largement présent dans la population bactérienne. Des décisions réglementaires prises en octobre 2002 ont autorisé la mise sur le marché de cultures de maïs génétiquement modifié qui contiennent le marqueur de résistance aux antibiotiques ntpII.

Les Etats membres et la Commission doivent veiller à ceci : les OGM contenant des gènes exprimant une résistance aux antibiotiques utilisés dans le traitement médical et vétérinaire doivent faire l'objet d'une attention particulière au cours des évaluations de risque, dans le but d'identifier et de retirer progressivement les marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les OGM qui peuvent avoir des effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement.

6-Evaluation de la sécurité des cultures contenant des gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques:

L'évaluation de la sécurité des cultures contenant des marqueurs de résistance aux antibiotiques a été examinée de manière approfondie par

des experts appartenant à des organismes scientifiques reconnus au niveau international et à des comités scientifiques européens ainsi que par des experts gouvernementaux canadiens, japonais, suisses, et américains entre autres. Les experts ont évalué la sécurité des cultures contenant le gène marqueur nptII qui confère à la kanamycine et la néomycine, le gène aad qui confère une résistance à la streptomycine et à la spectinomycine et le gène bla qui confère une résistance à l'ampicilline. Ces experts ont conclu que le risque de transfert de gènes de cultures transgéniques contenant ces gènes à la population microbienne était négligeable, et que si c'était le cas, il n'y aurait aucun impact sur la forte prévalence actuelle de la résistance aux antibiotiques dans les populations microbiennes.

Le Comité scientifique des plantes de la Commission européenne a émis une opinion sur la sécurité d'un maïs insecticide qui contient le gène nptII. Ses conclusions reposent sur les observations suivantes :

- Les marqueurs de résistance aux antibiotiques utilisés dans la biotechnologie végétale proviennent de bactéries présentes naturellement. Le gène ntpII en particulier a été isolé à partir de bactéries présentes dans l'intestin de l'homme. Les marqueurs sont déjà largement présents dans des produits autorisés parce que des mécanismes efficaces de transfert naturel existent ; ils permettent de propulser directement les gènes entre les cellules bactériennes. Ce processus confère des avantages aux bactéries. Certaines populations microbiennes peuvent, par conséquent,

servir de réservoirs pour certains gènes de résistance aux antibiotiques qui se répandent alors rapidement suite à des pressions de sélection.

- La kanamycine et la néomycine, antibiotiques inactivés par le gène *nptII*, sont rarement utilisées dans la thérapie humaine puisqu'elles ont été remplacées par des antibiotiques de toxicité moindre et d'efficacité plus grande.

- Il n'existe aucun mécanisme connu pour le transfert de gènes de cellules végétales vers des bactéries. Le transfert de gènes à des micro-organismes vivant dans le sol pourrait, en théorie, se produire dans des champs où sont cultivés les produits agricoles génétiquement modifiés. Cependant, ce type de transfert n'a encore été observé nulle part.

L'ADN à la fois bactérien et végétal reste dans le sol, cela a été démontré, pendant des semaines ou des mois en se liant aux surfaces des particules présentes dans le sol. Il est donc plus probable que la présence permanente d'ADN végétal, facteur important dans la détermination des chances de transfert de gènes, soit plus grande dans le sol que dans l'intestin. Cependant, alors que certaines bactéries ont la capacité d'intégrer spontanément de l'ADN nu, de nombreuses barrières devraient être franchies avant que les gènes intacts d'une plante ne puissent être intégrés à partir d'un environnement naturel, et ne soient fonctionnels et maintenus dans les bactéries. Un tel phénomène n'a jamais été démontré dans des conditions normales.

Même si un tel transfert se produisait de façon exceptionnelle, le nombre de bactéries résistant aux antibiotiques qui existent déjà dans la nature n'augmenterait pas de beaucoup.

- La fréquence d'intégration du gène marqueur nptII de plantes transgéniques à des bactéries est donc considérée comme négligeable. Le gène nptII représente seulement 0,00004% du génome du maïs et serait en compétition avec le reste de l'ADN pour être intégré par la bactérie. La disponibilité d'ADN libre provenant de plantes génétiquement modifiées dans le rumen ou dans le tractus gastro-intestinal est de plus limitée du fait de sa digestion rapide par les liquides pancréatiques et la salive acide. La participation du gène nptII provenant de plantes transgéniques à l'ensemble du pool des bactéries résistant à la kanamycine est encore plus négligeable quand on la compare au grand pool des gènes de résistance à la kanamycine déjà présents dans les bactéries et au taux élevé de transfert de gènes s'effectuant constamment dans les populations bactériennes. C'est pourquoi une bactérie a beaucoup plus de chances d'acquérir un gène de résistance d'une autre bactérie que de l'ADN d'une culture génétiquement modifiée.

-Les marqueurs de résistance aux antibiotiques ne confèrent une résistance qu'à des antibiotiques spécifiques. Ils ne produisent donc pas d'antibiotiques. C'est pourquoi aucun antibiotique présent dans la nourriture ne provient de plantes développées grâce à la biotechnologie.

7- Retrait des gènes marqueurs :

Il est impossible de retirer les gènes marqueurs après leur intégration dans le génome d'une plante, à moins qu'un mécanisme particulier d'extraction ne soit incorporé en même temps que le gène marqueur et le gène présentant un caractère d'intérêt au moment de la transformation.

Il est possible d'éviter l'introduction dans les cellules végétales de gènes marqueurs résistant aux antibiotiques qui ne sont utilisés que pour l'assemblage et l'amplification d'ADN chimère dans les bactéries, et ne sont, par conséquent, pas nécessaires dans l'étape de transformation de la plante.

Le retrait avant la commercialisation de gènes marqueurs qui sont véhiculés par des promoteurs végétaux et qui sont utilisés pour la sélection de plantes végétales est devenu le but à la fois des consommateurs et des industriels. Des recherches approfondies dans ce domaine sont menées par l'industrie et les institutions universitaires. Les nouvelles technologies qui sont en cours d'évaluation sont les suivantes :

-L'utilisation de méganucléases (81-84) . Il s'agit d'enzymes qui reconnaissent de façon spécifique de longues séquences d'ADN. Ces séquences de reconnaissance sont introduites des deux côtés du gène marqueur résistant à l'antibiotique. Une fois que les cellules transformées ont été sélectionnées par rapport à l'antibiotique correspondant, la méganucléase est insérée dans la cellule végétale et permettra l'excision du gène marqueur résistant aux antibiotiques.

Il a été prouvé que cette technologie était très efficace pour certaines plantes, mais difficile à appliquer pour d'autres ; ceci est peut-être dû au fait que la méganucléase reconnaît des sites propres au génome de la plante.

-La présence de séquences homologues d'ADN sur les deux côtés du gène marqueur de résistance aux antibiotiques peut permettre la recombinaison aléatoire et l'élimination du gène. Ce processus de recombinaison homologue se produit rarement; il est peut-être spécifique à la plante.

-Il est possible d'introduire le caractère d'intérêt et le marqueur résistant aux antibiotiques sur différents ADN chimères. Suite à la transformation, chaque molécule est intégrée à un chromosome différent. Dans ce cas, il est possible de séparer le caractère d'intérêt du gène marqueur à la génération suivante. La fréquence d'intégration dans des chromosomes différents peut être très faible, si on la compare à l'intégration au même locus. Les facteurs qui jouent un rôle dans la régulation de cette fréquence n'ont pas encore été élucidés (81, 85) .

Les chercheurs s'acharnent à développer ces technologies. Certains produits utilisant l'une ou l'autre de ces stratégies sont déjà en cours de développement. Mais, actuellement, aucune de ces approches ne peut être mise en application de façon usuelle pour chaque culture. Le développement de ces technologies sera probablement limité, dans un premier temps, aux laboratoires dotés d'une infrastructure solide.

Financièrement, ces laboratoires devront pouvoir se permettre le développement d'un nombre plus élevé de lignées de plantes transgéniques

contenant le gène marqueur de l'antibiotique qui sera ensuite nécessaire afin d'identifier le gène marqueur qui va être éliminé.

8-Alternatives aux marqueurs de résistance aux antibiotiques :

Il existe deux catégories de marqueurs de substitution pour les plantes susceptibles d'être sélectionnés. Certains marqueurs confèrent une résistance à des produits chimiques autres que les antibiotiques. Ces produits chimiques, tels les herbicides et les concentrations létales de lysine et de thréonine (acides aminés) tuent les cellules végétales. L'enzyme qui confère une résistance à de grandes concentrations de lysine et de thréonine, peut entraver la biosynthèse des acides aminés et, si elle est exprimée en grande quantité, provoquer un développement anormal de la plante. De tels gènes ne conviennent donc pas comme systèmes de marqueurs. La présence de marqueurs de tolérance ou de résistance aux herbicides peut ne pas être souhaitable. Le glyphosate est l'herbicide le plus efficace pour protéger les semis de pommes de terre des années précédentes dans les régions tempérées aux hivers doux ; c'est pourquoi les pommes de terre résistant au glyphosate ne seraient pas adaptées à ces régions. De plus, les plantes contenant des gènes marqueurs de résistance aux herbicides qui ne sont pas enregistrées comme tels pourraient encourager l'usage abusif de ceux-ci.

D'autres systèmes de marqueurs de substitution reposent sur la croissance de cellules végétales en présence de nutriments inhabituels, y compris

la cytokinine, les glucuronides, le xylose ou le mannose, nutriments qui ne permettront pas la croissance de cellules végétales non transformées.

Par exemple, les cellules végétales n'utilisent pas, en général, le mannose comme source de sucre. Le transfert d'un gène permettant au mannose d'être métabolisé dans les cellules végétales et la culture, par la suite, de ces cellules dans un milieu contenant du mannose comme seule source de sucre permettraient aux seules cellules qui ont intégré le gène de croître.

Lorsque ces systèmes, qui sont encore dans leur phase de développement, fonctionneront de manière fiable à grande échelle dans de nombreux environnements différents, des évaluations de risque devront être effectuées. Elles auront pour but d'évaluer les impacts écologiques potentiels des plantes ayant la capacité de pousser sur un nouveau substrat, l'impact sur l'ensemble du métabolisme de la plante et les conséquences sur le régime humain et animal suite à l'augmentation du taux de métabolites dans ces cultures, métabolites qui ne sont peut-être pas présents chez leurs équivalents traditionnels.

9-Utilisation des gènes marqueurs et résistance bactérienne aux antibiotiques:

Les experts scientifiques s'accordent à dire que la cause principale de propagation de la résistance aux antibiotiques est l'usage abusif de ces derniers en médecine humaine et animale. Les inquiétudes du public au sujet de l'utilisation des cultures génétiquement modifiées avec des marqueurs de résistance aux antibiotiques sont grandes. Plusieurs gouvernements de l'Union

européenne ont recommandé le retrait progressif des cultures génétiquement modifiées contenant des marqueurs de résistance aux antibiotiques.

Cependant, le risque de compromettre l'efficacité des antibiotiques est considéré comme extrêmement faible. La plupart des alternatives sont encore en phase de développement, ne sont pas facilement disponibles, et seront plus difficiles à mettre en œuvre dans un pays en voie de développement.

Même s'il n'est pas démontré que les marqueurs de résistance aux antibiotiques ou autres marqueurs sont néfastes, comme c'est le cas en général, il serait préférable, à long terme, que les cultures transgéniques ne portent que les gènes nécessaires à leur rendement et non les marqueurs sélectifs.

Les marqueurs de substitution et les systèmes de retrait de marqueurs font actuellement l'objet d'études suite aux inquiétudes du public. Ces études visent également à augmenter le nombre d'outils disponibles en biologie moléculaire végétale. Puisque le temps nécessaire au développement de nouvelles méthodes de substitution varie en fonction des différents produits agricoles, il sera nécessaire de donner du temps pour assurer une transition progressive vers de telles technologies. L'évaluation de la sécurité de nouveaux systèmes s'avère également cruciale, avant que ces systèmes ne soient utilisés dans des produits destinés à la commercialisation. Le remplacement de la technologie qui utilise des gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques comme le gène ntpII sera souhaitable lorsque les

nouvelles technologies bénéficieront, au moins, du même degré de connaissances scientifiques et de confiance quant à leur utilisation, comme c'est le cas pour le gène ntpII et les produits le contenant.

RESUMES



Résumé

Titre : Rapport entre l'alimentation et la résistance bactérienne aux antibiotiques

Auteur : Mlle. Karima Bensouda

Mots clés : Alimentation, Antibiotique, résistance bactérienne, marqueurs de résistance aux antibiotiques.

La quantité d'antibiotiques consommée dans le monde a augmenté de façon considérable ces dernières années et leur utilisation s'est complètement banalisée. Aujourd'hui, ils sont utilisés de manière anarchique. Ainsi, outre la médecine humaine et vétérinaire, on utilise les antibiotiques comme facteurs de croissance dans les élevages, en biotechnologie dans les organismes génétiquement modifiés et dans plusieurs autres secteurs.

Cette surconsommation, tous secteurs confondus, favorise le développement rapide d'un phénomène global, celui de la résistance bactérienne aux antibiotiques, associé à la transmission de résidus d'antibiotiques et de gènes bactériens résistants à l'homme par la chaîne alimentaire. Le risque dû à la présence de résidus d'antibiotiques dans l'alimentation existe, le transfert de bactéries pathogènes résistantes à l'homme est possible mais il est difficile de les mettre en évidence, de les quantifier et d'en mesurer les conséquences. La résistance bactérienne reste aujourd'hui très préoccupante du fait de son ampleur et des conséquences qu'elle peut avoir sur le traitement des infections chez l'Homme et les animaux.

Summary

Title: relationship between food and bacterial resistance to antibiotics

Author: Miss. Karima Bensouda

Keywords: antibiotic, antibiotic resistance marker, bacterial resistance, Food, genetically modified organism.

The amount of antibiotics consumed in the world has increased dramatically in recent years and their use was completely unmarked. Today they are used to rhyme. Thus, in addition to human and veterinary medicine, use of antibiotics as growth promoters in livestock, Biotechnology in genetically modified organisms and in several other sectors.

This over all sectors promotes the rapid development of a global phenomenon that of bacterial resistance to antibiotics, associated with the transmission of antibiotic residues and bacterial genes resistant to man through the food chain. The risk due to the presence of antibiotic residues in food is, the transfer of resistant pathogens to humans is possible but it is difficult to demonstrate, quantify and measure the consequences. Bacterial resistance is now of great concern because of its scale and impact it can have on the treatment of infections in humans and animals.

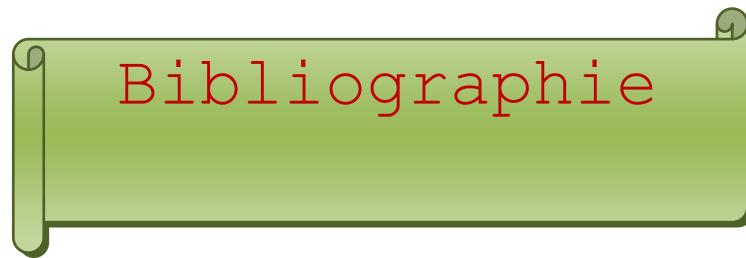
المخلص

العنوان : العلاقة بين التغذية و مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية.

الكاتب : الأنسة كريمة بنسودة

الكلمات الأساسية : تغذية ، مضادات حيوية ، علامات المقاومة للمضادات الحيوية، جسم معدل وراثيا ، مقاومة بكتيرية، كائنات معدلة وراثيا.

زادت كمية المضادات الحيوية المستهلكة في العالم بشكل كبير وأصبح استخدامها مستهاناً به اليوم يتم استعمالها بطريقة عشوائية . و هكذا بالإضافة إلى استعمالها كأدوية بشرية وبيطرية، تستخدم المضادات الحيوية كمساعدات للنمو في تربية المواشي و الدواجن ،في مجال التكنولوجيا الحيوية عند الكائنات المعدلة وراثيا و في قطاعات أخرى عديدة . هذا الاستهلاك المفرط في كافة القطاعات، يشجع على نقل بقايا المضادات الحيوية والجينات البكتيرية المقاومة إلى الإنسان عبر السلسلة الغذائية . المخاطر المترتبة عن نقل بقايا المضادات الحيوية و البكتيريات المقاومة إلى الإنسان عن طريق الغذاء موجودة ، لكن إثباتها و تقييمها صعب . تبقى مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية مصدر مخاوف بسبب العواقب التي يمكن أن تسببها على علاج التلغفات عند الإنسان والحيوان.

A green scroll with a dark green border and a lighter green gradient fill. The word "Bibliographie" is written in a red, serif font in the center. The scroll has a small circular detail at the top left and top right, suggesting it is a rolled-up document.

Bibliographie

1. J. Carlet. Halte à la résistance : sauvons les antibiotiques. Médecine et Maladies Infectieuses. 2011;41:351-2.
2. Schwarz, Kehrenberg. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production International Journal of Antimicrobial Agents. 2001;17(6):431-7.
3. Zanditenas. L'usage des antibiotiques par les vétérinaires praticiens : enjeu sanitaire et socio-économique, conséquences pour la santé publique et évolution prévisible de la profession vétérinaire. Thèse de Doctorat vétérinaire, Créteil n° 88. 1999:124.
4. R. Stoltz. Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : évaluation et maîtrise de ce danger. Thèse de Doctorat vétérinaire, Ecole nationale vétérinaire de Lyon n°97. 2008:11-64.
5. Maillard. Antibiothérapie respiratoire La Dépeche Vétérinaire. 2002;80:15-7.
6. P. Devie, A. Le Goaziou, A. Divol, M. Olivon, G. Gilbert, J. Petit, et al. Les antibiotiques dans l'alimentation animale. 2006.
7. Note circulaire relative à la procédure d'autorisation des additifs, des suppléments nutritionnels et des prémélanges d'additifs alimentaires destinés à la consommation des animaux. Ministère de l'agriculture. Rabat, le 09/03/2009.
8. C.H. Labie. Dispositions législatives destinées à éviter la présence de résidus d'antibiotiques dans le lait. Rec Med Vet. 1981;157:187-90.
9. J.J. Ryan, E.E. Wildman, A.H. Duthie, V.H. Atherton. Detection of penicillin, cephalosporin, and cloxacillin in commingled raw milk by the spot test. J Dairy Sci. 1986;59:1510-7.
10. Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk <http://www.emea.europa.eu/emea/CVMP/473/98-FINAL>. 2002:26.
11. O.A. Chiesa, J. Von Bredow, D. Heller, C. Nochetto, M. Smith, K. Moulton, et al. Use of tissue-fluid correlations to estimate gentamicin residues in kidney tissue of Holstein steers. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2006;29(2):99-106.
12. B.J. Enrikez, H.J. Boulouis. Pharmacocinétique des anti-infectieux. Rec Méd Vét. 1990;166(3):205-23.
13. F. Fiscus-Mougel. Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon n°53. 1993:84.
14. A. Sanquez, G. Wackowicz, B. Havrileck. Critical review on the withdrawal period calculation for injection site residues. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2006;29(5):355-64.
15. D.A. Jurdi, J.A. Asmar. Use of a simple fermentation test detect antibiotic residues in milk. J Food Prot. 1981;44:674-6.
16. L. Richou-Bac. Qualité du lait et résidus. Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires. 1986;2:55-67.
17. V. Burgat-Sacaze, C. Petit. Antibiothérapie intramammaire : notions pratiques de pharmacocinétique Rec Méd Vét. 1983;159(6):561-73.

18. E. Dziedzic. Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon n°99. 1988:192.
19. C. Labie. Actualité et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale Entretien de Bourgelat, ENVL, 21-23 octobre 1982. Edition du point vétérinaire. 1982(2):149-60.
20. M. Reig, F. Toldra. Veterinary drug residues in meat : Concerns and rapid methods for detection Meat Science. 2008;78(1-2):60-7.
21. A.D. Dayan. Allergy to antimicrobial residues in food : assessment of the risk to man Veterinary Microbiology. 1993;35(3-4):213-26.
22. P. Demoly, J. Bousquet, P. Godard, F.B. Michel. Actualité des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments rétroviraux. Bull ACAD Nationale Méd. 2000;184(4):761-74.
23. P. Veyssier. Effets secondaires des antibiotiques. Rev Prat Médecine Générale. 1988;3:15-9.
24. J.M. Fabre, D. Lepoutre. Changement de méthode de détection des inhibiteurs : les conséquences pour les vétérinaires et les éleveurs. Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires 2002;15:179-80.
25. G. Milhaud, J.M. Person. Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait Rec Méd Vét. 1981;157(2):179-85.
26. D.E. Corpet, H.B. Brugere. Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme. Méd Vét 1995;146(2):73-82.
27. C. Tancrede, P. Azizi, P. Raibaud, R. Ducluzeau. Conséquences de la destruction des barrières écologiques de la flore du tube digestif par les antibiotiques. Perturbation des relations entre l'hôte et les bactéries potentiellement pathogènes. Méd Mal Infect. 1977;7:145-9.
28. D. Vanderwaaij. History of recognition and measurement of colonization resistance of the digestive tract as an introduction to selective gastrointestinal decontamination Epidemiol Infect. 1992;109(3):315-26.
29. E.J. Vollaard, H.A.L. Clasener. Colonisation resistance Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994;38(3):409-14.
30. A. Perrin-Guyomard, S. Cottin, D.E. Corpet, J. Boisseau, J.M. Poul. Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the human-flora-associated (HFA) mice model regulatory. Toxicology and Pharmacology. 2001;34(2):125-36.
31. C.E. Cerniglia, S. Kotarski. Approches in the safety evaluation of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2005;28(1):3-20.
32. CVMP/VICH/467/03-FINAL-corr. 2004.
33. B. Chataigner. 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. 2004:103.

34. A. Perrin-Guyomard, J.M. Poul, D.E. Corpet, P. Fernandez, A.H. Bartholomew. Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-lora-associated mice model Regulatory. Toxicology and Pharmacology. 2005;42(2):151-60.
35. R.J. Carman, M.A. Simon, H.E. Petzold, R.F. Wimmer, M.R. Batra, A.H. Fernandez, et al. 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. 2005;43(2):168-80.
36. C. Chauvin, F. Madec, S. Le Bouquin, P. Sanders. Analyse pharmaco-épidémiologique de l'utilisation des antibiotiques. Relation avec la résistance aux antibiotiques Bull Acad Vét de France. 2002;155:277-82.
37. C.J. Teale. Antimicrobial resistance and the food chain Journal of Applied Microbiology. 2002;92:85S-9S.
38. Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare setting. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). .
<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/slideset.htm>.
39. G. Kelein. Food as a potential vector for antibiotic resistances. 1. Relevance of residues and selected foodborne pathogens Berliner und Munchener Tierärztliche Wochenschrift. 1999;112(10-11):365-9.
40. S. Carle. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé public important. . Pharmactuel Le parrainage des antimicrobiens 2010;42.
41. M.I. Okolo. Bacterial drug resistance in meat animals International Journal of Zoonoses. 1986;13(3):143-52.
42. A.E. Van Den Bogaard. Human health aspects of antibiotic use in food animals Tijdschrift voor Diergeneeskunde. 2001;126(18&590-595).
43. S.H. Tao, M. Poumeyrol. Méthodes de détection des antibiotiques dans les viandes par électrophorèse Rec Méd Vét. 1985;161(5):457-63.
44. G. Lebek, R. Egger. The effects of low levels of antibiotics on the selection of resistance in intestinal bacteria. In vitro observations Adv Vet Med. 1989;42:21-6.
45. C. Tancrede, R. Barakat. Ecological impact of low doses of oxytetracycline on human intestinal microflora Adv Vet Med. 1989;42:35-9.
46. D.E. Corpet, S. Lumeau. Effects of low levels of antimicrobials on drugs resistant populations of intestinal bacteria in gnotobiotic mice Adv Vet Med. 1989;42:27-34.
47. M. Laurentie, P. Sanders. Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires. 2002;15:197-201.
48. F. Maleysson. Antibiotiques dans la viande. La menace. Que Choisir. 1997;335:36-40.
49. G. Rossat-Mignot. Les limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires : réglementation et conséquences. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon n°45. 1995:92.
50. R.I. Dave, N.P. Shah. Characteristics of bacterocin produced by Lactobacillus acidophilus Int Dairy J. 1997;7:707-15.

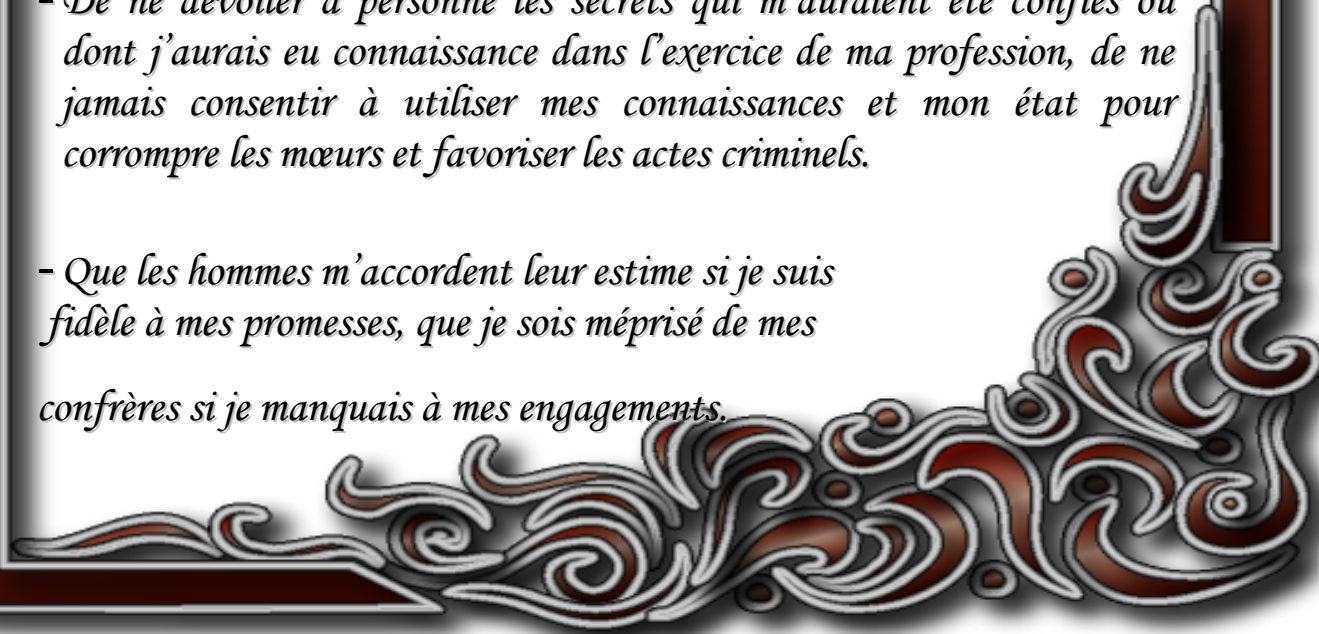
51. M.A. Herreros, H. Sandoval, L. Gonzales, G.M. Castro, J.M. Fresno, M.E. Tornadijo. Antimicrobial activity and antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from Armada Cheese (A Spanish goats milk cheese). . Food Microbiol 2005;22:455-9.
52. Nouws JFM. Techniques de dosage des résidus d'antibiotiques et méthodes de fixation des délais d'attente. Revue Méd Vét. 1979;130(8-9):1193-206.
53. M. Laurentie, C. Creff-Froger, V. Gaudin. Surveillance des résidus d'antibiotiques. Apport des méthodes de spectrométrie de masse à l'identification des contaminants. Bull Acad Vét de France. 2002;155:282-94.
54. E. Sachot, J.D. Puyt. Les différents calculs du temps d'attente Le point Vétérinaire. 2001;32(212):48-51.
55. J.F.M Nouws. Techniques de dosage des résidus d'antibiotiques et méthodes de fixation des délais d'attente. Revue MédVét. 1979;139(8-9):1193-206.
56. WHO. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Sixty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert commttee on Food Additives. 2006:80.
57. T. Whittem. Pharmacokinetics and milk discard time of pirlymicin after intramammary infusion; a population approach Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics 1999;22:41-51.
58. J.P. Ferqusson, G.A. Baxter, J.D.G. Mac Evoy, S. Stead, E. Rawling, M. Sharman. Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical biosensor. The Analyst. 2002;127:951-6.
59. C. Creff-Froger. Détection des résidus à activité antibiotique dans le muscle. Méthode des quatre boites Ministère de l'agriculture et de la pêche , Rapport DGAI-LMV/90/01. 2002:11.
60. A.L. Myllyniemi, H. Sopila, L. Nuotio, A N, T. Honkanen-Buzalski. An indirect conductimetric cscreening method for the detection of antibiotic residues in bovine kidneys. The Analyst. 2002;127(9):1247-51.
61. M.M.L Aerts, A.C. Hogenboom, U.A.T. Brinkman. Analytical strategies for the screening of veterinary drugs and their residues in edible products. Journal of chromatography B: Biomedical sciences and applications. 1995;667(1):1-40.
62. P. Brouilliet. Les tests rapides de détection des antibiotiques dans le lait. Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires. 2002;15:183-9.
63. A.C. Huet, C. Charlier, S.A. Tittlemier, G. Singh, S. Benrejeb, P. Delahaut. Simultaneous determination of (fluoro)quinolone antibiotics in kidney, marine products, eggs, and muscle bf enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Journal of agricultural and food chemistry. 2006;54(8):2822-7.
64. S.A. Haughey, C.A. Baxter. Biosensor screening for veterinary drug residues in foodstuffs. Journal of AOAC International. 2006;89(3):862-7.
65. D.G. Kennedy, R.J. Marc Crachen, A. Cannavan, S.A. Hewitt. Use of LC/MS in the analysis of residues of antibiotics in meat and milk. Journal of Chromatography A. 1998;812:77-98.

66. B. Delepine, D. Hurtaud-Pessel, P.Sanders. Les méthodes récentes d'analyse physico-chimique des résidus d'antibiotiques dans le lait Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires 2002;15:191-6.
67. M.T. Combs, M. Ashraf-Khorassani, L.T. Taylor. HPLC/atmospheric pressure chemical ionization- mass spectroscopy of eight regulated sulfonamides. JPharm Biomed Anal 1999;19(3-4):301-8.
68. O. Prandl. Les problèmes posés par l'emploi des hormones, des antibiotiques et autres substances pouvant laisser des résidus dans les produits carnés et laitiers. Prat Vét. 1973;3:33-6.
69. A. Andremont. Conséquences de l'antibiothérapie sur l'écosystème intestinal. Club d'infectiologie. 2000.
70. D.E. Corpet, S. Lumeau, F. Corpet. Minimum antibiotic levels for selecting a resistance plasmid in a gnotobiotic animal model. . Antimicrob Agents Chemother. 1987;31:587-93.
71. D. Corpet. Résistance aux antibiotiques des bactéries intestinales de l'homme: origine non-iatrogène. Thèse de Doctorat n°95 Université Paris-sude. 1988.
72. P. Chadwich, N. Woodford, E. Karczmarski, S. Barrell, B. Oppenheim. Glycopeptide-resistant enterococci isolated from uncooked meat. . J Antimicrob Agents Chemother. 1996;38:908-9.
73. J.D. Pierre-Gros, PL. Courrier, JM. Bréard, JL. Vignot, T. Masseron, D. Garin. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les viandes. . BULL Epidemiol Hebd 1998;12:50-2.
74. D. Corpet. Résidus d'antibiotique et sélection des plasmides de résistance: le chémostat est-il un bon modèle? Zentralblatt für Bakteriologie Microbiologie und Hygiene. 1987;264:178-84.
75. D. Corpet. Antibiotic resistance from food. New England Journal of Medicine 5 Mai 1988 N°18. 1988;318:1206-7.
76. D. Corpet. Modélisation des facteurs écologiques influençant le transfert des plasmides in vivo et in vitro. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1986;18:127-32.
77. Sciences&Vie. Alimentation : faut-il avoir peur de manger? Science & Vie Excelsior publications SA HS n°208. 1999:160.
78. Actes du colloque Assa 17:18-12-01 "OGM et alimentation : peut-on évaluer les bénéfices pour la santé?".
79. V.S. Malik, M.K. Saroha. Marker gene controversy in transgenic plants. . J Plant Biochem Biotechnol. 1999;8:1-13.
80. Fédération Européenne de biotechnologie EFB: Les marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les plantes génétiquement modifiées 2001.
81. D.A. Goldstein, B. Tinland, L.A. Gilbertson, J.M. Staub, G.A. Bannon, R.E. Goodman, et al. Human safety and genetically modified plants: a review of antibiotic resistance markers and future transformation selection technologies. Journal of Applied Microbiology. 2005;99:7-23.

82. E.C. Dale, D.W. Ow. Intra- and intermolecular site-specific recombination in plant cells mediated by bacteriophage P1 recombinase. *Gene*. 1990;91:79-85.
83. J. Odell, P. Caimi, B. Sauer, Russel S. Site-directed recombination in the genome of transgenic tobacco. *Mol Gen Genet*. 1990;223:369-78.
84. S.H. Russell, J.L. Hoopes, J.T. Odell. Directed excision of a transgene from the plant genome. *Mol Gen Genet*. 1992;234:49-59.
85. E. Kay, T.M. Bertolla, R. Nalin, P. Simonet. In situ transfer of antibiotic resistance genes from transgenic (trans-plastomic) tobacco plants to bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:3345-51.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

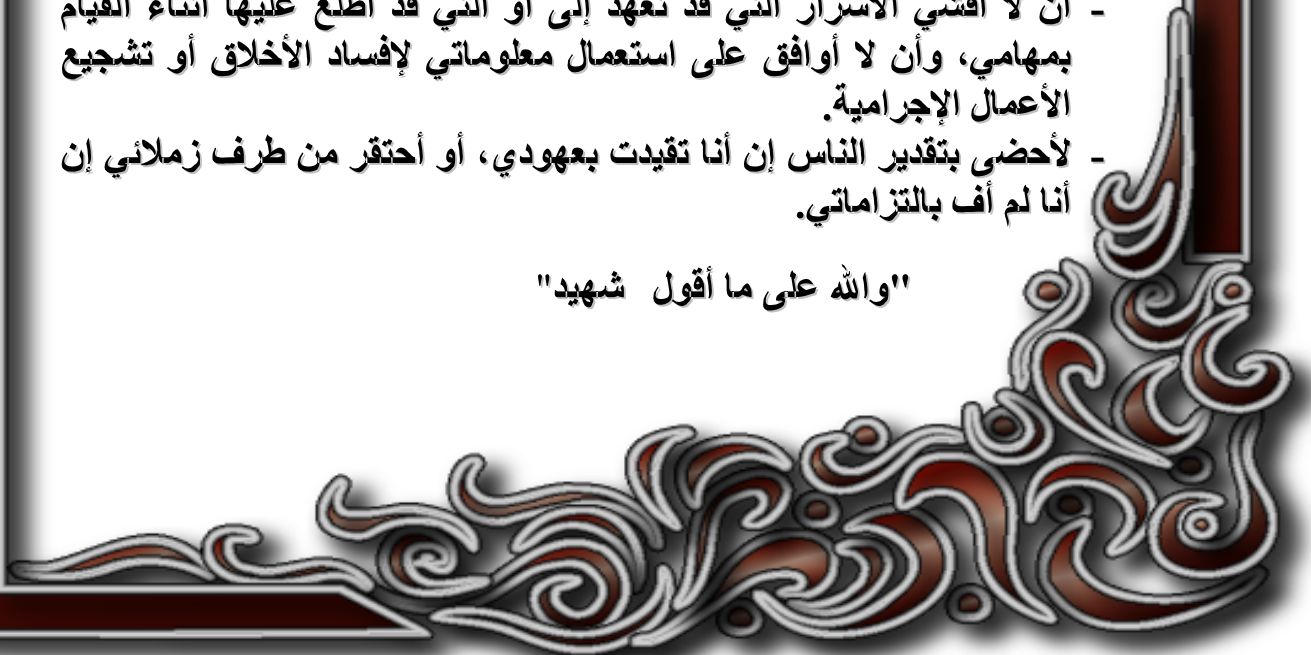
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة: 2012
أطروحة رقم : 02
العلاقة بين التغذية و مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية

للمستشفى العسكري التعليمي
محمد الخامس بالرباط
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرف

الآنسة : كريمة بنسودة

المزودة في : 26 نونبر 1986 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التغذية، المضادات الحيوية، مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية، علامة المقاومة
للمضادات الحيوية، كائنات معدلة وراثيا.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: يحيى الشراح
أستاذ في علم الصيدلة
السيدة: سكيينة الحمزاوي
أستاذة مبرزة في علم الاحياء الدقيقة
السيدة: سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الإحيائية
السيد: اسماعيل عبد الرحمان غرفي
أستاذ مبرز في الأمراض الصدرية
السيد: سعد ابن سودة قريشي
عضو مشرف