

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 101

**RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES  
VEHICULEE PAR LES ALIMENTS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**M. Ayoub CHADDADI**

*Né le 28 Mai 1987 à Safi*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Résistance bactérienne – Résidus d'antibiotiques – Marqueurs de résistance  
aux antibiotiques – Organismes génétiquement modifiés.

**JURY**

**Mme. F. JABOUIRIK**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. S. EL HAMZAOU**

Professeur Agrégé de Microbiologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**PRESIDENTE**

**RAPPORTEUR**

**JUGE**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur 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 AbdelmajidBELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
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

**PROFESSEURS :**

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
4. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
7. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie  
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie  
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

#### Décembre 1984

- |                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M' Barek*               | Immuno-Hématologie      |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

#### Novembre et Décembre 1985

- |   |   |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 20. Pr. BENSALD Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 22. Pr. IHRAI Hssain*                     | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |

#### Janvier, Février et Décembre 1987

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali                        | Radiologie                   |
| 25. Pr. AMMAR Fanid                      | Pathologie Chirurgicale      |
| 26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 27. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq  | Pneumo-phtisiologie          |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| 33. Pr. YAHYAOUI Mohamed                 | Neurologie                   |

#### Décembre 1988

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 36. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 38. Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

#### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed               | Médecine Interne         |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  | Cardiologie              |
| 42. Pr. CHAD Bouziane               | Pathologie Chirurgicale  |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid               | Pathologie Chirurgicale  |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed*            | Médecine-Interne         |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha              | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima             | Anatomie-Pathologique    |
| 47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |

48. Pr. SEDRATI Omar\*  
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Dermatologie  
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
56. Pr. BENSOUDA Yahia  
57. Pr. BERRAHO Amina  
58. Pr. BEZZAD Rachid  
59. Pr. CHABRAOUI Layachi  
60. Pr. CHANA El Houssaine\*  
61. Pr. CHERRAH Yahia  
62. Pr. CHOKAIRI Omar  
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
64. Pr. KHATTAB Mohamed  
65. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH  
67. Pr. TAOUFIK Jamal

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

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed  
69. Pr. BENOUDA Amina  
70. Pr. BENSOUDA Adil  
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
73. Pr. CHRAIBI Chafiq  
74. Pr. DAOUDI Rajae  
75. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
78. Pr. FELLAT Rokaya  
79. Pr. GHAFIR Driss\*  
80. Pr. JIDDANE Mohamed  
81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
82. Pr. TAGHY Ahmed  
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen  
85. Pr. AL BAROUDI Saad

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAAFAR Nouredine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha
90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUIAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi\*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed\*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed\*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed\*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. 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

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale

126.Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127.Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128.Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
129.Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130.Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131.Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133.Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134.Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135.Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136.Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137.Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139.Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140.Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142.Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

144.Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145.Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146.Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149.Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150.Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152.Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153.Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154.Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155.Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156.Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

157.Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158.Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159.Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160.Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161.Pr. CHAOURI Souad*	Radiologie
162.Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163.Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164.Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166.Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167.Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168.Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169.Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172.Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173.Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174.Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175.Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

176.Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178.Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179.Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180.Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181.Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182.Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183.Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184.Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

#### Novembre 1998

185.Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186.Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187.Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

#### Janvier 2000

188.Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189.Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190.Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophthalmologie
191.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193.Pr. CHAOUI Zineb	Ophthalmologie
194.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195.Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196.Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198.Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199.Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200.Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202.Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

204.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
205.Pr. TACHINANTE Rajae  
206.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

207.Pr. AIDI Saadia  
208.Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
209.Pr. AJANA Fatima Zohra  
210.Pr. BENAMR Said  
211.Pr. BENCHEKROUN Nabihha  
212.Pr. CHERTI Mohammed  
213.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
214.Pr. EL HASSANI Amine  
215.Pr. EL IDGHIRI Hassan  
216.Pr. EL KHADER Khalid  
217.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
218.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
219.Pr. HSSAIDA Rachid\*  
220.Pr. LACHKAR Azzouz  
221.Pr. LAHLOU Abdou  
222.Pr. MAFTAH Mohamed\*  
223.Pr. MAHASSINI Najat  
224.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
225.Pr. NASSIH Mohamed\*  
226.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-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

#### Décembre 2001

227.Pr. ABABOU Adil  
228.Pr. BALKHI Hicham\*  
229.Pr. BELMEKKI Mohammed  
230.Pr. BENABDELJLIL Maria  
231.Pr. BENAMAR Loubna  
232.Pr. BENAMOR Jouda  
233.Pr. BENELBARHDADI Imane  
234.Pr. BENNANI Rajae  
235.Pr. BENOUACHANE Thami  
236.Pr. BENYOUSSEF Khalil  
237.Pr. BERRADA Rachid  
238.Pr. BEZZA Ahmed\*  
239.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
240.Pr. BOUHOUCHE Rachida  
241.Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
242.Pr. CHAT Latifa  
243.Pr. CHELLAOUI Mounia

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

244.Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245.Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246.Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248.Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249.Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250.Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252.Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253.Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254.Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255.Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256.Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257.Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258.Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259.Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260.Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261.Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262.Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263.Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264.Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265.Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266.Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

#### Décembre 2002

268.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269.Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270.Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271.Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272.Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274.Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276.Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277.Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278.Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279.Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281.Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282.Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283.Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284.Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285.Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286.Pr. HADDOUR Leila  
 287.Pr. HAJJI Zakia  
 288.Pr. IKEN Ali  
 289.Pr. ISMAEL Farid  
 290.Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 291.Pr. KRIOUILE Yamina  
 292.Pr. LAGHMARI Mina  
 293.Pr. MABROUK Hfid\*  
 294.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 295.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 296.Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 297.Pr. OUJILAL Abdelilah  
 298.Pr. RACHID Khalid \*  
 299.Pr. RAISS Mohamed  
 300.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 301.Pr. RHOU Hakima  
 302.Pr. SIAH Samir \*  
 303.Pr. THIMOU Amal  
 304.Pr. ZENTAR Aziz\*

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

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

305.Pr. ABDELLAH El Hassan  
 306.Pr. AMRANI Mariam  
 307.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 308.Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 309.Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 310.Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 311.Pr. BOULAADAS Malik  
 312.Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 313.Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 314.Pr. CHERRADI Nadia  
 315.Pr. EL FENNI Jamal\*  
 316.Pr. EL HANCHI ZAKI  
 317.Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 318.Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 319.Pr. HACHI Hafid  
 320.Pr. JABOUIRIK Fatima  
 321.Pr. KARMANE Abdelouahed  
 322.Pr. KHABOUZE Samira  
 323.Pr. KHARMAZ Mohamed  
 324.Pr. LEZREK Mohammed\*  
 325.Pr. MOUGHIL Said  
 326.Pr. NAOUMI Asmae\*

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

327.Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
328.Pr. TARIB Abdelilah\*  
329.Pr. TIJAMI Fouad  
330.Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

331.Pr. ABBASSI Abdellah  
332.Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
333.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
334.Pr. ALLALI Fadoua  
335.Pr. AMAZOUZI Abdellah  
336.Pr. AZIZ Nouredine\*  
337.Pr. BAHIRI Rachid  
338.Pr. BARKAT Amina  
339.Pr. BENHALIMA Hanane  
340.Pr. BENHARBIT Mohamed  
341.Pr. BENYASS Aatif  
342.Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
343.Pr. BOUKLATA Salwa  
344.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
345.Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
346.Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
347.Pr. HAJJI Leila  
348.Pr. HESSISSEN Leila  
349.Pr. JIDAL Mohamed\*  
350.Pr. KARIM Abdelouahed  
351.Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
352.Pr. LAAROUSSI Mohamed  
353.Pr. LYAGOUBI Mohammed  
354.Pr. NIAMANE Radouane\*  
355.Pr. RAGALA Abdelhak  
356.Pr. SBIHI Souad  
357.Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
358.Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### **Avril 2006**

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
401. Pr. AKJOUJ Said\*  
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
404. Pr. BENCHEIKH Razika  
405 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire

432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtissam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 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  
 431. Pr. SEFIANI Sana  
 432. Pr. SOUALHI Mouna  
 434. Pr. TELLAL Saida\*  
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 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**

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 439. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 440. Pr. TOUATI Zakia  
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 443. 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\*  
 450. Pr. GHARIB Nouredine

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 générale  
 Chirurgie plastique

451. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 452. 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 \*  
 459. Pr. MRANI Saad \*  
 460. Pr. GANA Rachid  
 461. 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 \*  
 470. Pr. ACHACHI Leila  
 471. 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  
 478. Pr. SIFAT Hassan \*  
 479. Pr. HADADI Khalid \*  
 480. Pr. ABIDI Khalid  
 481. Pr. MADANI Naoufel  
 482. Pr. TANANE Mansour \*  
 483. Pr. AMHAJJI Larbi \*

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

### **Décembre 2008**

484. Pr TAHIRI My El Hassan\*  
 485. Pr ZOUBIR Mohamed\*

Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation

### **Mars 2009**

486. Pr. BJIJOU Younes  
 487. Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa  
 491. Pr. LAMSAOURI Jamal \*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique

492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique

534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544. Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

*\* Enseignants Militaires*

**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 OUAZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M <sup>ed</sup>	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

# *Dédicaces*

*A ALLAH*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTE LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*  
*SA MAJESTE LE ROI*  
*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général*  
*des Forces Armées Royales.*

*Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE.*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade  
ALI ABROUQ:*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde  
considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de Médecine Interne.*

*Inspecteur en second du Service de Santé des F A R*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde  
considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*AHMED MOUDEN :*

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie*

*Médecin-chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde  
considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*ABDELKRIM MAHMOUDI :*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Médecin-Chef de l'Hôpital*

*Militaire Moulay Ismail*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde  
considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HASSANE ISMAILI :*

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie*

*Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde  
considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
HDA ABDELHAMID:*

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde  
considération*

*A Monsieur le Médecin-Lt-Colonel*

*ABDELAZIZ BOUSNANE :*

*Commandant le Groupement Formation et Instruction*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde  
considération*

*A ceux qui me sont les plus chers*

*A ceux qui ont toujours crus en moi*

*A ceux qui m'ont toujours encouragé*

*Je dédie cette thèse*

*A Ma très chère Mère,*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.*

*Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A mon très cher frère HILMI*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour toi et ma gratitude.*

*Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Qu'ALLAH te bénisse et te protège.*

*A ma très chère sœur SANAE et son mari MOHAMED*

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde pour vous et vos enfants AYMAN et AYA.*

*Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.*

*A mon très cher frère ISSAM et sa femme SARA*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège ainsi que votre fils YOUSSEF et vous accorde santé, bonheur et prospérité.*

*Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.*

*A MES CHERS ONCLES DRISS, ABDELAH, ABDELRAHMANE ET SA  
FEMME,*

*A MES TANTES LATIFA, AZIZA ET SON MARI, RHIMOU ET SON  
MARI, AMINA ET SON MARI,*

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce  
travail et vous souhaite tout le bonheur du monde*

*A MES COUSINS ET COUSINES, AMINE, IMAD, HICHAM, ALI,  
KARIM, OMAR, AHMED, REDA, TAREK, KHALED, RACHID,  
MUSTAPHA, YOUSSEF, SALMA, ASMAE, SIHAM, KAWTAR, HODA,  
NAWAL, LAYLA, RAJAE*

*ET SURTOUT SURTOUT MA CHERE COUSINE AFAF ET SON MARI  
NASSIM*

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés, je vous  
dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur*

*A tous mes amis militaires et civils de la faculté  
de médecine et pharmacie Rabat :*

*ADIL, AYMAM, REDA, YOUSSEF, ANOUAR, YASSYN, KHALID,  
HAMZA, KHALIFA, YOUNESS, IMAD, GWATRI, AISSATE, CHAWCH,  
MEHSSANI, MARBOUH, ZAKARIA, AZIZ, HINDI, MESAAD,  
MOUMNI, KHAWDI, MEZGUIIDI, KASSOU, ZOUAKI, SABER,  
CHRAIBI, BOUTI, TOTO, BZIWI, SALAMATE, FELIX, SEHAR, BEN  
OMAR, BELGHITI, ... et tous ceux que j'aurais omis de citer.*

*A tous mes amis d'enfance:*

*MED ALI, ILIAS, YOUSSEF, JABRANE, ABDELWAHEB, TAHA.*

*A mon très cher ami ANISS et sa femme sans oublier son fils amine et à toute sa  
famille.*

*À toutes mes très chères amies:*

*SOUKAYNA, ILHAM, SARA, KAMAR, KAWTAR,  
CHAYMAE, AMINA, ZINEB, HASNAE*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amies sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.*

*Et à tous ceux que j'ai omis de citer.*

# *Remerciements*

*A notre maître et présidente de jury Madame le Professeur  
JABOURIK FATIMA, Professeur de Pédiatrie*

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.*

*Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse Madame le Professeur EL HAMZAOUI  
SAKINA, Professeur agrégé de Microbiologie,*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés pour que  
ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce  
travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions pour  
vos efforts inlassables.*

*Veillez accepter ma profonde reconnaissance.*

*A notre maître et Juge de thèse Madame le Professeur  
TELLAL SAIDA, Professeur de biochimie.*

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

*Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*



**LISTE DES  
ILLUSTRATIONS**

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

<b>AMG</b>	: aminoglycoside.
<b>ACNFP</b>	: Advisory Committee on Novel Foods and Processes.
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique.
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché.
<b>aph(3')-II</b>	: aminoglycoside phosphotransférase.
<b>BLSE</b>	: bêta-lactamases à spectre étendu.
<b>BGN</b>	: bacille gram negative.
<b>CMI</b>	: concentration minimale inhibitrice.
<b>CLSI</b>	: clinical and laboratory standards institute.
<b>C3G</b>	: céphalosporines de troisième génération.
<b>CLHP</b>	: chromatographie liquide haute performance.
<b>DSE</b>	: dose sans effet.
<b>E. Coli</b>	: Escherichia Coli.
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked-ImmunoSorbent-Assay.
<b>GMQ</b>	: Gain moyen quotidien de poids vif.
<b>HPLC-ESI</b>	: Chromatographie liquide haute performance avec ionisation électro-spray à pression atmosphérique .

<b>HPLC-SM/ APCI</b>	: chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse.
<b>IC</b>	: quantité de matière sèche consommée pour produire 1kg de poids vif de l'animal.
<b>LMR</b>	: limite maximale de résidu.
<b>nptII</b>	: néomycine phosphotransférase II.
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé.
<b>OGM</b>	: organismes génétiquement modifiés.
<b>PLP</b>	: protéines de liaison aux pénicillines.
<b>PBP</b>	: penicillin binding protein.
<b>RIA</b>	: Radio-Immuno-Assay.
<b>SM</b>	: spectrométrie de masse.

## **LISTE DE FIGURES :**

**Figure 1.** Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens.

**Figure 2.** Interaction de la pression de sélection d'antibiotiques et la lutte inadéquate contre les infections, dans la propagation de la résistance bactérienne.

**Figure 3.** Acquisition par la bactérie de gènes de résistance.

## **LISTE DES TABLEAUX :**

**Tableau I.** Principaux facteurs induisant la résistance bactérienne aux antibiotiques.

**Tableau II.** Principaux mécanismes de résistance.

**Tableau III.** Mécanismes de résistance selon la classe pharmacologique.

**Tableau IV.** Principaux antibiotiques utilisés dans le secteur agro-alimentaire.



**SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES</b> .....	3
<b>A-Définition de la résistance</b> .....	4
<b>B-Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance</b> .	5
1/Usage inapproprié d'antibiotiques .....	9
2/Utilisation d'antimicrobiens dans le secteur agro-alimentaire .....	9
3/Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants .....	10
<b>C-Types de résistance</b> .....	11
1/ Résistance naturelle (ou intrinsèque) .....	11
2/Résistance acquise.....	12
<b>D-Mécanismes</b> .....	15
1/Inhibition enzymatique .....	15
2/Réduction de la perméabilité cellulaire .....	17
3/Altération (ou modification) des sites de liaison .....	18
4/Pompes (transporteurs) à efflux .....	20
<b>E-Relation entre l'administration d'antibiotique et l'exposition des flores bactériennes chez l'animal et chez l'homme</b> .....	23
<b>CHAPITRE II : LES PRINCIPAUX ALIMENTS RESPONSABLES DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES</b> .....	25

<b>A-Aliments d'origine animale</b> .....	26
I-Risques liés aux résidus d'antibiotiques .....	26
1-Définition de résidu .....	26
2-Nature et propriétés des résidus .....	26
a-Résidus extractibles .....	26
b-Résidus non-extractibles .....	27
c-Propriétés des résidus .....	27
c-1 Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais:.....	27
c-2 Notion de toxicodisponibilité .....	28
3-Danger pour le consommateur dû à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale .....	28
a-Méthodes d'évaluation de la toxicité des résidus .....	29
a-1 Devenir des résidus chez l'homme .....	30
<a-1-1> Phénomène de dilution .....	30
<a-1-2> Phénomène d'absorption .....	30
<a-1-3> Phénomène de fixation .....	30
<a-1-4> Facteurs de variation de l'activité des résidus .....	31
a-2 Méthode d'évaluation de la dose sans effet d'un principe actif .....	31
a-3 Dose sans effet et étude de la toxicité des métabolites .....	33
a-4 Dose sans effet et « toxicité de relais » .....	34

b- Risques liés à la modification de la flore digestive par les Résidus d'antibiotiques .....	35
b-1 Flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation ..	36
b-2 Risques microbiologiques pour le consommateur .....	37
<b-2-1> Développement d'une pathologie gastro-intestinale .....	37
<b-2-2> Déséquilibre de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée .....	37
<b-2-3> Apparition de souches résistantes aux antibiotiques .....	38
<b-2-4> Modification de l'équilibre de la flore digestive .....	38
c- Etude des effets des résidus d'antibiotiques sur la résistance bactérienne aux antibiotiques de la microflore intestinale .....	39
<c-1> Etudes in vitro .....	39
<c-2> Etudes in vivo .....	41
- Etudes in vivo avec des volontaires humains .....	41
- Etudes in vivo avec des souris gnotobiotiques .....	42
<c-3> Résultats des études.....	44
4-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 Historique de la notion du temps d'attente .....	47
b-3 Expressions du temps d'attente .....	47
II- Risques liés aux bactéries résistantes .....	48
1- Risque de développement de bactéries résistantes chez les animaux d'élevage .....	49
2- Evaluation du risque dû au transfert de bactéries résistantes à l'homme.	50
III-Produits alternatifs aux antibiotiques utilisés en alimentation animale ....	50
1- Plantes aromatiques et odorantes .....	50
2- Argiles .....	51
3- Oligo-éléments .....	52
4- Enzymes .....	52
5- Exclusion compétitive .....	53
6- Prébiotiques .....	53
7- Acides organiques .....	54
a) Efficacité des acides organiques sur les germes pathogènes .....	54
b-Acidification en élevage : aspects pratiques.....	56
8- Probiotiques .....	57
<b>B-Aliments d'origine végétale.....</b>	<b>58</b>
Les marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les plantes génétiquement modifiées.....	58

1- Histoire des organismes génétiquement modifiés OGM .....	58
2- Intérêt de l'utilisation des gènes de résistance aux antibiotiques en génie génétique .....	59
3- Types de gènes utilisés comme marqueurs .....	60
4- Problème lié à l'utilisation des gènes de résistance aux antibiotiques en biotechnologie .....	61
5- Conditions de transfert d'un gène d'une plante à une bactérie .....	61
6- Cadre juridique et décisions réglementaires aux Etats-Unis et dans l'Union européenne .....	63
7- Evaluation de la sécurité des cultures contenant des gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques.....	64
8- Retrait des gènes marqueurs .....	67
9-Alternatives aux marqueurs de résistance aux antibiotiques .....	69
10-Utilisation des gènes marqueurs et résistance bactérienne aux antibiotiques .....	70

### **CHAPITRE III: PREVENIR L'EMERGENCE DE LA RESISTANCE**

#### **BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES VEHICULEE**

#### **PAR LES ALIMENTS .....**

#### **A-Motifs d'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production... 73**

1- Utilisation à titre thérapeutique curatif .....	73
2- Utilisation en métaphylaxie .....	73
3- Utilisation en antibio-prévention .....	74





# INTRODUCTION

L'avènement de l'antibiothérapie, dans les années 1940, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses (1). Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels a rapidement constitué un problème de santé important à l'échelle mondiale (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 OGM, 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 le mécanisme de la résistance bactérienne, déterminer les principaux aliments qui en sont responsables, et lutter contre l'émergence et la propagation de bactéries résistantes véhiculées par l'alimentation afin de garantir aux consommateurs des denrées alimentaires saines.

**CHAPITRE I :**

**La résistance bactérienne aux  
antibiotiques**

## **A-Définition de la résistance**

Un micro-organisme est considéré « résistant » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce ( 1). Les CMI ciblées pour une sensibilité, une sensibilité intermédiaire ou une résistance microbiologique pour chaque espèce de bactéries et pour chacun des antibiotiques sont déterminées par un laboratoire indépendant, le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et mises à jour régulièrement.

En fait, une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre *in vivo* à la suite d'un traitement.

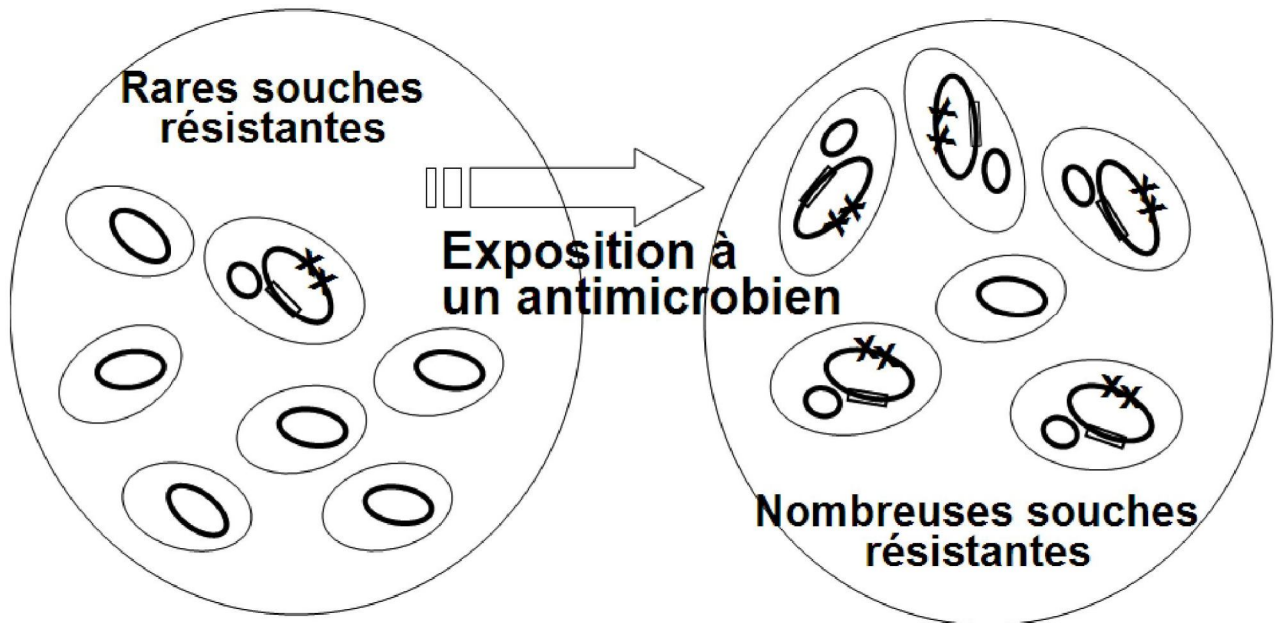
Parfois, la résistance à un antibiotique confère de la résistance à un autre antibiotique, et c'est ce que l'on appelle la résistance croisée. Les bactéries sont dites multi-résistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques (2,3,4).

## **B-Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance**

L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques sont le résultat d'une pression sélective exercée par les agents antimicrobiens et de la transmission de micro-organismes résistants (3).

L'exposition à un antimicrobien favorise la survie des souches bactériennes résistantes présentes dans une population. La réduction de la pression sélective des antibiotiques est importante pour prévenir l'émergence d'une résistance microbienne et préserver le plus longtemps possible l'efficacité des médicaments disponibles.

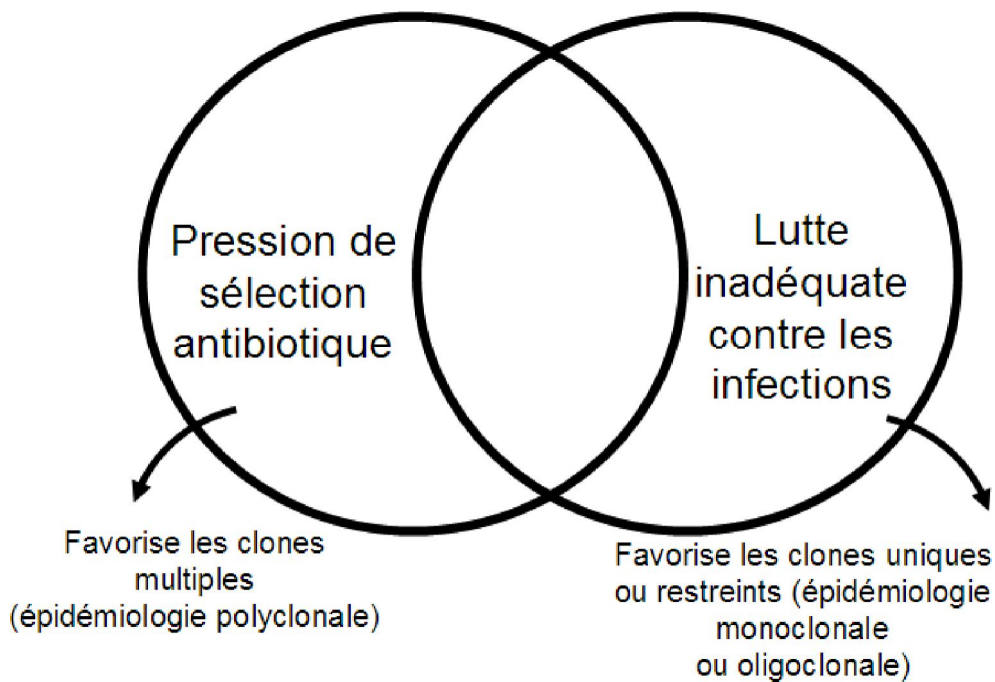
La figure 1 présente la manière dont la pression sélective de la résistance s'effectue (5). Elle décrit les événements qui suivent une mutation spontanée dans une population bactérienne. Si la mutation favorise l'émergence d'une résistance à un antibiotique, celui-ci va détruire les autres bactéries et sélectionner la souche mutante. Les mutants vont se multiplier et devenir prédominants.



**Figure 1.** Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens (5).

Lorsque les mesures de lutte contre les infections sont inadéquates, comme la déficience en lavage des mains, les clones résistants peuvent se propager d'un patient à l'autre en produisant une éclosion monoclonale ou oligoclonale, c'est-à-dire que toutes les bactéries résistantes sont identiques à la souche originale mutante ou présente un nombre restreint de clones.

La figure 2 illustre l'interaction de ces deux facteurs sur l'émergence et la propagation de souches bactériennes résistantes (4).



**Figure 2.** Interaction de la pression de sélection d'antibiotiques et la lutte inadéquate contre les infections, dans la propagation de la résistance bactérienne (4).

Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne sont présentés dans le tableau numéro I (6,7).

**Tableau I. Principaux facteurs induisant la résistance bactérienne aux antibiotiques (6,7).**

<b>Facteurs</b>	<b>Exemples (liste non exhaustive)</b>
Émergence de la résistance	Usage abusif d'antibiotiques; Gravité accrue de l'état des malades hospitalisés; Manque d'observance; Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique; Diagnostic non confirmé d'infection bactérienne; Utilisation inadéquate d'antibiotiques dans les pays en voie de développement.
Propagation des souches résistantes	Mesures d'hygiène inadéquates dans les hôpitaux; Non-respect des directives de lutte contre les infections; Promiscuité des patients hospitalisés; Réduction du personnel infirmier et de soutien; Déplacements accrus des patients (transferts de patients colonisés ou infectés entre hôpitaux et milieu communautaire) ; Voyages internationaux.
Utilisation d'antibiotiques dans le secteur agro-alimentaire	Animaux destinés à la consommation; Agriculture et aquaculture.
Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants	Agents antibactériens dans les produits d'entretien ménager, le dentifrice, les pastilles contre le mal de gorge, les savons, etc.

## **1/Usage inapproprié d'antibiotiques**

L'usage abusif des antibiotiques ou leur utilisation inadéquate est principalement responsable de l'émergence de la résistance microbienne, et celle-ci augmente à l'échelle mondiale (1).

Le nombre croissant de patients plus âgés ou présentant des déficits immunitaires plus marqués, les interventions chirurgicales plus complexes, l'utilisation accrue de procédures invasives, les systèmes de soutien des fonctions vitales plus avancés, comme la ventilation assistée, favorisent une utilisation fréquente et parfois inappropriée d'antibiotiques à large spectre d'activité (3,7).

Les traitements des patients simplement contaminés ou colonisés constituent un des principaux exemples d'usage abusif des antibiotiques. L'arrêt du traitement empirique lorsque les cultures sont négatives pourrait réduire considérablement l'utilisation d'antimicrobiens.

En milieu communautaire, la pression environnementale sur le corps médical, pour l'obtention d'une ordonnance a fortement contribué au développement de la résistance bactérienne. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, posologie insuffisante, mauvaise observance ou antibiotique non approprié semble jouer un rôle aussi important dans l'accroissement de la résistance que la sur-utilisation (1,3,7).

## **2/Utilisation d'antimicrobiens dans le secteur agro-alimentaire**

L'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur agro-alimentaire contribue au fardeau environnemental de la résistance, puisque des populations bactériennes comportant de nombreuses souches résistantes aux antibiotiques sont libérées

dans les excréments. Le transfert d'agents pathogènes résistants des animaux aux êtres humains peut aussi se faire par voie de contact direct ou au moyen d'eau ou de nourriture contaminées et permettre le transfert de gènes de résistance aux bactéries humaines.

### **3/Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants**

Les antibactériens, présents dans les dentifrices et incorporés dans de nombreux produits d'entretien ménager, accroissent la pression sélective de souches bactériennes résistantes à ces agents. Une fois présent, le mécanisme conférant la résistance peut entraîner une résistance croisée à l'égard d'autres antimicrobiens (6). L'usage d'antibiotiques topiques a aussi été associé au développement de résistance aux agents utilisés (8).

## **C-Types de résistance**

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans un élément mobile, comme les plasmides, les éléments transposables ou les intégrons (résistance extra-chromosomique).

La résistance peut être soit naturelle, soit acquise (9,10).

### **1/ Résistance naturelle (ou intrinsèque)**

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce.

Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien.

Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Par exemple, la résistance des entérobactéries et du *Pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à gram négatif à la vancomycine est naturelle.

La résistance bactérienne naturelle est permanente et d'origine chromosomique. La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) (9,10,11).

## **2/Résistance acquise**

Les bactéries peuvent développer de la résistance à un antibiotique préalablement sensible, ce qui implique des changements génétiques.

Cette résistance est souvent instable.

Ces changements peuvent être de deux types: soit une mutation spontanée, soit l'acquisition de gènes d'un autre micro-organisme (9,10,11).

### **a/Mutation chromosomique spontanée (évolution verticale)**

La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries.

Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Une mutation n'affecte qu'un caractère, et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action.

L'utilisation d'une association de deux ou de plusieurs antibiotiques semble pouvoir prévenir l'émergence de mutants résistants. Par exemple, la résistance à la rifampicine et aux quinolones résulte toujours d'une mutation (9,10,11).

### **b/Acquisition de gènes de résistance d'un autre organisme (évolution horizontale)**

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène représente la majorité des cas isolés en clinique et s'observe aussi bien chez les bactéries à gram positif qu'à gram négatif.

L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles. Dans ce dernier cas, les gènes de résistance se trouvent dans un fragment d'ADN bactérien situé à l'extérieur tels que les plasmides et/ou sur certains éléments mobiles du chromosome tels que les transposons.

Cette forme de résistance est transférable d'une bactérie à l'autre et même à des bactéries d'espèces différentes. Le transfert d'un seul plasmide augmente aussi le risque d'une résistance à plusieurs médicaments. Par exemple, *Shigella*, responsable de la diarrhée sanglante, peut transférer un plasmide avec résistance à quatre ou cinq antibiotiques différents.

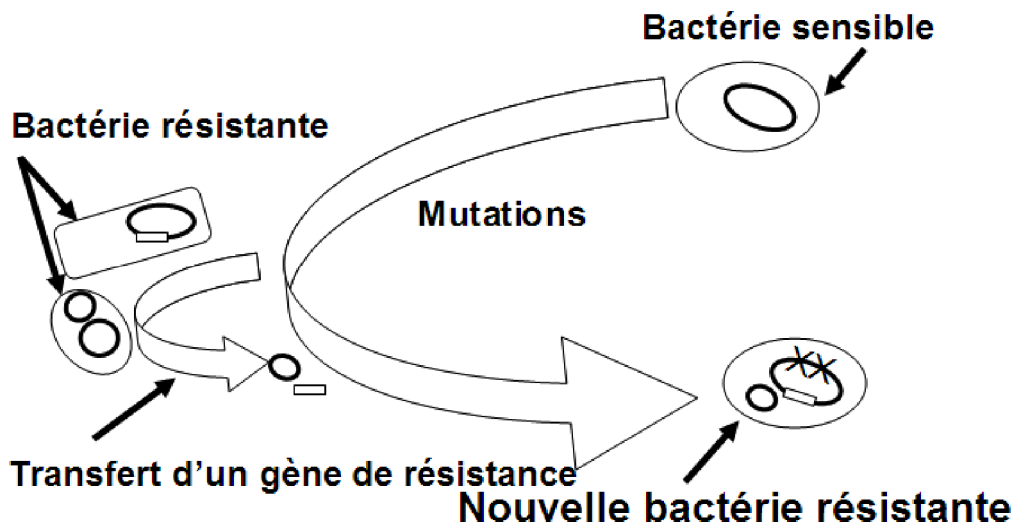
Les gènes ou les groupes de gènes de résistance peuvent s'acquérir par transformation, transduction ou conjugaison. La *transformation* permet l'acquisition et l'incorporation d'ADN libre dans l'environnement (dénudé) à la suite de la mort de la bactérie mère. (Exemple: le gonocoque résistant à la pénicilline).

La *transduction* est un mécanisme de transfert de gènes, dont le vecteur est un virus bactérien appelé bactériophage. Ce mécanisme permet le transfert d'information génétique entre bactéries appartenant essentiellement à la même espèce.

Les plasmides sont souvent transférés par conjugaison. La *conjugaison* est un processus au cours duquel l'ADN est transféré d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice par un mécanisme complexe nécessitant un étroit contact cellulaire, et responsable en grande partie de l'émergence d'une résistance chez les bactéries pathogènes. En pareil cas, la résistance se transmet aux bactéries

filles. Les bactéries ayant reçu cet élément mobile peuvent se rétablir et redevenir sensibles aux antibiotiques si elles ne sont pas exposées à ces derniers (9,10,11).

La figure 3 résume la manière dont les bactéries peuvent acquérir de la résistance aux antibiotiques (5).



**Figure 3.** Acquisition par la bactérie de gènes de résistance (5).

## **D-Mécanismes**

Il existe quatre principaux mécanismes par lesquels les micro-organismes développent de la résistance.

### **1/Inhibition enzymatique**

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes).

On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique (9,10,11).

#### *Production de $\beta$ -lactamases*

Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les  $\beta$ -lactamases inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame.

Puisque ce sont les antibiotiques les plus prescrits au monde, il n'est pas étonnant que la résistance à cette importante classe de médicaments pose un problème inquiétant (9,10,11).

Parmi les bactéries à gram positif, le *Staphylococcus aureus* ainsi que l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des  $\beta$ -lactamases transmises par des plasmides, et d'hydrolyser les pénicillines ou les céphalosporines.

Les bacilles à gram négatif (BGN), en particulier les entérobactéries, produisent une grande variété de  $\beta$ -lactamases, qui sont subdivisées en plusieurs sous-groupes. Ainsi, il existe plusieurs familles de  $\beta$ -lactamases, et on découvre régulièrement de nouvelles familles importantes d'enzymes (9,10,11).

Au début des années 1980, les céphalosporines de troisième génération (C3G) ont été commercialisées, mais à la suite de leur sur-utilisation pour le traitement de plusieurs infections, des changements relativement mineurs des séquences des gènes originaux ont entraîné une modification significative de l'affinité des enzymes pour le substrat, et il s'est développé un groupe de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu, les BLSE ou ESBL. La majorité de ces BLSE est dérivée des spectres TEM-1 et SHV-1 (12,13,14,15).

Actuellement, il existe plus de 90 types de  $\beta$ -lactamases TEM et 25 types de  $\beta$ -lactamases SHV. De nouvelles familles de BLSE ont été décrites récemment (CTX-M, OXA).

La résistance a évolué rapidement, et la substitution d'un petit nombre d'acides aminés des  $\beta$ -lactamases a permis, ensuite, à un certain nombre de bactéries de devenir encore plus résistantes, les  $\beta$ -lactamases médiées par le gène AmpC ou céphalosporinases de haut niveau.

Récemment, l'hyperproduction de céphalosporinases chromosomiques de très haut niveau a conféré également une nouvelle sorte de résistance aux C3G.

Ces enzymes ne détruisent pas l'antibiotique mais inhibent l'accès à son site d'action. Elles sont synthétisées chez des espèces naturellement productrices de céphalosporinases inductibles (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) qui, à la suite d'une mutation, en produisent en très grandes quantités. Il s'agit

d'un phénotype qualifié de « hyperproduction de céphalosporinases » ou de « céphalosporinases déréprimées » (12,13,14,15).

Par surcroît, la production de carbapénémases ou de métallo- $\beta$ -lactamases par les BGN peut les rendre résistantes à toutes les  $\beta$ -lactamines, y compris les carbapénèmes.

Bref, l'augmentation progressive de la résistance aux pénicillines, aux C1G, C2G et aux C3G avec l'apparition des BLSE, puis la diminution de l'efficacité des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases et finalement la production de carbapénémases inactivant les carbapénèmes, restreignent considérablement l'arsenal thérapeutique dont nous disposons et rendent le traitement antibiotique des infections résistantes de plus en plus complexe (12,13,14,15).

Mentionnons qu'il existe d'autres enzymes pouvant détruire d'autres classes pharmacologiques : l'aminoglycoside (AMG) acétyltransférase, l'AMG adényltransférase ou l'AMG phosphotransférase peuvent détruire les aminosides, et l'érythromycine estérase ou le chloramphénicol acétyltransférase en sont d'autres exemples (12,13,14,15).

## **2/Réduction de la perméabilité cellulaire**

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires: une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à gram négatif sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines caniculaires nommées porines (14,15).

Une altération des porines dans la paroi des bactéries à gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action.

Cette forme de résistance s'exerce généralement à l'endroit de plusieurs antibiotiques appartenant à plus d'une classe, étant donné que de nombreux médicaments différents peuvent emprunter la même porine.

D'autre part, la résistance est spécifique quand un seul agent emprunte cette porine. Par exemple, la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénem illustre la résistance spécifique causée par la perte d'une porine propre aux carbapénèmes (14,15).

Les mutations des porines joueraient un rôle important dans l'émergence d'une résistance, particulièrement à la suite d'une réduction du calibre des canaux ou du nombre de porines. L'imperméabilité liée aux porines s'associe souvent à la synthèse de  $\beta$ -lactamases pour conférer une résistance à la bactérie. Il arrive à l'occasion, qu'une bactérie ne devienne résistante que lorsque ces deux phénomènes se produisent simultanément. Par exemple, pour les *Enterobacter sp. et Serratia sp.*, la résistance à l'imipénem résulte à la fois d'une modification de la perméabilité cellulaire et d'une hausse de la synthèse des  $\beta$ -lactamases chromosomiques (14,15).

### **3/Altération (ou modification) des sites de liaison**

Phénomène engendré par des chromosomes ou des plasmides, ce mécanisme de résistance produit une baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action.

Voici quelques exemples de ce mécanisme de résistance:

**a. Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) aussi connues sous PBP (Penicillin Binding Protein)**

Ce phénomène réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les  $\beta$ -lactamines soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition de gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP.

Ce mécanisme de résistance est important chez les cocci à gram positif, comme le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pneumoniae*, alors qu'il serait beaucoup plus rare chez les bactéries à gram négatif.

Parmi les bactéries à gram négatif, la résistance par altération des PLP s'observe chez les espèces du genre *Neisseria* et, plus rarement, chez l'*Haemophilus influenzae* (9,11,15).

**b. Altération des sites de liaison ribosomaux**

L'altération intracellulaire de la sous-unité ribosomale cible dans la bactérie, peut atténuer les effets antibactériens des macrolides, de la clindamycine, des aminosides ou du chloramphénicol (9,11,15).

**c. Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase**

L'ADN gyrase est une enzyme nécessaire à l'activité des quinolones. Des mutations spontanées d'un seul acide aminé de l'ADN gyrase engendrent de la résistance. Il en est de même pour les mutations de la topoisomérase (9,11,15).

**d. Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne**

Ce phénomène peut être induit par l'utilisation de la vancomycine, comme pour l'entérocoque résistant à la vancomycine (9,11,15).

**e. Altération des enzymes cibles**

Une modification de la dihydroptéroate synthétase résistant à la liaison avec les sulfamidés et de la dihydroptéroate réductase insensible au triméthoprim entraîne également une résistance. La résistance des bactéries à gram négatif envers les sulfamidés est attribuable aux plasmides générant des enzymes résistantes (9,11,15).

**4/Pompes (transporteurs) à efflux**

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action à cause du pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux).

Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens.

Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne.

Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Ainsi, on sait que la ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine par la voie de ce mécanisme.

Parmi les bactéries d'importance clinique munies d'une pompe à efflux comme mécanisme de résistance, on trouve *E. coli*, *Shigella*. et *S. aureus* peuvent également comporter une pompe à efflux lui permettant d'acquérir une résistance aux macrolides (9,11,15).

**Tableau II. Principaux mécanismes de résistance (9).**

<b>Mécanismes de résistance</b>	<b>Conséquences</b>
Inhibition enzymatique.	Production d'une enzyme qui inactive ou détruit l'antibiotique; Mécanisme de résistance le plus répandu.
Réduction de la perméabilité cellulaire.	Changements de perméabilité de la paroi ou de la membrane bactérienne empêchant le médicament d'atteindre sa cible.
Altération des sites de liaison ciblés par l'antibiotique.	Baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action.
Pompes à efflux.	Antibiotique éjecté de la cellule par transport actif et site d'action devenant inaccessible.

**Tableau III. Mécanismes de résistance selon la classe pharmacologique (1,9,16)**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Résistance chromosomique</b>	<b>Résistance extra-chromosomique</b>
Aminosides	perméabilité, Modification de la cible (protéine S12 sous-unité 30S).	Inactivation par acétyltransférases, nucléotidyltransférases et phosphotransférases.
$\beta$ -lactamines	perméabilité, affinité des PLP, i synthèse des PLP, Synthèse de nouvelles PLP, Inactivation enzymatique par des céphalosporinases.	Inactivation par diverses $\beta$ -lactamases ou carbapénémases.
$\beta$ -lactamines & inhibiteurs de $\beta$ -lactamases.	Inactivation par des céphalosporinases chromosomiques.	Inactivation par $\beta$ -lactamases hyperproductrices et $\beta$ -lactamases résistantes aux inhibiteurs.
Glycopeptides		Modification de la cible, i affinité, ERV, 6 gènes de résistance identifiés (VanA, VanB, etc).
Macrolides		Méthylation du ribosome bactérien (ARN 23S).
Chloramphénicol	Perméabilité	Efflux actif, Inactivation par acétyltransférases.
Quinolones	Modification de la cible ADN-gyrase ou topoisomérase IV (gène gyrA, gyrB ou parC) par mutation spontanée, perméabilité	
Rifampicine	Modification de la cible (ARN polymérase ADN dépendante).	
Sulfamidés	perméabilité, modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase.	Dihydroptéroate synthétase additionnelle sans affinité pour sulfamidés.
Tétracyclines	Perméabilité	Efflux actif spécifique.
Triméthoprim	perméabilité, mutation de dihydrofolate réductase.	Dihydrofolate réductase additionnelle insensible au triméthoprim.

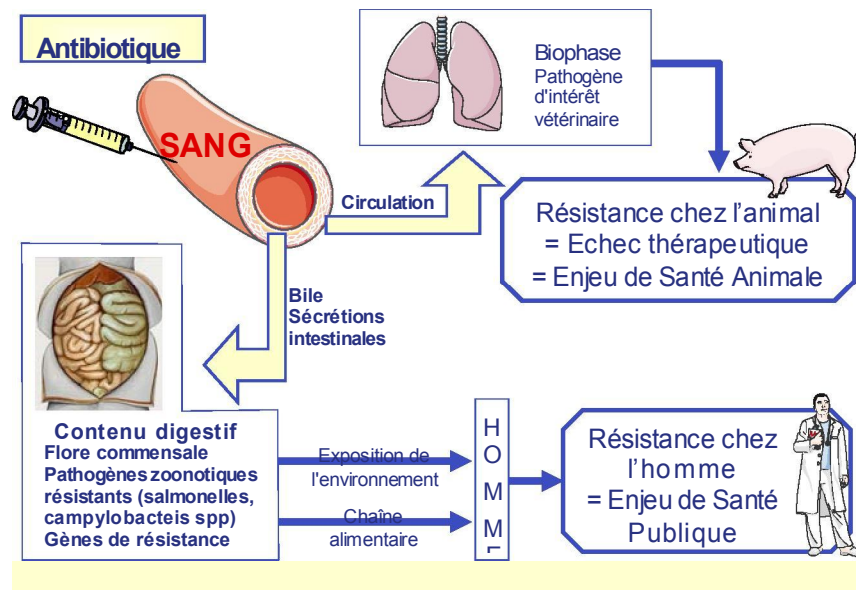
## **E-Relation entre l'administration d'antibiotique et l'exposition des flores bactériennes chez l'animal et chez l'homme (17)**

Le développement de la résistance aux antibiotiques au niveau des flores cibles (foyers infectieux) et non cibles (flore commensale digestive) aura un impact sur la santé animale et la santé publique.

La fraction de l'antibiotique atteignant le tube digestif exerce une pression de sélection importante sur les bactéries de l'écosystème du tube digestif distal.

Cela peut conduire à l'émergence de résistance de germes zoonotiques (*Salmonelle*, *E. coli*, ...) et/ou la constitution d'un réservoir de gènes de résistance chez des bactéries non pathogènes pour l'homme mais qui peuvent servir de vecteur de diffusion à ces gènes de résistance vers l'environnement ou la chaîne alimentaire.

## Résistance bactérienne aux antibiotiques véhiculée par les aliments.



**CHAPITRE II :**

**Les principaux aliments responsables  
de la résistance bactérienne aux  
antibiotiques**

## **A-Aliments d'origine animale**

### **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 (18).

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 (18).

#### **2-Nature et propriétés des résidus :**

La nature chimique des résidus est fortement conditionnée par les biotransformations. 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 (19).

***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 ces dernières. Ces résidus liés ont une demi-vie assez longue et constituent la majeure partie des résidus tardifs (19).

***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 CO<sub>2</sub> 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 » (19).

#### ***c-2 Notion de toxicodisponibilité :***

Les métabolites reconnus toxiques sont en général extractibles et donc relativement biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc toujours à craindre (19).

Les résidus liés sont généralement peu biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est faible (20). D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immune de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique.

### **3-Danger pour le consommateur dû 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(21,22,23):

- 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 (24).

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 (25).

***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 » (26).

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 (27).

*<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 (27).

*<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 (27):

- 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  $\beta$ -lactamines, les tétracyclines et le triméthoprime ont une meilleure activité antibiotique à un pH légèrement acide, les aminosides sont au contraire plus actifs à pH alcalin.

***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 anatomo-pathologiques.

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 d'une part au principe actif inchangé et d'autre part à l'ensemble de ses métabolites issus des biotransformations. On définit alors une DSE des résidus totaux (19).

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 (19).

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

DSE des résidus totaux dérive de celle du principe actif en tenant compte (19) :

- 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 (19).

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 (19).

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 (19).

- 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 (19).

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 (28). 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 » (29) ou « diminution de la résistance à la colonisation » (30, 31). 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 (28).

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 (32).

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 (32).

***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 (33).

*<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.*) (34). 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 (28).

*<b-2-2> Déséquilibre de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée :*

Une bactérie opportuniste, potentiellement pathogène pour certains individus sensibles tels que, 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, peut proliférer dans l'intestin, augmentant le risque d'infection pour l'individu atteint, ainsi que

le risque de dispersion dans la population (35). Les bactéries en cause sont des entérobactéries, des *pseudomonas*, des *entérocoques*, des *staphylocoques* et des levures.

<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 résistance potentialise la gravité des infections opportunistes. De plus, ces résistances peuvent être transmises à des bactéries pathogènes via le support génétique mobile (plasmide, transposon) (28) .

<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 (28). 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 (36).

Le métabolisme de certaines molécules par la flore peut également être modifié par les résidus, mais sans conséquence néfaste connue. Une étude utilisant un modèle chimiostatique de flore intestinale de l'homme 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 (37) .

***c- 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 (33). Cette étude ne doit pas entraîner une induction de la résistance, sauf rares exceptions comme pour l'érythromycine (26) .

***<c-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 (38). 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 (38).

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 doit être déterminée suite à une administration orale à des doses subthérapeutiques.
- Les antibiotiques peuvent altérer la flore dominante qui est composée principalement de bactéries anaérobies. Les effets réels d'*Escherichia*

*coli* représentant moins de 10 % de la flore intestinale, 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> 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 (39). Ces quantités sont plus élevées que les concentrations d'oxytétracycline capables de modifier in vitro l'équilibre des populations d'*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 (39). 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 :

- Impossibilité de tester des antibiotiques à usage vétérinaire sur l'homme.
- La majorité des individus portent des entérobactéries résistantes, et il est difficile de colliger un groupe de volontaires à faible taux d'*E. Coli* résistantes.

- 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.

Dans cette étude, deux modèles sont utilisés : le modèle dixénique et le modèle hétéroxénique.

Le modèle dixénique :

Deux souches isogéniques d'*E. coli*, dont l'une porte un plasmide de résistance à un ou plusieurs antibiotiques, 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 (40).

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 µg/ml et 16 µg/ml d'eau de boisson, en fonction du plasmide et de

l'antibiotique étudié (40). Ces concentrations sont très supérieures à la CMI de la souche sensible utilisée (0,5 µg/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 µg/ml. La dose de 0,5 µg/ml suffit à favoriser la croissance des bactéries porteuses de plasmides de résistance dans l'intestin des souris (40).

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 (32). Une étude avec un protocole similaire évalue les effets de la ciprofloxacine à des doses thérapeutiques et résiduelles. La ciprofloxacine 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 (36). 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, les résultats ne peuvent être directement extrapolés à l'homme.
- Ce modèle doit être employé quand l'antibiotique ne peut pas être directement administré à l'homme.

**<c-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 (20) .

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 (35).

#### **4-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 progrès spectaculaire dans les méthodes de détection, avec notamment le développement de la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP en anglais HPLC). Deux notions très importantes sont alors apparues : la notion de Dose Sans Effet (DSE) abordée précédemment, et la notion de Limite Maximale de Résidus (LMR 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 dépassé dans ou sur les denrées alimentaires (41).

###### ***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 (42) .

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 (43).

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 (44, 45). 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 (41).

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 de l'animal (état physiologique, race). Ils ne peuvent donc pas utiliser directement la LMR (46) .

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 » (41). 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 (47, 48).

### ***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 (49). 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 (26). 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 (50) .

### ***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 (41).

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 (41, 51).

## **II- Risques liés aux bactéries résistantes :**

Corpet a montré que des bactéries résistantes s'introduisent dans le tube digestif avec l'alimentation (52, 53). 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(54).

En Grande-Bretagne et en France, il a été mis en évidence la présence dans les viandes crues d'entérobactéries résistantes à la vancomycine provenant de volailles ou de bétail colonisés (52, 55, 56): 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 (57).

### **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 eux, une molécule, l'avoparcine, 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 (58, 59).

## **III-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 (60) .

### **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 le thym, la sauge ou l'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 (60).

## **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 (60).

### **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 (60).

### **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, béta-glucanases et phytases sont actives à des pH et des températures rencontrés dans les tractus intestinaux. Les enzymes thermostables résistantes aux traitements thermiques des céréales, et actives aux températures et pH physiologiques, sont nouvellement utilisées (60).

#### **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 (60).

#### **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 (60).

### **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 premier 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 préférer la flore pathogène (60).

#### ***a) Efficacité des acides organiques sur les germes pathogènes :***

Certains acides organiques tel que l'acide formique ont démontré un effet bactériostatique c'est-à-dire, capable d'inhiber les pathogènes dans le tube digestif. D'autres comme 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 (60).

#### **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  $RCO_2^-$ . 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, le 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. 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 (60).

### ***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 et 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 (60).

### **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 (60).

## **B-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- Histoire des organismes génétiquement modifiés OGM**

C'est très tôt que débute l'histoire des OGM, puisque les premiers ont été créés vers le **XVIème siècle**.

En fait, il s'agissait d'une création involontaire : quand les navigateurs ont ramené certaines plantes (comme le maïs, la tomate, la pomme de terre, les haricots...) en Europe, ces dernières ont dû s'adapter et se sont donc génétiquement modifiées.

C'est en **1908** que des américains découvrirent l'intérêt des plantes hybrides : en semant plusieurs sortes de maïs dans un même champ, les agriculteurs découvrirent que le maïs issu de ces croisements était beaucoup plus productif.

En **1977**, il a été découvert le transfert de gènes par des bactéries,

Et c'est en **1986** que les premières plantes transgéniques de laboratoire ont été plantées dans des champs.

En **1994**, la première plante transgénique a été commercialisée aux USA : il s'agissait d'une tomate à maturité retardée, et c'est dès **1995** que débutèrent les cultures transgéniques intensives aux Etats-Unis.

En Europe, ce n'est qu'en **1996** que l'Union Européenne autorisa l'importation d'un maïs transgénique, dans lequel ils ont injecté une bactérie (la *Bacillus thuringiensis* ) qui produit une protéine insecticide.

## **2- 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 tache-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.

### **3- 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 (61) . 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 (62,63,64). 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 (63) .

#### **4- 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.

#### **5- 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 fait 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 (63).

## **6- 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 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 nptII.

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 (63).

#### **7- 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 nptII 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.

- 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.

### **8- 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 (64,65,66,67) . 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 (64,68) .

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.

### **9-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 enregistrés 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 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.

### **10-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.

**CHAPITRE III:**

**Prévenir l'émergence de la résistance  
bactérienne aux antibiotiques véhiculée  
par les aliments**

## **A-Motifs d'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production**

Il existe quatre manières différentes d'utiliser les antibiotiques chez les animaux de production (69).

### **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 (70). Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant d'éviter la contamination humaine (18).

### **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 exposés mais ne présentant 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 (71).

### **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) (18).

### **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 (60) .

#### **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 (60) .

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 (72).

**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'amoindrir 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 allergies, ni toxicités. Par ailleurs, ils doivent apporter un avantage, tel qu'augmenter le rendement de production ou la qualité d'un produit (60) .

## **B-Antibiotiques utilisés dans le secteur agro-alimentaire (73,74,75,76,77)**

**Tableau IV.** Principaux antibiotiques utilisés dans le secteur agro-alimentaire (73,74,75,76,77).

<b>secteur agro-alimentaire</b>	<b>Raisons de leur utilisation</b>	<b>Antibiotiques utilisés</b>
Animaux destinés à la consommation	Favoriser la croissance; Prévenir les infections chez les animaux en bonne santé, vivant dans des espaces restreints; Traiter les animaux malades.	Glycopeptides, quinolones, streptogramines, aminosides et céphalosporines.
Aquaculture	Limiter la production de bactéries sur les poissons.	Salmoniculture utilisant de grandes quantités de tétracyclines et de quinolones.
Fruits et légumes	Allonger la période de conservation; Contrôler et prévenir les infections d'origine bactérienne.	Maraîchers américains pulvérisant les cultures avec de la tétracycline ou de la streptomycine.

## **C-Méthodes de recherche des résidus dans les denrées 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 (21) :

- 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 (78).

#### **<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 (79,80,81).

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 (80, 81).

#### **<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 (82).

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 (83). 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  $\beta$ 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 (82) .

**<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 au 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 (84).

**<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  $\beta$ -lactamine, de macrolide, de tétracycline, et ce, dans des types d'échantillons très variés tels que le lait ou les tissus (85).

Les techniques de chromatographie liquide sont en plein essor pour le contrôle au 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 (86). 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 (21). 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 électrospray à pression atmosphérique (HPLC-ESI), associée à la spectrométrie de masse (SM) (47, 86). C'est la technique de choix pour identifier et doser le chloramphénicol par exemple (21).
- L'HPLC-SM avec ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI en anglais) (21, 86, 87).

La chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse. Cette technique est également utilisée pour la confirmation des échantillons détectés positifs (86, 88).

## **D-Contrôle de l'usage de l'antibiothérapie animale en Europe (89)**

Comme en médecine humaine, il s'est avéré nécessaire de mettre en place, un plan pour mobiliser tous les acteurs autour de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage durant les cinq années qui viennent 2017.

En France, fort de ces inquiétudes, le Ministre en charge d'agriculture a voulu mobiliser de manière cohérente et soutenue, l'ensemble des professionnels impliqués dans la mise en œuvre d'un plan national d'action de réduction des risques de résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire.

L'objectif du plan d'action est double :

- > d'une part, diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne, et à ses conséquences sur la santé des animaux et la santé publique,
- > d'autre part, préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique, et ce d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux antibiotiques, en médecine vétérinaire, est réduite.

Il vise une réduction de 25 % de l'usage en 5 ans en développant les alternatives permettant de préserver la santé animale tout en évitant de recourir aux antibiotiques (89).

Ce plan est basé sur 5 axes (89) :

**AXE 1 PROMOUVOIR LES BONNES PRATIQUES ET  
SENSIBILISER LES ACTEURS AUX RISQUES LIÉS À  
L'ANTIBIORÉSISTANCE ET À LA NÉCESSITÉ DE  
PRÉSERVER L'EFFICACITÉ DES ANTIBIOTIQUES**

**Mesure n° 1** : Concevoir et diffuser des outils de sensibilisation aux risques liés à l'antibiorésistance et de promotion des bonnes pratiques permettant de prévenir le recours aux antibiotiques à l'intention des éleveurs

**Mesure n°2** : Développer une offre de formation continue adaptée en matière de biosécurité et de bonne utilisation des antibiotiques

**Mesure n°3** : Sensibiliser aux risques liés à l'antibiorésistance dès la formation initiale des professionnels de l'élevage

**Mesure n°4** : Faire de la visite du vétérinaire un moment privilégié entre éleveurs et vétérinaire pour échanger sur les questions relatives à l'usage des antibiotiques

**Mesure n°5** : Construire des outils d'auto-évaluation pour les éleveurs et les vétérinaires

**Mesure n°6** : Développer des guides de bonnes pratiques de la prescription d'antibiotiques portant prioritairement sur les pathologies identifiées dans les groupes de travail

**Mesure n°7** : Renforcer la formation continue et l'information des vétérinaires, notamment le module «pharmacie vétérinaire» proposé dans la formation portant sur le mandat sanitaire

**Mesure n°8 :** Renforcer la formation initiale des vétérinaires sur le sujet de l'antibiorésistance, notamment sur l'antibiothérapie appliquée

**Mesure n°9 :** Renforcer l'information et la sensibilisation des pharmaciens sur le sujet de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire

**Mesure n°10 :** Améliorer la communication scientifique auprès des professionnels prescripteurs et dispensateurs et mettre à disposition des professionnels des données en matière de résistance

**Mesure n° 11 :** Inciter les laboratoires réalisant des antibiogrammes à utiliser des méthodes validées dédiées à la médecine vétérinaire et à développer des réseaux entre eux

**Mesure n°12 :** Poursuivre les échanges sur les questions relatives à l'antibiorésistance entre partenaires au sein de plates-formes, tels que les groupes de travail issus du comité national de coordination pour un usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire

**Mesure n°13 :** Promouvoir le bon usage des antibiotiques auprès des propriétaires d'animaux de compagnie à travers une campagne de communication

**AXE 2 DÉVELOPPER LES ALTERNATIVES PERMETTANT D'ÉVITER  
LES RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES**

**Mesure n° 14 :** Développer des outils de la prophylaxie sanitaire et des mesures zootechniques

**Mesure n°15 :** Promouvoir la recherche dans le domaine de l'immunité et de l'utilisation de vaccins ou d'auto-vaccins

**Mesure n°16 :** Développer les moyens diagnostiques rapides validés pour certaines filières

**Mesure n°17 :** Préserver le maintien des AMM des molécules antibiotiques anciennes, non critiques

**Mesure n° 18 :** Soutenir la recherche de nouvelles molécules antibiotiques réservées à la médecine vétérinaire et non critiques pour la médecine humaine

**Mesure n°19 :** Evaluer le bénéfice de traitements alternatifs permettant de limiter le recours aux antibiotiques

**Mesure n°20 :** Rechercher des solutions pour les espèces mineures, en lien notamment avec la disponibilité des médicaments vétérinaires

**Mesure n°21 :** Soutenir un programme de recherche fondamentale sur les mécanismes de résistance

**Mesure n°22 :** Étudier l'opportunité d'une redevance dédiée au financement des actions préventives du plan, principalement la mise en place des recommandations des guides de bonnes pratiques d'élevage et le développement des alternatives techniques permettant de réduire le recours aux antibiotiques

### **AXE 3 RENFORCER L'ENCADREMENT ET RÉDUIRE LES PRATIQUES À RISQUE**

**Mesure n°23 :** Mieux prendre en compte le risque lié à l'antibiorésistance dans l'évaluation et la réévaluation du dossier d'AMM, en particulier pour les génériques

**Mesure n°24 :** Améliorer les informations contenues dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et insérer un message d'éducation sanitaire dans les notices

**Mesure n°25 :** Etablir la liste des antibiotiques «critiques» dont il faut prioritairement préserver l'efficacité pour l'homme

**Mesure n°26 :** Limiter la prescription des antibiotiques «critiques» dont il faut prioritairement préserver l'efficacité pour l'homme

**Mesure n°27 :** Améliorer la prescription des antibiotiques par des mesures spécifiques adaptées à chaque espèce

**Mesure n°28 :** Améliorer l'encadrement de la prescription sans examen clinique préalable des antibiotiques, dans le cadre du protocole de soins, d'une part, et dans le cadre des programmes sanitaires d'élevage, d'autre part

**Mesure n°29 :** Réviser l'encadrement des pratiques commerciales liées à la vente des antibiotiques, en particulier par la suppression de contrats de coopération commerciale et la limitation des marges susceptible d'influencer la prescription

**Mesure n°30 :** Adapter les conditionnements pour permettre une utilisation optimale

**Mesure n°31 :** Renforcer le contrôle de la publicité sur les antibiotiques et promouvoir la vaccination

**Mesure n°32 :** Mieux réprimer les usages illégaux et les trafics

**Mesure n°33 :** Renforcer les contrôles de la prescription, de la délivrance et de l'usage des antibiotiques

#### AXE 4 CONFORTER LE DISPOSITIF DE SUIVI DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

**Mesure n°34 :** Poursuivre le suivi des ventes d'antibiotiques et de l'exposition et analyser les données relatives aux aliments médicamenteux

**Mesure n°35 :** Mettre en place des enquêtes régulières sur des échantillons représentatifs de vétérinaires et d'éleveurs et étendre les enquêtes de pharmaco-épidémiologie à toutes les filières

**Mesure n°36 :** Renforcer le suivi de l'antibiorésistance

**Mesure n°37 :** Examiner l'impact de l'utilisation des antibiotiques dans l'environnement des élevages

**AXE 5 PROMOUVOIR LES APPROCHES EUROPÉENNES ET LES  
INITIATIVES INTERNATIONALES**

**Mesure n°38** : Améliorer la veille technique et réglementaire internationale

**Mesure n°39** : Renforcer le programme de surveillance des animaux, des aliments pour animaux et des denrées échangées ou importées dans l'Union européenne



**CONCLUSION**

La résistance bactérienne nous concerne tous. Elle remet en cause l'efficacité des antibiotiques. Celle-ci ne dépend pas seulement de la consommation individuelle d'antibiotiques, mais aussi de leur utilisation globale, tous secteurs confondus, tous pays confondus.

En effet, une personne qui n'a jamais pris d'antibiotiques, peut attraper une bactérie multi-résistante contre laquelle aucun antibiotique ne sera efficace.

Ce phénomène global qui se développe de façon inquiétante et risque de devenir à court terme un réel problème de santé publique, doit être traité dans son ensemble.



**RESUME**

## **Résumé**

**Titre :** Résistance bactérienne aux antibiotiques véhiculée par les aliments.

**Auteur :** M. Ayoub CHADDADI

**Mots clés :** Résistance bactérienne, résidus d'antibiotiques, marqueurs de résistance aux antibiotiques, organismes génétiquement modifiés.

De nos jours, les antibiotiques sont utilisés de manière anarchique, ce qui favorise l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes, outre la médecine humaine et vétérinaire, on utilise les antibiotiques comme facteurs de croissance dans les élevages et en biotechnologie dans les organismes génétiquement modifiés.

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.

Ainsi, L'usage optimal des antibiotiques constitue la pierre angulaire de la réduction de l'antibiorésistance. Une collaboration multidisciplinaire et la mise sur pied d'un programme de surveillance efficace de l'usage des antibiotiques chez les animaux devraient être intégrées afin d'améliorer la qualité des denrées alimentaires et par conséquent lutter contre l'émergence de cette résistance.

## **Summary**

**Title:** Bacterial resistance to antibiotics mediated by food.

**Author:** Mr. Ayoub CHADDADI

**Keywords:** bacterial resistance, antibiotic residues, antibiotic resistance markers, genetically modified organisms.

Today, antibiotics are used haphazardly, which promotes the emergence of bacteria more resistant, in addition to human and veterinary medicine, antibiotics are used as growth promoters in livestock and in biotechnology in genetically modified organisms.

This overuse, 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 food chain.

Thus, the optimal use of antibiotics is the cornerstone of reducing antibiotic resistance. Multidisciplinary collaboration and the establishment of an effective monitoring program for the use of antibiotics in animals should be incorporated to improve food quality and consequently fight against the emergence of resistance.

## الملخص

**العنوان:** مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية الناتجة عن التغذية.

**الكاتب:** السيد أيوب الشدادي.

**الكلمات الأساسية:** مقاومة الجراثيم، بقايا المضادات الحيوية، علامات المقاومة للمضادات الحيوية، الكائنات المعدلة وراثيا.

حاليا، يتم استخدام المضادات الحيوية بشكل عشوائي، وهو ما يساهم في ظهور بكتيريات أكثر مقاومة، بالإضافة إلى استعمالها كأدوية بشرية وبيطرية، تستخدم المضادات الحيوية كمساعدات للنمو في تربية المواشي و الدواجن و في مجال التكنولوجيا الحيوية عند الكائنات المعدلة وراثيا.

هذا الاستهلاك المفرط في كافة القطاعات، يعزز التطور السريع لظاهرة عامة، أنها مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية، المرتبطة بانتقال بقايا المضادات الحيوية والجينات البكتيرية المقاومة إلى الإنسان عبر السلسلة الغذائية.

وهكذا، فإن الاستخدام المناسب للمضادات الحيوية يشكل الأساس للخفض من المقاومة للمضادات الحيوية. وينبغي إدراج تعاون متعدد التخصصات وإنشاء برنامج فعال لمراقبة استخدام المضادات الحيوية عند الحيوانات لتحسين جودة الأغذية وبالتالي محاربة ظهور هذه المقاومة.



**BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Avorn JL, Barrett JF, Davey PG, McEwen SA, O'Brien TF, Levy SB. Organisation mondiale de la santé (OMS). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for the prudent use of antibiotics, 2001. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf) (site visité le 30 mars 2009).
- [2] Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest* 2001;119(suppl 2):397-404.
- [3] Simonsen GS, Tapsall JW, Allegranzi B, Talbot EA, Lazzari S. The antimicrobial resistance containment and surveillance approach -- a public health tool. *Bulletin of World Health Organization* 2004;82:928-34.
- [4] Ahmad M, Urban C, Mariano N, Bradford PA, Calgani E, Projan JS et coll. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999;29:352-5.
- [5] The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings ». <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/slideset.htm> (site visité le 23 avril 2009).
- [6] Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest* 2001;119(suppl 2):405-11.
- [7] Rybak MJ. Resistance to antimicrobial agents: an update. *Pharmacotherapy* 2004;24(suppl 12):203-15.

- [8] Graham DR, Correa-Villasenor A, Anderson RL, Vollman JH, Baine WB. Epidemic neonatal gentamicin-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection associated with nonspecific topical use of gentamicin. *J Pediatr* 1980;97:972-8.
  
- [9] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell. Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Sixième édition, Elsevier, Churchill Livingstone éditeurs, USA. Édition en ligne. <http://www.ppidonline.com> (site visité le 1er avril 2009).
  
- [10] Lewis R. US Food and Drug Administration (FDA). The rise of antibiotic-resistant infections. [http://www.fda.gov/fdac/features/795\\_antibio.html](http://www.fda.gov/fdac/features/795_antibio.html) (site visité le 23 avril 2009).
  
- [11] Yamashita SK, Louie M, Simor AE, Rachlis A. Microbiological surveillance and parenteral antibiotic use in a critical care unit. *Can J Infect Dis* 2000;11:107-11.
  
- [12] Sanders CC, Sanders WE Jr.  $\beta$ -lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992;15:824-39.
  
- [13] Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
  
- [14] Knothe GP, Shah P, Kremery V, Antai M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315-7.

- [15] Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for Escherichia coli-producing extended-spectrum  $\beta\beta$ -lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M Genes. Clin Infect Dis 2004;38:1736-41.
- [16] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et coll. Infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159-77.
- [17] KESTEMAN A-S. Thèse :Influence des facteurs associés à une antibiothérapie de type métaphylactique sur les relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques. Conséquences sur les schémas posologiques et sur l'émergence de résistance . 14 décembre 2009
- [18] R. Stoltz. Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale : evaluation et maitrise de ce danger. Thèse de Doctorat vétérinaire, Ecole nationale vétérinaire de lyon n°97. 2008:11-64.
- [19] E. Dziedzic. Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon n°99. 1988:192.
- [20] 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.

- [21] M. Reig, F. Toldra. Veterinary drug residues in meat : Concerns and rapid methods for detection Meat Science. 2008;78(1-2):60-7.
- [22] A.D. Dayan. Allergy to antimicrobial residues in food : assessment of the risk to man Veterinary Microbiology. 1993;35(3-4):213-26.
- [23] 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.
- [24] P. Veyssier. Effets secondaires des antibiotiques. Rev Prat Médecine Générale. 1988;3:15-9.
- [25] 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.
- [26] G. Milhaud, J.M. Person. Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait Rec Méd Vét. 1981;157(2):179-85.
- [27] 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.
- [28] 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.

- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] E.J. Vollaard, H.A.L. Clasener. Colonisation resistance Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994;38(3):409-14.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] CVMP/VICH/467/03-FINAL-corr. 2004.
- [35] 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.

- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] C. Tancrede, R. Barakat. Ecological impact of low doses of oxytetracycline on human intestinal microflora Adv Vet Med. 1989;42:35-9.
- [40] 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.
- [41] M. Laurentie, P. Sanders. Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires. 2002;15:197-201.

- [42] F. Maleysson. Antibiotiques dans la viande. La menace. Que Choisir. 1997;335:36-40.
- [43] 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.
- [44] R.I. Dave, N.P. Shah. Characteristics of bacterocin produced by *Lactobacillus acidophilus* Int Dairy J. 1997;7:707-15.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] E. Sachot, J.D. Puyt. Les différents calculs du temps d'attente Le point Vétérinaire. 2001;32(212):48-51.
- [49] 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.

- [50] WHO. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Sixty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives. 2006:80.
- [51] T. Whittam. Pharmacokinetics and milk discard time of pirlymicin after intramammary infusion; a population approach Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics 1999;22:41-51.
- [52] A. Andremont. Conséquences de l'antibiothérapie sur l'écosystème intestinal. Club d'infectiologie. 2000.
- [53] 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.
- [54] D. Corpet. Résistance aux antibiotiques des bactéries intestinales de l'homme: origine non-iatrogène. Thèse de Doctorat n°95 Université Paris-sude. 1988.
- [55] P. Chadwich, N. Woodford, E. Karczmariski, S. Barrell, B. Oppenheim. Glycopeptide-resistant enterococci isolated from uncooked meat. . J Antimicrob Agents Chemother. 1996;38:908-9.
- [56] J.D. Pierre-Gros, P.L. Courrier, J.M. Bréard, J.L. Vignot, T. Masseront, D. Garin. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les viandes. . BULL Epidemiol Hebd 1998;12:50-2.

- [57] D. Corpet. Résidus d'antibiotique et sélection des plasmides de résistance: le chémostat est-il un bon modèle? *Zentralblatt für Bacteriologie Microbiologie und Hygiene*. 1987;264:178-84.
- [58] D. Corpet. Antibiotic resistance from food. *New England Journal of Médecine* 5 Mai 1988 N°18. 1988;318:1206-7.
- [59] D. Corpet. Modélisation des facteurs écologiques influençant le transfert des plasmides in vivo et in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1986;18:127-32.
- [60] P. Devie, A. Le Goaziou, A. Divol, M. Olivon, G. Gilbert, J. Petit, et al. *Les antibiotiques dans l'alimentation animale*. 2006.
- [61] Actes du colloque Assa 17:18-12-01 "OGM et alimentation : peut-on évaluer les bénéfices pour la santé?".
- [62] V.S. Malik, M.K. Saroha. Marker gene controversy in transgenic plants. *J Plant Biochem Biotechnol*. 1999;8:1-13.
- [63] Fédération Européenne de biotechnologie EFB: *Les marqueurs de résistance aux antibiotiques dans les plantes génétiquement modifiées* 2001.
- [64] 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.

- [65] 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.
- [66] J. Odell, P. Caimi, B. Sauer, Russel S. Site-directed recombination in the genome of transgenic tobacco. *Mol Gen Genet*. 1990;223:369-78.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] Schwarz, Kehrenberg. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;17(6):431-7.
- [70] 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.
- [71] Maillard. Antibiothérapie respiratoire *La Dépeche Vétérinaire*. 2002;80:15-7.
- [72] 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.

- [73] Morley PS, Apley MD, Besser TE, Burney DP, Fedorka-Cray PJ, Papich MG et coll. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005;19:617-29.
- [74] Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, Frimodt-Moller N, Poulsen RL, Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001;345:1161-6.
- [75] Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques: Agroalimentaire, 2005. <http://www.ccar-ccra.com/french/agrifood-f.shtml> (site visité le 31 mars 2009).
- [76] McEwen S. Santé Canada. Rapport du Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine. Direction des médicaments vétérinaires, 2002. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram\\_final\\_report-rapport\\_06-27\\_cp-pc\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram_final_report-rapport_06-27_cp-pc_f.html) (site visité le 31 mars 2009).
- [77] Younes T, Diouri A. Antibiorésistance et consommation de viande. *Reviews in Biology and Biothechnology* 2004;3:2-15.
- [78] J.P. Fergusson, 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.

- [79] C. Creff-Froger. Détection des résidus à activité antibiotique dans le muscle. Méthode des quatre boîtes Ministère de l'agriculture et de la pêche, Rapport DGAI-LMV/90/01. 2002:11.
- [80] A.L. Myllyniemi, H. Sopila, L. Nuotio, A N, T. Honkanen-Buzalski. An indirect conductimetric screening method for the detection of antibiotic residues in bovine kidneys. *The Analyst*. 2002;127(9):1247-51.
- [81] 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.
- [82] P. Brouilliet. Les tests rapides de détection des antibiotiques dans le lait. *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*. 2002;15:183-9.
- [83] 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 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(8):2822-7.
- [84] S.A. Haughey, C.A. Baxter. Biosensor screening for veterinary drug residues in foodstuffs. *Journal of AOAC International*. 2006;89(3):862-7.
- [85] 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.

- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] Ministère de l'agriculture de l'alimentation de la pêche de la ruralité et de l'aménagement du territoire. plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. 2011.32p.

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية الناجمة عن التغذية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد : أيوب الشداوي**

المزاد في : 28 ماي 1987 بآسفي

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** مقاومة الجراثيم – بقايا المضادات الحيوية – علامات المقاومة للمضادات الحيوية –  
الكائنات المعدلة وراثيا.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيسة

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة

عضوة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الإحيائية