

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE - ALGER

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RESIDUS
D'ANTIBIOTIQUES DANS LA CHAIR DE POISSON**

Présenté par : Melle BEHNAS ZINEB

Soutenu le : 30-06-2009

Le jury :

- . **Président:** Mr. BENDEDDOUCHE. B (M.C)
- . **Promoteur:** Mr MOHAMMEDI. D (M.A)
- . **Examinatrice :** Mme HAFSI. F (M.A)
- . **Examinatrice :** Mme GAOUAS (M.A)

Année universitaire

2008/2009

Remerciements

Louanges à Dieu le Tout Puissant pour nous avoir donné force et santé

Requises pour mener à bien ce projet.

Je tiens à exprimer ma gratitude à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à mener à bien ce modeste travail.

Au Docteur BENEDEDOUCHE.B Maître de conférences à l'ENV, de nous avoir honoré en acceptant la présidence de ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

Au Docteur MOHAMMDI. D mon promoteur chargé de cours à l'ENV pour son encadrement. Je le remercie pour, ses conseils qui m'ont permis de mener à bien ce mémoire de fin d'étude.

A Mme HAFSI et Mme GAOUAS chargées de cours à l'ENV d'avoir fait partie de ce jury. Qu'elles trouvent ici l'expression de mon profond respect.

Je tiens à remercier en particulier Docteur NEDJAR. K pour tous ses conseils et ses encouragements.

Pour son aide très précieuse. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect

Enfin, je remercie tous ceux qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de ma formation à l'ENV.

Dédicaces

Je dédie ce travail

D'abord à mon défunt oncle ADLENE qui lui-même était Dr vétérinaire

« Que dieu tout puissant ait son âme ».

A mes parents surtout à ma mère « symbole d'abnégation »

A mes frères : Samir .Adam et Sid-Ali

A toute la famille Bennamoune de Constantine et surtout à mes grands parents, à mes oncles, à mes cousins et cousines entre autre Yasmine à qui je souhaite le succès au BAC

A la famille Behnas, Oudina et Tekhnouni d'Alger et plus particulièrement mes tantes « Zoulikha » et « Salwa »

A mes cousins et cousines d'Alger et à leur tête Sana et Nadia

Enfin à ma très chère tante et « 2ème maman »HOUDA à qui je dois beaucoup, mon plus grand soutien durant toutes mes années d'études.

A toutes mes copines de l'ENV.

A tous mes amis de Constantine.

A toute la promotion 2009 de l'ENV.

Zineb

SOMMAIRE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN PISCICULTURE

I.1. Rappel sur l'élevage de poissons.....	01
I.1. 1.Définition	01
I.1.2. L'aquaculture en Algérie.....	01
I.1.3. Les principales maladies affectant les poissons.....	01
I.2. Traitement des poissons.....	02
I.2.1 Usage des antibiotiques en pisciculture.....	02
I.2.2- les substances antibactériennes.....	03
I.2.3- Les antibiotiques d'aquaculture en Algérie.....	03
I.2.4- posologie et indication.....	04

CHAPITRE II : ETUDE DES RESIDUS

II.1. Pharmacocinétique de quelques antibactériens.....	05
II.1.1. Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs.....	05
II.1.1.1- Absorption intestinale et distribution.....	05
II.1.1.1.1 Facteurs liés à l'animal.....	05
II.1.1.1.2.Facteurs liés au médicament.....	06
II.1.1.1.3. Facteurs liés à l'environnement.....	06
II.1.1.2. Biotransformation et élimination.....	07
II.1.2. Nature et propriété des résidus.....	08
II.1.2.1. Définition de « Résidu ».....	08
II.1.2.2- Résidus extractibles.....	09
II.1.2.3- Résidus non extractibles.....	09
II.1.3. - Propriété des résidus.....	09

II.1.3.1. La biodisponibilité.....	09
II.1.3.2. La toxicodisponibilité.....	10
II.1.3.3. Effet de la cuisson sur les résidus.....	10
II.2. Méthodes de recherche des résidus dans la chair de poisson.....	11
II.2.1. Les critères de choix d'une méthode.....	12
II.2.1.1. Principes généraux.....	12
II.2.1.2. Les qualités d'une méthode d'analyse.....	12
II.2.2. Présentation des différentes techniques.....	13
II.2.2.1. Méthodes microbiologiques.....	13
II.2.2.2. Les méthodes chromatographiques.....	14
II.3. Mise en place des Limites Maximales des Résidus (LMR).....	17
II.3.1. Définition de LMR.....	17
II.3.2. Principes généraux des LMR.....	17
II.3.4. Etablissement des LMR.....	18
II.3.4.2. Fixation des LMR.....	18
II.3.5. Lien entre temps d'attente et LMR.....	18
II.3.5.1. Définition du délai d'attente	19
II.3.5.2. Facteurs influençant le délai d'attente des antibiotiques en pisciculture.....	20
II.4. Les résidus dans le dossier d'AMM.....	22
II.5. Mise en place des plans de surveillance.....	23
II.5.1. Non-conformité des échantillons.....	23

CHAPITRE III : IMPORTANCE DU PROBLEME DES RESIDUS

II.1. Les risques représentés par les résidus.....	25
III.1.1. Toxicité et danger pour le consommateur.....	25
III.1.1.2. Toxicité directe des résidus d'antibiotiques.....	25

III.1.1.3. Les effets sur l'organisme humain.....	25
III.1.1.3.1. Les réactions allergiques.....	26
III.1.1.3.2. Risques cancérigènes liés à la présence de résidus.....	26
III.1.1.3.3. Effets sur la microflore intestinale.....	26
III.1.1.3.3.1. Effet de barrière et résistance à la colonisation.....	26
III.1.1.3.4. Le transfert de l'antibio-résistance.....	27
III.1.2. Impact sur l'environnement.....	28

CONCLUSION GENERALE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INDEX DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux virus et bactéries pathogènes.....	02
Tableau 2 : famille d'antibiotiques regroupant ceux homologués pour usage chez les poissons au Canada avec leur mode d'action.....	04
Tableau 3 : Principaux antibactériens utilisés dans l'aliment ou par bain.....	04
Tableau 4 : pharmacocinétique de l'acide oxolinique chez le poisson chat à 14 et 24°C.....	06
Tableau 5 : conditions optimales pour la détection des résidus d'antibiotiques dans le muscle de poisson (méthode microbiologique).....	14
Tableau 6 : Les résidus de l'Oxytétracycline dans le muscle de la truite suivant le régime médicamenteux.....	17
Tableau 7 : Limites Maximale des Résidus (LMR) et les périodes de retrait des antibiotiques commercialisés en pisciculture Française.....	20
Tableau 8 : délais d'attente établis pour certain antibiotiques utilisés en aquaculture.....	21
Tableau 9 : Limites Maximale des Résidus (LMR) pour les antibiotiques autorisés au Canada.....	21
Tableau 10 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les poissons d'élevage en 2005.....	23
Tableau 11 : Risques alimentaires liés à l'utilisation des antibiotiques chez les poissons.....	28

LISTE DES FIGURES :

- Figure 1** : Schéma de synthèse de la cinétique de l'acide oxolinique (transit, absorption, élimination) chez le turbot.....08
- Figure 2** : Effet des méthodes de cuisson sur les résidus de l'Oxytétracycline dans le muscle11
- Figure 3** : chromatogramme obtenu par HPLC15
- Figure 4** : Exemple de protocole d'extraction utilisée pour le dosage de la Sarafloxacinine (Fluorquinolone) dans différents tissus de l'anguille.....16

INDEX DES ABREVIATIONS

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché.

CMVP = Committee for Veterinary Medicinal Products.

CLHP = Chromatographie Liquide Haute Performance.

DJA = Dose Journalière Admise.

DES = Dose Sans Effet.

DGAL = Direction Générale de L'alimentation.

EMA = European Evaluation Medicines agency.

FDA = Food and Drug Agency.

FAO = Food and Agriculture Organization.

LMR = Limite Maximale Résidus.

OTC = Oxytétracycline.

PKa = Degré d'ionisation.

TMP = Triméthoprime.

Vd = Volume de distribution.

Introduction:

Le poisson a toujours fait partie du régime alimentaire humain. La pêche excessive a provoqué une baisse considérable des réserves halieutiques. Le besoin donc d'augmenter ces dernières par la pisciculture devient urgent. Cette activité connaît une forte croissance dans le secteur de l'économie mondiale.

Cependant, avec le développement de la pisciculture intensive, l'émergence des pathologies infectieuses et surtout la susceptibilité aux agressions microbiennes est accentuée du fait de l'étroite coexistence des poissons entre eux, d'où l'utilisation des antibiotiques à titre curatif et à titre préventif, qui s'intensifie elle aussi. Cela, comme pour certaines denrées alimentaires d'origine animale, pose le problème des résidus d'antibiotiques dans la chair des poissons traités et destinés à la consommation humaine. Ceci doit être pris en considération pour la santé des consommateurs du fait de la toxicité de ces antibiotiques et/ou les métabolites qui y sont présents.

Le but de ce travail est de faire le point sur la question des résidus d'antibiotiques dans le poisson : évaluer les connaissances actuelles sur leur importance et leur danger potentiel, connaître les recherches et les mesures mises en œuvre pour garantir de façon adéquate la santé du consommateur. Pour ceci nous présenterons un rappel succinct des produits anti-infectieux employés en pisciculture, ainsi que leur rémanence dans le poisson et leur impact sur l'environnement, en essayant de faire le point sur l'utilisation de ces médicaments en élevage aquacole.

En fin nous présenterons les méthodes de recherche de ces résidus et les mesures réglementaires prises à l'échelle internationale pour permettre de protéger le consommateur.

CHAPITRE I :

Utilisation des antibiotiques en aquaculture

I.1. Rappel sur l'élevage de poissons :

I.1.1. Définition :

L'aquaculture est définie comme étant « l'élevage et la culture d'organismes aquatiques animaux ; les poissons (pisciculture), les huîtres (ostréiculture), les moules (mytiliculture) et les végétaux (algues) au bord de mer ou des rivières, mettant en œuvre des techniques visant à augmenter, au-delà des capacités naturelles du milieu, la production des organismes en question.

I.1.2. L'aquaculture en Algérie :

Les premiers essais de l'aquaculture remontent à plus d'un siècle, celle-ci capitalise une expérience marquée globalement par :

- Essais de reproduction de poissons d'eau douce et de crevettes.
- Production expérimentale de mollusques conjointement au développement de la pêche lagunaire en milieu saumâtre et en eau douce.
- Développement de la pisciculture de repeuplement à des fins commerciales. La production aquacole actuelle a régulièrement augmenté depuis 1999 (250 tonnes) jusqu'en 2004 (641 tonne/an),

I.1.3.- Les principales maladies affectant les poissons :

Les maladies constituent un problème majeur en aquaculture et les risques de contamination des élevages sont grands du fait de la transmission réciproque entre sujets d'élevage et congénères sauvages. L'état de maladie se traduit par l'apparition d'anomalies du comportement et de l'intégrité corporelle résultant de l'altération des fonctions physiologiques dues à des causes différentes (physiques ex : température, lumière, gaz dissouts ou chimiques (ex : pH, salinité, calcium) et biologiques pathogènes et non pathogènes, conduisant généralement à la mort ou à la baisse des performances de croissance et de la qualité de la chair des produits (R.Billard, 2006).

Les bio-agresseurs qui affectent les poissons sont des bactéries, des virus ou des parasites. La plupart des maladies microbiennes sont dues à des germes pathogènes facultatifs, tellement répandus qu'il serait vain d'empêcher leur contact avec le poisson (Roberts, 1998).

Tableau 1 : Principaux virus et bactéries pathogènes : (G Tixerant., 1986)

Maladie	agent	Espèces atteintes
Septicémie hémorragique virale	<i>Rhabdovirus</i>	Truites
Nécrose pancréatique infectieuse	<i>Birnavirus type sp</i>	Salmonidés, dorade (larves)
Furonculose	<i>Aeromonas salmonicida</i>	Salmonidés
Aeromonas	<i>Aeromonas hydrophila</i>	
Vibriose	<i>Vibrio anguillarum,</i> <i>V. parahaemolyticus,</i> <i>V. vulnificus</i>	Salmonidés, sole
Yersinioses	<i>Yersinia ruckeri</i>	Salmonidés, sole
Myxobactériose	<i>Myxobactérie</i>	Nombreuses espèces
Epitheliocystis	<i>Chlamydia</i>	Nombreuses espèces
Autres bactéries	<i>Streptococcus, Edwardsiella,</i> <i>Nocardia, pasteurella</i>	Dorade japonaise, sériole

I.2.-Les antibiotiques en Aquaculture:

Les moyens disponibles en aquaculture pour faire face à des maladies bactériennes sont principalement la quarantaine, la prévention par une bonne gestion de production, les pratiques de biosécurité, la vaccination et en dernier lieu l'utilisation des antibiotiques. Selon (Harper, 2000), la vaccination et les autres pratiques de prévention sont des moyens à privilégier pour gérer une maladie. Cependant, dans l'éventualité où il y a une épidémie dans un élevage, qui entraîne inévitablement des mortalités croissantes des poissons, les antibiotiques sont souvent la dernière alternative pour sauver le cheptel atteint (Morin et al, 2006).

I.2.1- Usage des antibiotiques en pisciculture :

Du fait des contraintes qui peuvent nuire à la production des poissons les antibiotiques deviennent très largement utilisés pour limiter l'impact économique des bactérioses. Dans les élevages en milieux ouverts l'utilisation des antibiotiques est irréalisable. En revanche, les

conditions d'élevage intensif en milieu confiné favorisent le développement d'agents pathogènes (Schmidt et al, 2001).

I.2.2- Les substances antibactériennes :

Les antibiotiques ont été regroupés en familles dont la distinction repose sur la structure chimique et les modes d'action (Dixon, 2001). Il semblerait que le choix des antibiotiques qui s'offre aux aquaculteurs est restreint. En pratique courante les principales familles d'antibiotiques les plus utilisés sont :

- Les Tétracyclines (Tétracycline, Oxytétracycline, Chlortétracycline)
- Les Quinolones (Flumequine, Acide oxolinique)
- Les Sulfamides associés Furazolidone et l'association Sulfamide/Triméthoprim (Morin et al, 2006).

L'acide oxolinique est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones dites « de première génération ». Nous lui attacherons une attention particulière car sa structure, ses propriétés physiques et chimiques lui confèrent une activité antibactérienne à spectre étroit contre les Gram-, qui représentent la majorité des pathogènes affectant les poissons (Austin et al, 1983). En France, il fait partie des quatre antibiotiques ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le poisson. Il s'ajoute à la Fluméquine, l'Oxytétracycline, et l'association Triméthoprim-Sulfadiazine (Devis et al. 2006).

I.2.3- Les antibiotiques d'aquaculture en Algérie :

En Algérie il n'y a aucune législation en matière d'utilisation des antibiotiques en aquaculture, et donc nous nous référons à des législations appliquées dans les autres pays, en particulier les européens.

tableau2 : famille d'antibiotiques regroupant ceux homologués pour usage chez les poissons au Canada avec leur mode d'action (Morin et al., 2006):

Famille d'antibiotiques	Ingrédients actifs	Mode d'action
Tétracyclines	Oxytétracycline	Affecte la synthèse des protéines
Phénicoles	Florfénicol	Affecte la synthèse des protéines
Sulfamide associés	Sulfadiméthoxine/ Ormétoprime Sulfadiazine / Trimétoprime	Perturbe les voies métaboliques, la formation des acides aminés et des molécules structurante de l'ADN

I.2.4- Posologie et indication :

Tableau 3- Principaux antibactériens utilisés dans l'aliment ou par bain (Vade-mecum 16^{ème} édition)

Composition	Mode D'administration	posologie	traitement	indications
Triméthoprim / sulfadiazine	Aliment	6 à 10 ml pour 100Kg PV	8 à 10 jr	furunculose
	aliment	10g/100Kg PV		vibriose
Oxytétracycline	Aliment	10g/100Kg PV	10jr minimum	Furunculose
	bain	13mg/l	10jrs minimum	vibriose
Fluméquine	aliment	40g/100 Kg	5 jr	Yersinioses Vibriose

CHAPITRE II :

ETUDE DES RESIDUS

II.1- Pharmacocinétique de quelques antibactériens :

Les premières études pharmacocinétiques chez les poissons datent des années quatre-vingt. Elles sont réalisées par différentes voies d'administration du principe actif, intravasculaire, orale, intrapéritonéale ou encore intramusculaire (Harper, 2002).

II.1.1- Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs :

II.1.1.1- Absorption intestinale et distribution :

Les facteurs susceptibles d'influencer la cinétique d'absorption d'un antibiotique sont nombreux. Les paramètres pharmacocinétiques dépendent à la fois de la nature chimique du médicament, de l'espèce cible étudiée et des conditions physiologiques et environnementales:

II.1.1.1.1- Facteurs liés à l'animal :

Selon (Kate et Kouno 1979), chaque substance a un comportement donné dans un organisme mais une substance donnée aura une cinétique différente d'un poisson à un autre. En fait la pharmacocinétique serait liée à la diversité physiologique : le volume de distribution (Vd) selon que le muscle soit blanc ou rouge, et le mode de vie de chaque espèce. De plus il semblerait que l'intestin distal soit le lieu privilégié de l'absorption. Exemple : l'Oxytétracycline (OTC) a une accumulation réelle chez la carpe dans l'os et dans les écailles mais limitée chez le poisson chat où le (Vd) est inférieur (Nouws et al., 1988). Les distributions de l'acide Oxolinique dans les tissus chez le poisson chat et la truite ont un temps de demi-vie de 0,68h et 0,15h respectivement. On a observé aussi qu'après administration orale de Flumequine chez le poisson chat, la concentration totale de ces résidus dans différents tissus est maximale à 12 et 24 heures (O B Samuelsen., 2006).

D'après (Poher et Blanc, 1998), la pharmacocinétique est aussi liée à l'espèce, l'âge, le poids, la taille, la maturité sexuelle, sans écarter l'état de santé. On observe aussi la variation individuelle déterminée par la prise alimentaire dans le cas d'administration d'un aliment médicamenteux, mais aussi par la performance des poissons en termes de métabolisme et capacité excrétoire. De plus, le comportement hiérarchique est très poussé chez les poissons car on observe de grandes inégalités dans les teneurs d'antibactérien dosées à l'intérieur d'un lot de truites homogène (Gervais 1998).

II.1.1.1.2- Facteurs liés au médicament :

Plus les doses administrées sont importantes, plus elles seront rapidement absorbées et plus les concentrations résiduelles seront élevées. Ex : après un bain d'Oxytétracycline à 500ppm le taux d'absorption atteint 38µg/ml après une heure (1h) puis 49µg/ml après 5 heures (Salte. R, 1988).

Selon (Poher, 1999), si le médicament à administrer par voie orale n'est pas bien enrobé, une fraction importante de ce dernier ne pourra pas être absorbée et s'échappera précocement par relargage (leaching).

II.1.1.1.3- Facteurs liés à l'environnement :

Le poisson est un animal poïkilotherme dont le métabolisme intrinsèque s'adapte avec la nature physicochimique notamment la température, le PH, la teneur en calcium, oxygène et la salinité de l'eau dans laquelle il évolue (Poher et BLANC, 1999). La substance à administrer subit elle aussi l'influence du milieu si elle n'est pas administrée directement à l'animal (O .B. Samuelsen, 2006).

- **La température** : le métabolisme et la capacité excrétoire sont des facteurs thermodépendants. La dépendance peut s'évaluer à 1% de croissance ou de décroissance de l'élimination pour une variation de 1°C. (Kazuaki Uno et al, 2006). Après administration de 75mg/kg par voie orale d'acide oxolinique chez la truite à 16, 10 et 5°C la concentration maximale dans le sang est obtenue après 28, 60 et 140 jours respectivement (Samuelsen O B., 2006).

Le tableau suivant illustre l'influence de la température sur les données pharmacocinétiques (exemple du poisson chat). On y observe que les basses températures ralentissent le métabolisme.

Tableau 4 : Pharmacocinétique de l'acide oxolinique chez le poisson chat à 14 et 24°C (Kleinow et al., 1994).

	Vd	T_{max}	C_{max}	F	T_{1/2}
14°C	880	24	3.7	92	69.3
24°C	939	8	3.1	56	40.9

-**Vd** : volume de distribution à l'état stable (ml/kg), **T_{max}** : temps pour atteindre la C_{max} (h),
C_{max} : concentration maximale suivant l'administration orale (µg/ml), **F** : biodisponibilité (%),
t_{1/2} : demi-vie d'élimination (h). on a observé qu'à des températures basses le métabolisme est ralenti

- **Le PH et salinité** : l'absorption de la substance est conditionnée par son degré d'ionisation (**PKa**) et de sa capacité à franchir une membrane biologique comme les branchies.

L'eau de mer possède un fort pouvoir tampon. Absorbée en grande quantité elle favorise la neutralité du contenu gastrique (Kazuaki Uno et al, 2006). Pour l'acide oxolinique, l'augmentation du pH intestinal favorise sa dissolution et par conséquent son absorption ou son excrétion rapide avec les liquides. De plus son caractère lipophile lui confère une bonne résorption orale (figure 1) (Martinsen et al., 1994).

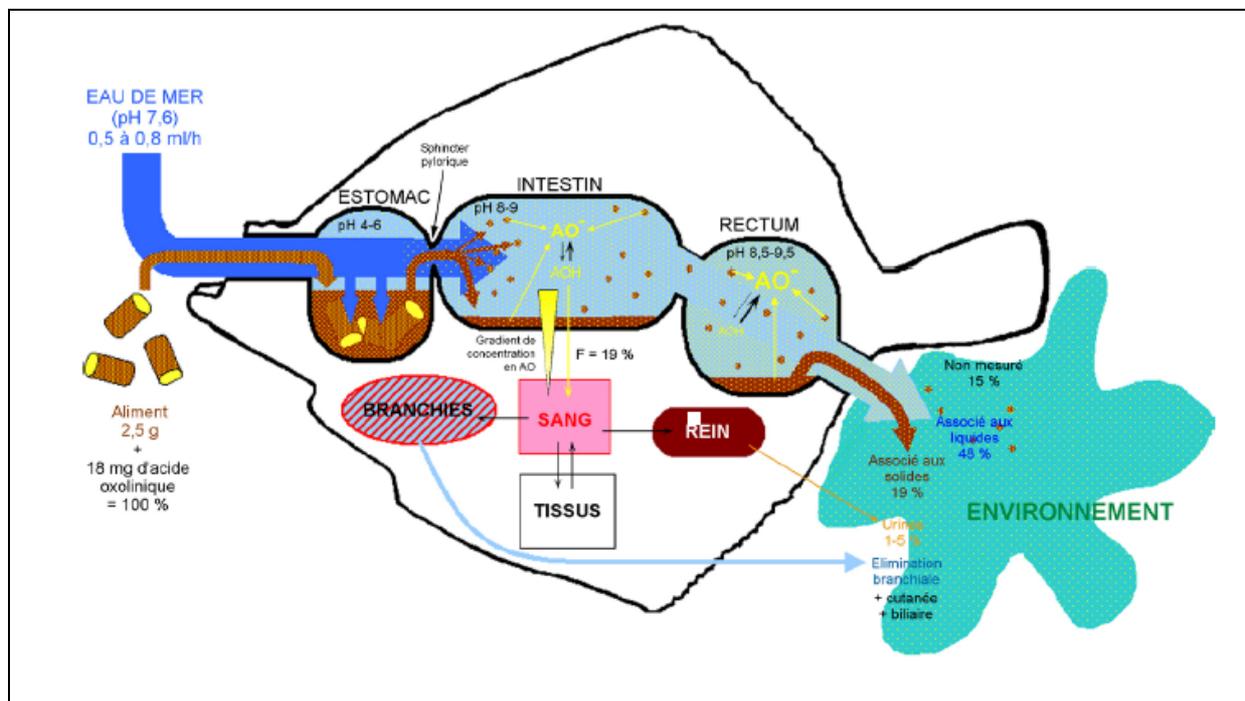
II.1.1.2- Biotransformation et élimination :

Si on prend l'exemple de l'acide oxolinique, on voit qu'il est rapidement éliminé sous forme ionisée par les urines et les matières fécales. La vitesse d'élimination à partir des tissus est fonction de la température de l'eau, la nature des tissus, l'espèce, etc (Bjorklund et al, 1992).

Selon (O.B. Samuelsen, 2006), les quinolones disparaissent rapidement de la chair en 12 à 24 heures. L'élimination du foie est plus lente mais pratiquement complète à 48 heures. L'élimination de l'acide oxolinique à partir du compartiment central varie de 0,03 à 0,36 h (Hustvedt et Salte, 1991). On a démontré qu'après administration de 75mg/kg d'acide oxolinique chez une truite par voie orale dans l'aliment dans une eau à 16°C, la concentration maximale de 5,5µg/g est obtenue dans les reins après 12h, par contre elle est de 21,3µg/g dans la bile après 2 jours post administration (O.B. Samuelsen, 2006).

Selon (Kleinowet al, 1994), les biotransformations de l'acide oxolinique chez le poisson se limitent à des hydroxylations (réactions de dégradation par oxydation) et à des réactions de conjugaison.

Chez le poisson chat (*Ictalurus punctatus*) une majeure partie des métabolites de la Flumequine sont sous forme conjuguée au niveau de la bile et les urines, une faible fraction de ces derniers sont identifiés comme étant des dérivés hydroxylés (O.B. Samuelsen, 2006).



F= dose absorbée

Figure1 : Schéma de synthèse de la cinétique de l'acide oxolinique (transit, absorption, élimination) chez le turbot (Poher et al, 1999).

Cette figure nous montre que le métabolisme de l'acide oxolinique est influencé pas le pH du tractus gastro-intestinale. Au niveau de l'intestin l'acide oxolinique se trouve sous deux formes : la forme ionisée (AO^-) et la forme non ionisée (AOH) qui sont en équilibre dans la solution aqueuse de l'intestin. Pour être absorbé l'acide oxolinique doit être en phase liquide, mais surtout sous forme non ionisée (AOH) pour traverser la membrane lipidique des entérocytes. Ainsi 19% de la dose ingérée est absorbée et distribué aux différents compartiments. par contre la forme ionisé représente 81% de la dose ingérée est éliminée soit 15% dans les matières solides (fèces), 48% associées aux liquides et 15% de la dose qu'on n'a pas pu mesurer pouvant être sous forme de particules solides.

II.1.2- Nature et propriété des résidus :

II.1.2.1- Définition de « Résidu » :

Par résidus on entend : « tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré ».

Le règlement 2377/90/CEE modifie légèrement cette définition en la complétant. Les résidus sont alors définis comme « toute substance pharmacologiquement active, qu'il s'agisse de

principes actifs, d'excipients, métabolites ou produits de dégradation 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 » (Observations de la communauté européenne concernant, 2004).

La nature chimique des résidus est fortement conditionnée par les biotransformations et les méthodes de dosage et d'identification ont permis de distinguer deux grands types de résidus : les résidus extractibles et les résidus non-extractibles. Cette distinction est basée sur les possibilités de passage des composés étudiés dans les solvants d'extraction (Dziedzic, 1988).

II.1.2.2- Résidus extractibles :

D'après (Dziedzic, 1988), 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. 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 (LABIE, 1982).

II.1.2.3- Résidus non extractibles :

Ils constituent la fraction des résidus qui persistent dans les échantillons de tissus analysés après isolement des résidus libres. Leur nature ne peut être déterminée qu'après destruction quasi-complète, par hydrolyse enzymatique ou acide par exemple. Ils forment des complexes macromoléculaires avec des protéines par fixation du principe actif initial ou d'un de ses métabolites sur des protéines. Ces résidus liés ont une demi-vie assez longue et constituent la majeure partie des résidus tardifs (Dziedzic, 1988).

II.1.3- Propriété des résidus :

II.1.3.1- La biodisponibilité :

Elle est définie par la FDA (Food and Drug Administration) comme: « *les résidus biodisponibles correspondent aux composés, molécules initiales ou métabolites, absorbés au niveau du tractus digestif et qui peuvent être retrouvés dans les cellules, les liquides biologiques ou le CO₂ expiré de l'espèce qui les ingère.* ». Elle représente la possibilité d'absorption par voie digestive des résidus de médicaments présents dans une denrée d'origine animale (Fabre et al., 2002).

En pisciculture la voie d'administration du médicament (voie orale, par bain ou par injection) influe sur la biodisponibilité, elle se révèle supérieure si le médicament est administré seul en l'absence de nourriture. Cependant, lors d'administration par bain, les niveaux sériques en Flumequine sont similaires que l'animal soit à jeun ou non (Weihai et al, 2006).

(Bjorklund, 1991) pense que, lorsque l'acide oxolinique est administré en solution aqueuse, sans adjonction d'aliment, son absorption semble facilitée. Par contre, sa biodisponibilité ne paraît pas être diminuée par la co-administration d'aliment, contrairement à d'autres antibiotiques comme l'OTC.

Différentes études ont montré que la température influe sur la biodisponibilité de l'acide oxolinique dans les tissus. Chez le turbot elle est de 10-24mg/kg à 16°C soit 19% de la dose absorbée, (Poher, 1999) mais chez le saumon elle est de 26mg/kg à 7,5°C soit 20%, par contre chez la truite elle est de 75mg/kg à 16°C soit 13,6% de la dose ingérée (Hustvedt et al., 1991).

Pour obtenir les données qui permettront d'évaluer la biodisponibilité des résidus, il est en général nécessaire de recourir à des études d'alimentation portant sur les tissus entiers, des extraits de tissus et les tissus restant après le processus d'extraction, provenant d'animaux ayant reçu le médicament sous forme radio-marquée. La proportion de résidus qui n'est pas biodisponible chez l'animal est utilisée comme modèle de consommateur. Pour évaluer la signification toxicologique des résidus (Fabre et al., 2002).

II.1.3.2- La toxicodisponibilité:

Les métabolites reconnus toxiques sont en général extractibles et donc relativement biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc toujours à craindre (Dziedzic, 1988).

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

II.1.3.3. Effet de la cuisson sur les résidus :

Des expérimentations effectuées sur des saumons (*Oncorhynchus tshawytscha*) pour déterminer l'effet de la cuisson sur la dégradation des résidus de l'Oxytétracycline ont démontré que ni la cuisson par ébullition ni par friture n'assurent la dégradation complète de ces résidus. De plus le temps de la cuisson et la température ont une influence sur le taux de réduction (Uno., 2004). (figure2).

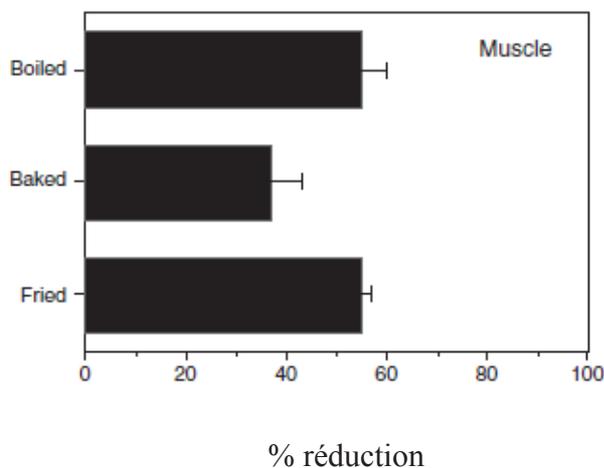


Figure 2 : Effet des méthodes de cuisson sur les résidus de l’Oxytétracycline dans le muscle

Cette figure est le résultat d’analyses effectuées sur des échantillons de muscle de saumon cuit par ébullition pendant 4 minutes et par friture pendant 1min à 180°C dont le taux de réduction varie entre 50 et 60%. Tandis qu’après cuisson à 200 °C pendant 4 min le taux est de 30-40%. On a conclu que plus le temps est long, plus la dégradation est importante elle peut atteindre 80% après 12min de cuisson. (Uno., 2004).

II.2- Méthodes de recherche des résidus dans la chair de poisson :

Toutes les méthodes d'analyse donnent des résultats présentant un certain degré d'incertitude, qui doit être pris en compte lorsqu'on choisit la méthode à utiliser à une fin particulière. Cette incertitude peut avoir des incidences importantes lorsqu'une concentration donnée d'une substance constitue un niveau d'intervention.

Avec les substances interdites ou celles qui ont une teneur maximale autorisée, on peut être amené à envisager les incidences qu'aurait l'existence de faux négatifs; si une ingestion unique d'un aliment contaminé comporte un risque important pour le consommateur, une confiance de 95 pour cent (95%) de détecter les positifs peut être insuffisante et il peut être nécessaire de choisir un paramètre analytique plus strict, mais si la teneur maximale autorisée est fixée, comme c'est le cas pour la plupart des additifs et résidus, à une concentration qui peut être consommée une vie entière sans risque important, alors, une approche pratique de la détermination du niveau de confiance permettant de déceler tous les "positifs" peut être acceptable (FAO, 1997).

II.2.1- Les critères de choix d'une méthode :

II.2.1.1- Principes généraux :

- Le choix de la méthode d'analyse doit tenir compte de la nature des résultats recherchés.
- On doit connaître les caractéristiques de performance "interne" d'une méthode analytique pendant la période considérée lorsqu'on l'utilise sur des substances à analyser.
- Toute méthode analytique utilisée sur des substances à analyser doit être appliquée de manière cohérente et accompagnée de procédures de contrôle de la qualité.
- Une analyse utilisant une méthode sur des substances à analyser doit avoir fait la preuve de sa compétence en la matière pendant la période considérée.
- Méthodes permettant de doser plus d'un résidu (méthodes multi-résidus)
- Méthodes applicables au plus grand nombre possible de produits à des concentrations égales ou inférieures aux LMR spécifiées.
- Méthodes applicables dans un laboratoire officiel possédant les instruments nécessaires aux analyses de routine. (CODEX STAN 229-1993., 2003)

II.2.1.2- Les qualités d'une méthode d'analyse :

Les méthodes doivent être choisies sur la base de leurs performances, les principales spécifications techniques sont les suivantes:

- **La précision** : elle est définie comme étant l'absence d'erreurs systématiques, étroitesse de l'accord entre les résultats de plusieurs dosages, particulier lorsqu'ils sont proches de la concentration qui déclenche une enquête, lorsqu'ils sortent de la fourchette des concentrations prévues.
- **La fidélité** : étroitesse de l'accord entre les résultats obtenus en appliquant le procédé à plusieurs reprises dans des conditions déterminées.
- **La répétabilité** : c'est le résultat obtenu par le même opérateur (même laboratoire, même équipement).
- **La sensibilité** : correspond à l'aptitude à établir une distinction entre des concentrations très proches les unes des autres au voisinage du niveau d'intervention. Elle est souvent confondue à tort avec la limite de détection de la méthode.

- **La spécificité** : mesure dans laquelle d'autres substances (connues) peuvent donner lieu à un signal parasite.
- **La détectabilité ou limite de détection** : c'est la plus faible valeur de grandeur à mesurer qui puisse être détectée et mesurée distinct de bruit de fond. Il faut savoir qu'opérer dans la zone du seuil de détection expose à des problèmes de mauvaise interprétation des résultats obtenus (CODEX STAN 229-1993., 2003)

II.2.2) Présentation des différentes techniques :

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. Il est nécessaire donc, de faire le choix d'une méthode adaptée à la demande. De ce fait nous allons décrire les méthodes les plus fréquemment utilisées :

II.2.2.1- Méthodes microbiologiques :

Ce sont des méthodes sensibles mais non spécifiques. Elles induisent le risque de résultats de « faux positifs » due aux contaminations bactériennes ou au lâchage de substances inhibitrices notamment les antibactériens lors de la décongélation du substrat par exemple (Bjorklund et Murray, 1988). Elles sont aussi sujettes à des impuretés extraites en même temps que l'antibiotique.

***Principe** : Ces méthodes utilisent le pouvoir inhibiteur qu'exercent les antibactériens sur la croissance de microorganismes. On utilise comme support une géloseensemencée avec le microorganisme test préalablement coulée sur boîte de pétri. Autour des zones de dépôt de l'échantillon, l'antibiotique va diffuser dans la gélose et va inhiber la croissance des germes. Cela donne une image circulaire, centrée sur le point de dépôt, dont le diamètre est proportionnel à la quantité d'antibiotique présent dans le prélèvement ou dans la solution à tester (Gervais, 1988). Cette méthode est donc caractérisé par :

_un germe test d'ensemencement

_une gélose de nature donnée

_un mode de dépôt particulier de l'échantillon : soit des disques de papier filtre imprégnés de la solution à tester soit des puits découpés à l'emporte pièce dans la gélose ou des carottes de

prélèvement. D'après (Mc Craken et Salt), la mesure des diamètres d'inhibition se fait à la règle. On considère un échantillon comme positif si le diamètre est supérieur à 2mm. . Lorsqu'on veut lui attribuer un résultat quantitatif on utilise une gamme étalon. Rapporté à une courbe d'étalonnage, le diamètre d'inhibition de la gamme permet d'évaluer la concentration en antibiotique dans l'échantillon exemple : pour l'Oxytétracycline la limite de détection est de 0,05µg/ml, pour l'acide oxolinique : 0,1µg/ml, pour l'Enrofloxacin : 0,05µg/ml.

Tableau 5: Conditions optimales pour la détection des résidus d'antibiotiques dans le muscle de poisson (méthode microbiologique (d'après Mac Craken, SALT 1972))

Antibactérien	Extractant	Milieu test	Organisme	pH (Agar)	incubation	
					H	T°
Sulfadiazine	Acétone	standardII Nahragar	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	6,0+0,1	16 à 18	30
Oxytétracycline	Méthanol HCL (98/2)	Antibiotique médium 8 (Difco 667)	<i>Bacillus cereus</i> ATCC11778	5,9+0,1	18 à 20	30
Triméthoprime	Éthyle acétate+25% sulfate sodium+1,25% d'hydroxyde de sodium	DST agar (Oxoid CM 261)	<i>Bacillus pumilus</i> CN 607	7,4+0,1	18 à 20	30

II.2.2.2- Les méthodes chromatographiques :

Nous présenterons les méthodes les plus utilisées. Outre **la chromatographie sur couche mince**, qui permet d'identifier un antibiotique donné mais elle ne permet pas de le quantifier mais elle pourrait venir en complément de la méthode microbiologique qui reconnaît la présence ou l'absence d'une substance antibactérienne, sans qu'on puisse s'assurer de sa nature (T. Poumeyrol, 1989).

Actuellement La chromatographie liquide haute performance (HPLC) et la chromatographie **en phase gazeuse** sont les méthodes les plus utilisées elles permettent l'identification et le dosage de l'antibiotique en question. L'identification est meilleure, et le pourcentage de récupération est meilleur. (O. B. Samuelson, 2006). Elles nécessitent une préparation préalable des échantillons, afin d'en extraire l'antibiotique. Des extractions en phase liquide et/ou en phase solide vont permettre de séparer la substance à doser des matrices dans lesquelles elle peut être contenue : tissus, sérum, plasma, matières fécales, urines, sédiment (Voir figure 3). Pour ce faire on utilise un appareillage spécifique constitué d'un chromatographe piloté par un micro-ordinateur équipé d'un logiciel. Les résultats du dosage sont rapportés sur un chromatogramme où la quantité de l'antibiotique nous est donnée par la comparaison de la surface sous la courbe avec celle obtenue avec le standard dont la quantité est connue. Dans la figure 3 il s'agit de celle de l'acide oxolinique comparée à un standard interne du laboratoire qui a fait l'étude (H S Enyuva, 2000).

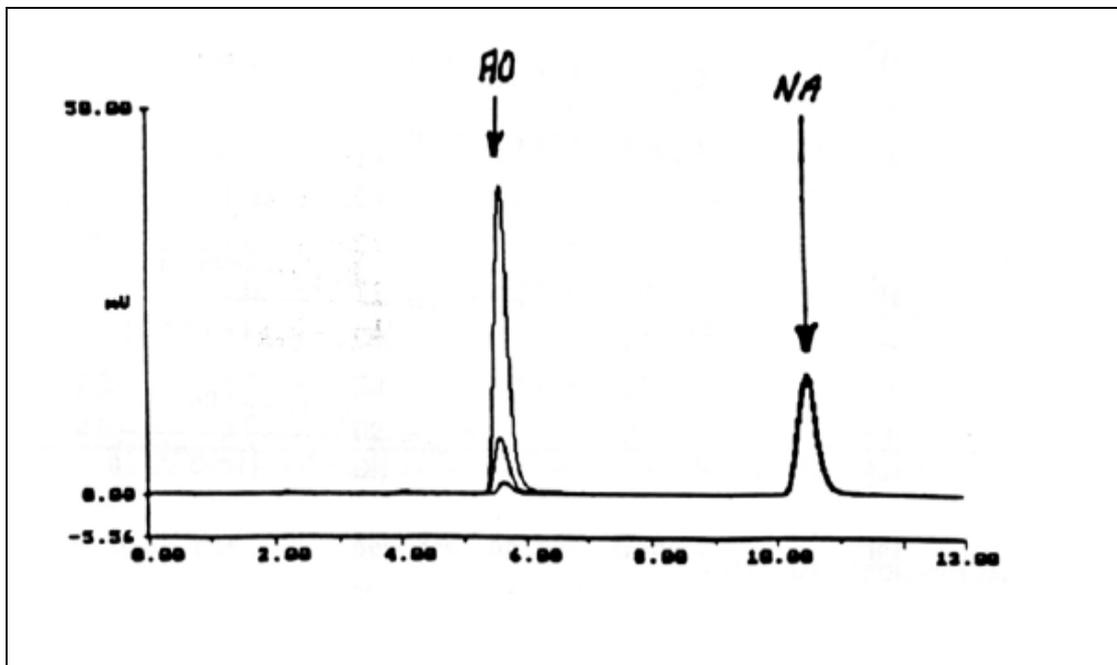


Figure 3 : Chromatogramme obtenu par HPLC (H S Enyuva, 2000).

AO= Acide Oxolinique, hauteur du pic proportionnelle à sa concentration

NA= Acide Nalidixique : standard interne de concentration connue.

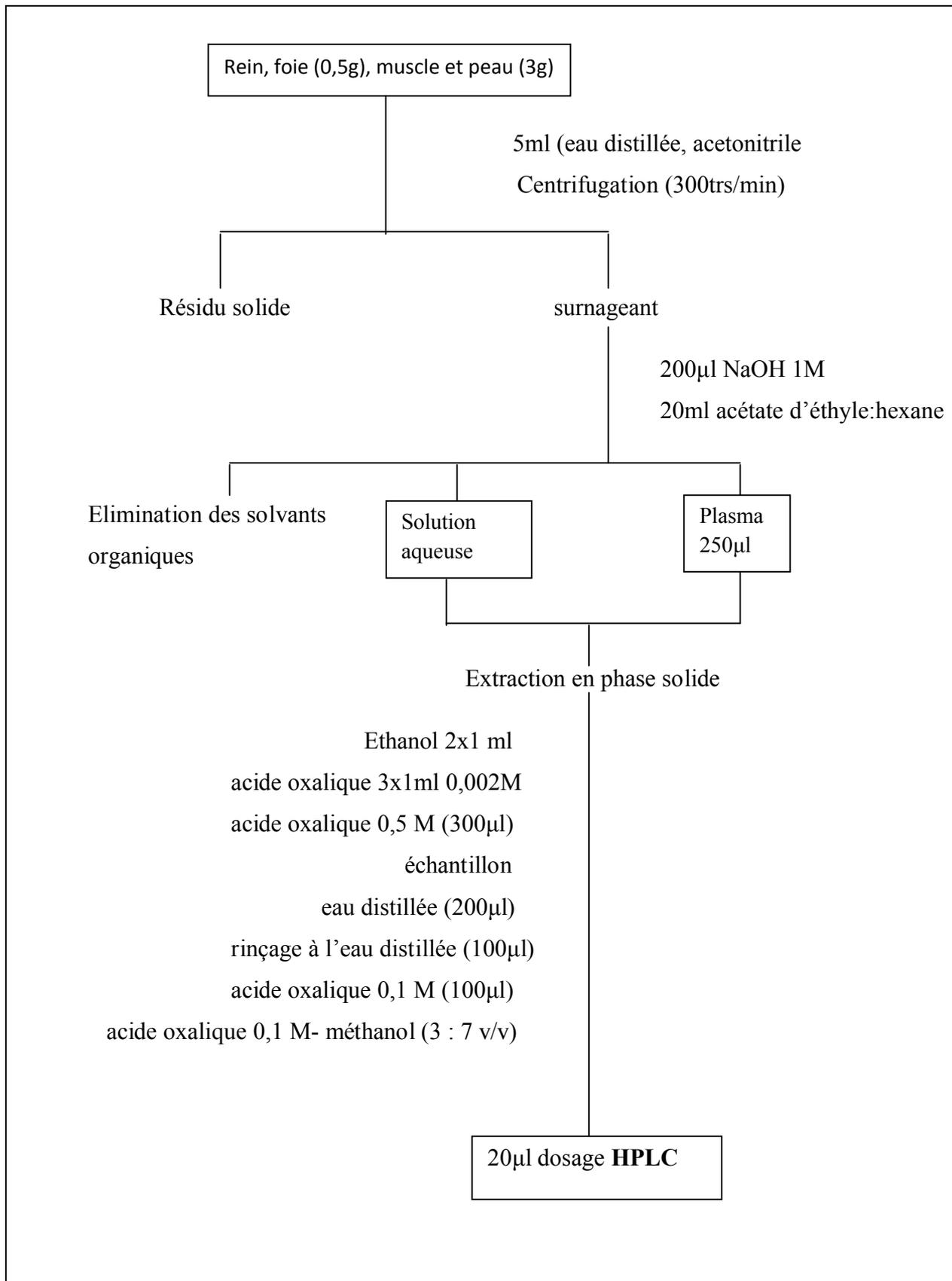


Figure 4 : Exemple de protocole d'extraction utilisé pour le dosage de la Sarafloxacin (Fluorquinolone) dans différents tissus de l'anguille (d'après Ho et al., 1998)

Tableau 6 : Les résidus de l'Oxytétracycline dans le muscle de la truite suivant le régime médicamenteux (H S Enyuva, 2000)

Posologie maximale testée	Méthode d'analyse	Limite de détection (µg/g) par jour suivant un temps de retrait									
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
2,5g/kg aliment médicamenteux pendant 5 jours	HPLC	1.02± 0.05	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5g/kg aliment pendant 5 jours	HPLC	20.0	15.5 0	10.20 ±0.28	3.90	2.84	0.95± 0.07	0.70± 0.05	0.34± 0.04	0.10	ND

ND= non détecté

Limite de détection de la méthode HPLC est de 0.01µg/g

II.3- Mise en place des Limites Maximales des Résidus (LMR) :

Au début des années 1980, les progrès technologiques notamment le développement de la Chromatographie Liquide Haute performance (HPLC) ont mis fin à La politique du zéro résidu car des quantités infimes de résidus étaient presque systématiquement détectées. Ces quantités détectées étaient si faibles dans la grande majorité des cas qu'il devenait important d'évaluer le danger qu'elles représentaient vraiment pour la Santé Publique (Milhaud, Person, 1981).

Deux notions très importantes sont alors apparues dans la réglementation, afin de compléter celle des résidus : la notion de Dose Sans Effet (DSE) et la notion de Limite Maximale de Résidus (LMR).

II.3.1- Définition de LMR :

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

II.3.2- Principes généraux des LMR :

La Directive 90/676/CEE suivie du règlement 2377/90/CEE indique que tout médicament vétérinaire destiné aux animaux de production, c'est-à-dire les animaux destinés à la consommation humaine, doit avoir une LMR pour chacun de ses principes actifs et chacun de ses ingrédients

pharmacologiquement actifs et dans chacune des espèces de destination de ce médicament, afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Ainsi, l'établissement des LMR suit une procédure définie dans le Règlement européen 2377/90/CEE du Conseil du 26 juin 1990. Pour une substance active, principe actif ou ingrédient de médicament, une évaluation de sa toxicité et de ses effets pharmacologiques est réalisée à partir d'études dont les principes sont définis dans des Lignes Directrices ou « Guidelines » européennes (Laurentie, Sanders, 2002)

II.3.4- Etablissement des LMR :

Les risques lié aux résidus chez l'homme dépendent de la quantité de ces résidus dans l'organisme c'est-à-dire de son exposition. L'évaluation de l'ampleur de ces risques est estimée pas le degré et la durée de son exposition. L'approche utilisée par l'EMEA/CMVP pour évaluer la sécurité des résidus est basée sur la dose journalière admissible sur laquelle des LMR sont ensuite fondées (Benford, 2000).

Les résultats des études pharmacologiques et toxicologiques permettent de déterminer une **Dose Sans Effet (DSE)**, c'est-à-dire une dose qui ne montre pas d'effets toxicologiques ou pharmacologiques dans les différentes études. Ensuite, cette DSE est divisée par un facteur de sécurité (100 à 1000) selon le profil toxicologique de la molécule pour aboutir à la Dose Journalière Admissible (DJA). Elle est exprimée en mg/kg P.V d'animal/jour (Laurentie et al, 2002).

La DJA est une estimation du résidu qui peut être ingérée quotidiennement sans risque pour la santé des consommateurs. La DJA peut être fixée sur des bases toxicologiques, pharmacologiques ou microbiologiques. L'élaboration d'une DJA est une forme spécifique de l'évaluation des risques, car elle va définir l'exposition limite en dessous de laquelle aucun effet néfaste ne devrait se produire (Benford, 2000).

II.3.4.2. Fixation des LMR :

La démarche est conduite en deux étapes :

- Démarche d'ordre toxicologique : basée sur l'évaluation du danger des résidus que peut consommer quotidiennement un homme, pendant toute sa vie, sans risque pour sa santé.
- Démarche pharmacocinétique : basée sur les connaissances préalablement acquises sur la distribution des résidus dans les produits et productions destinées à la consommation humaine.

Les LMR d'antibiotiques approuvés sont généralement prudentes. La transformation, la cuisson et l'entreposage en congélateur peuvent réduire les niveaux de résidus d'antibiotiques. Cependant, il n'existe que peu de données concernant les effets des opérations de transformation, cuisson et congélation de produits animaux aquatiques sur la dégradation des résidus d'antibiotiques; il est donc indispensable d'effectuer des évaluations appropriées de l'exposition, sous forme d'évaluation des risques, non seulement pour comprendre les risques, mais aussi pour rassurer les consommateurs (I. Nomura, 2002).

II.3.5- Lien entre temps d'attente et LMR :

Une fois que les LMR ont été attribués, il est alors nécessaire de déterminer une période de retrait pour chaque produit vétérinaire, afin d'assurer que les résidus du produit concerné ne dépassent pas les teneurs maximales en résidus.

La période de retrait (ou délai d'attente) devrait être établie pour chaque médicament vétérinaire et, à cette fin, les critères suivants doivent être pris en compte: la LMR établie pour l'agent antimicrobien, la forme pharmaceutique, la voie d'administration, et la durée du traitement (Laurentie et al, 2002).

II.3.5.1-Définition du délai d'attente:

Le temps d'attente est défini dans la Directive européenne 81/851/CEE. Comme étant : *«le délai entre la dernière administration d'un médicament et le prélèvement de tissus ou produits comestibles sur un animal traité permettant de garantir que la teneur des résidus de médicament dans ces aliments est conforme à la limite maximale de résidu pour ce médicament vétérinaire (LMRVD)»*.

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, poisson) 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 (Benford, 2000).

Tableau 7: Limites Maximale des Résidus (LMR) et les périodes de retrait des antibiotiques commercialisés en pisciculture Française (Pouliquen and. Lebris, 2001)

Antibiotique	MRL (µg/kg) dans les tissus des poissons	Délai d'attente (jours)
Oxytetracycline	100	30
Acide oxolinique	300	6
Flumequine	600	2
Sulfadiazine	100	28
Trimethoprim	50	

II.3.5.2- Facteurs influençant le délai d'attente des antibiotiques en pisciculture :

Le temps d'attente est fortement influencé par la température de l'eau. Néanmoins, la relation entre le délai d'attente des antibactériens et la température n'est pas toujours linéaire. Le temps d'attente est lié à l'espèce de poisson. Ainsi un délai d'attente est valable pour une espèce mais ne l'est pas pour une autre. Les facteurs relatifs aux poissons : (âge, sexe, taille,...) et à l'élevage : (la nourriture, les pathologies, le système d'élevage..... (Pouliquen et Lebris, 2002).

Tableau 8 : Délais d'attente établis pour certain antibiotiques chez différentes espèces en aquaculture (Pilar, H. S, 2006, USP, 2000, various parts)

Antibiotique	Espèce	Délai d'attente pour la consommation (jours)
Oxytétracycline dans l'aliment médicamenteux	Poisson chat	21
	Homard	30
	Salmonidés du pacifique	7
	Salmonidés	21
	Salmonidés ($\leq 10^{\circ}\text{C}$)	40
	Salmonidés ($> 10^{\circ}\text{C}$)	21
Florfenicol premix	salmonidés	12

Le Programme des médicaments vétérinaires de Santé au Canada a approuvé, ou autorisé temporairement comme médicament d'urgence, l'utilisation en aquaculture des médicaments vétérinaires suivants (tableau 9):

Tableau 9: Limites Maximale des Résidus (LMR) pour les antibiotiques autorisés au Canada (Canada Food Inspection Agency) (AFIA), 2005)

Substance approuvée	Limite des résidus		tissu	espèce
	$\mu\text{g/g}^*$	ng/g^*		
Oxytétracycline	0,2 ^A	200 ^A	Muscle	Salmonidés
Sulfadimétoxine	0,1 ^A	100 ^A	Tissus comestibles ^x	Salmonidés
Ormithoprime	0,1 ^A	100 ^A		
Sulfadiazine	0,1 ^A	100 ^A	Tissus comestible _x	Salmonidés
triméthoprime	0,1 ^A	100 ^A		
florfénicol	0,8 ^{A,C}	800 ^{A,C}	Muscle	salmonidés

*($\mu\text{g/g}$) = parties par million (ppm)

*(ng/g) = parties par milliard (ppb)

X_ « tissus comestibles » comprenant peau et muscle

A_ (LMR) : tel que stipulé dans le règlement sur les aliments et drogues. Un lot de poisson sera rejeté si la valeur des taux résiduels de l'échantillon dépasse la LMR

C_ Un lot de poissons sera rejeté si la somme des résidus de florfenicol (médicament mère) et de florfenicol-amine (métabolite) détectés dans l'échantillon dépasse la LMR établie pour le florfenicol

II.4 -Les résidus dans le dossier d'AMM:

Un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit présenter toutes les garanties du médicament en matière de santé publique, le métabolisme du médicament est décrit ainsi que les étapes de la formation des résidus. Les résidus ne se concentrent pas systématiquement dans tous les tissus mais dans certains que l'on nomme alors « tissus cibles» (exemple: muscle, foie, rein, graisse). De plus, pour un même tissu cible, le muscle, il peut y avoir des variations dans la concentration des résidus entre les différents muscles de l'organisme (R. Herrera et al., 2005).

Ensuite, les études de déplétion des résidus sont décrites. Celles-ci doivent garantir la fiabilité et la validité scientifique des résultats de ces études. La méthode analytique utilisée dans ces études de déplétion est également décrite et fait l'objet d'une validation. (Ballet, 1999).

Enfin, à partir des Limites Maximales de Résidus (LMR) établies par l'EMA, un temps d'attente est calculé dans chaque espèce de destination et pour chaque denrée alimentaire (ex : lait, viande, œufs, poisson) en fonction des tissus cibles des résidus (ANMV, (b) 2008).

Les temps d'attentes admis pour les aliments médicamenteux chez les poissons sont de :

- Furazolidone : 10 à 15 jours
- Oxytétracycline : 10 à 30 jours
- Flumequine : 2 à 3 jours
- Sulfadiazine + triméthoprime 20 à 21 jours (Thérèse, 1991).

En Algérie aucune législation concernant les antibiotiques aquacoles n'est en vigueur de plus il semblerait qu'aucune molécule n'ait obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

II.5- Mise en place des plans de surveillance :

Ils permettent de connaître la situation actuelle de l'utilisation des antibiotiques dans les poissons et de déceler les éventuels excès et abus qui pourraient présenter un danger pour la santé publique. En 2005 huit plans de contrôles ont été mis en œuvre par la DGAL (**Direction Générale de L'alimentation**) concernant la recherche de résidus d'antibiotiques dans le poisson, les résultats seront résumés dans le tableau qui suit :

Tableau 10 : Résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les poissons d'élevage en 2005 en France. (DGAL, 2005)

	Poissons d'élevage 2005	Nb de résultats recensés	Nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloromphénicol	131	1	99,24
	Nitrofurane (salmonidés)	70	0	100,00
Antibiotiques admis	Antibiotiques	122	0	100,00
	Quinolones (salmonidés)	118	1	99,15

Le **Chloramphénicol**, les **Nitrofuranes** (Furazolidone incluse) et **Dimétridazoles** (sauf pour un usage topique approuvé) et les **Fluorquinolones** sont des substances inscrites à l'annexe IV du règlement 2377/90 et sont de ce fait interdites. Les antibiotiques interdits et les médicaments vétérinaires interdits peuvent varier d'un pays à un autre (Dabbadie. L, 2007).

II.5.1- Non-conformité des échantillons :

D'une manière générale, lorsqu'un analyte est clairement identifié et quantifié par un dosage au-dessus de la limite de décision pour une substance interdite ou au-dessus de la LMR dans le cas d'une substance ayant une LMR, l'échantillon est considéré comme non-conforme et la denrée dont il est issu, est déclarée impropre à la consommation humaine (Reig et Toldra, 2007). Après la confirmation d'une non-conformité pour un échantillon, une enquête est réalisée et des sanctions sont prévues par la loi :

- Les denrées contrôlées non-conformes sur les LMR sont déclarées impropres à la consommation humaine et sont détruites. Un procès verbal est réalisé et une amende peut être prononcée (Brouillet, 2002)
- Au regard de la loi, une non-conformité sur une substance interdite (chloramphénicol, Nitroimidazoles, Nitrofuranes, vert malachite) est beaucoup plus grave que celle sur un dépassement de LMR. En effet, les risques pour la Santé Publique sont beaucoup plus importants, car la substance a été interdite pour des raisons de santé publique, et la volonté de fraude est en général avérée.

CHAPITRE III :
CONSEQUENCES LIEES
AUX RESIDUS

III.1- Les risques représentés par les résidus :

Il est dit que : « Seule la dose fait le poison ». Une quantité très faible de résidus dans une denrée alimentaire représente-t-elle un danger pour le consommateur? Quelle est la toxicité réelle des résidus ? (Milhaud, Person, 1981)

III.1.1- Toxicité et danger pour le consommateur :

Le consommateur désire que le produit alimentaire lui procure de bonnes sensations sur le plan gustatif, lui apporte les éléments nutritifs nécessaires, mais il exige avant tout que ce produit ne présente aucun risque pour sa santé. Ces risques sont essentiellement constitués par des micro-organismes pathogènes, des toxines ou d'autres contaminants.

Le consommateur recherche donc, de plus en plus à l'heure actuelle, la sécurité sanitaire des aliments, et en particulier l'assurance de la qualité microbiologique et toxicologique. Cette sécurité constitue de ce fait une préoccupation majeure des responsables de la santé publique. (Stoltz .R, 2008)

III.1.1.2- Toxicité directe des résidus d'antibiotiques

Les antibiotiques ont en général une marge de sécurité assez importante. Si on compare les quantités de principe actif antibiotique détectable dans les denrées alimentaires d'origine animale, avec les dosages considérés comme sans danger en médecine humaine, on peut dire que la probabilité d'une toxicité directe est extrêmement faible (Black, 1984).

III.1.1.3- Les effets sur l'organisme humain :

La toxicité directe des résidus d'antibiotiques est assez difficile à mettre en évidence car il s'agit en générale de toxicité chronique. Elle ne s'exprime qu'après consommation répétée de denrées alimentaires contenant des résidus du même antibiotique, c'est-à-dire qu'après absorption répétée de nombreuses faibles doses de toxique. Certains scientifiques évoquent alors une possible toxicité hépatique (Jeon et al. 2008).

Les études permettant de montrer la toxicité des résidus d'un antibiotique donné sont longues et coûteuses. De plus, la molécule antibiotique subit des biotransformations dans l'organisme de l'animal, conduisant à la formation d'un métabolite ayant perdu ses propriétés antibactériennes mais possédant un pouvoir allergène résiduel. La toxicité de ce résidu peut être augmentée ou diminuée par rapport à celle de la molécule originelle. (Wal, 1979).

Les résidus d'une molécule antibiotique donnée ne sont donc pas tous identiques à la molécule d'origine et n'ont donc pas tous les mêmes propriétés. La toxicité des résidus est même

susceptible d'être modifiée lors des traitements de conservation ou de préparation culinaire (Labie, 1982).

Le risque de toxicité directe dépend alors de :

- _ La dose ingérée,
- _ De la nature chimique de l'antibiotique initialement administré et de celle des résidus.

III.1.1.3.1- Les réactions allergiques :

Lorsque les antibiotiques sont administrés par voie orale, ils subissent des modifications qui tendent à diminuer leur pouvoir allergène. Les résidus de pénicilline en particuliers, forme des complexes avec certaines protéines (albumines) par liaisons covalentes. Ils sont alors masqués par la structure tertiaire de l'albumine et deviennent inaccessible aux anticorps. Il est donc peu probable que des dérivés significativement immunogènes puissent être formés (Dewdney et al, 1991).

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

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

III.1.1.3.2- Risques cancérogènes liés à la présence de résidus :

Certains antibiotiques ont des propriétés carcinogènes connues. Les résidus de ces antibiotiques peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme, suite à une consommation régulière d'aliments contenant ces résidus. Ces antibiotiques ou composés utilisés comme antibiotiques sont alors interdits d'utilisation chez les animaux de production. C'est le cas des Nitrofuranes, des Nitroimidazoles, utilisés chez les poissons (Labie, 1982).

III.1.1.3.3- Effets sur la microflore intestinale :

III.1.1.3.3.1-Effet de barrière et résistance à la colonisation :

Certains résidus d'antibiotiques ayant encore une activité contre les bactéries, sont potentiellement capables de modifier la microflore intestinale de l'homme. 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 (Corpet, Brugere, 1995).

L'atteinte de certaines populations bactériennes qui font partie de la flore normale entraîne le développement d'autres populations bactériennes pouvant être pathogènes ou opportunistes. Ce phénomène est appelé « abaissement des barrières microbiologiques » ou « diminution de la résistance à la colonisation » (Vollaard, Clasener, 1994).

Cependant en aquaculture il existe des barrières naturelles au transfert et à l'occurrence de telles bactéries qui infectent l'humain, la principale étant la température du corps des poissons. Chez les animaux poïkilothermes, la température est généralement trop basse pour être considérée optimale pour la plupart des bactéries entériques qui peuvent infecter l'humain. Dans les recherches de bactéries qui ont été faites dans les conditions d'aquaculture, *Salmonella* et *E. coli* et les autres bactéries entériques potentiellement pathogènes, bien que rares ou au nombre restreint quand elles sont présentes, sont le plus souvent détectées en aquaculture d'eau tiède plutôt qu'en eau froide (Mac Milan, 2001).

III.1.1.3.4- Le transfert de l'antibio-résistance :

Le développement de bactéries résistantes n'est pas seulement une préoccupation importante du point de vue de la santé humaine, parce qu'il peut réduire les alternatives de traitements, mais aussi parce qu'il diminue l'efficacité des traitements dans les piscicultures, ce qui a une incidence économique importante (Harper, 2002 ; Mac Milan, 2001). Certaines fermes montrent un nombre important de bactéries qui présentent une résistance multiple à plusieurs antibiotiques. Par conséquent l'impact économique est important car la résistance des bactéries inhibe l'efficacité des traitements et le nombre d'antibiotiques qui peut être utilisé lors de l'explosion d'une maladie. À titre d'exemple : En Norvège, les bactéries *Vibrio salmonicida* et *Aeromonas salmonicida*, respectivement responsables de vibriose et furunculose, sont traitées avec des antibactériens. Or, il a été démontré que dans certaines fermes les deux microorganismes ont développés une résistance à tous les antibiotiques utilisés contre eux de telles résistances ont été rapportées aussi en Europe, Amérique du nord et du sud (Manin et al, 2006).

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 (C Michel).

Cependant, les différentes études montrent que les résidus d'antibiotiques, à partir d'une certaine dose, peuvent avoir une action sur le niveau de résistance aux antibiotiques de la microflore

intestinale. Ainsi, la contribution des résidus d'antibiotiques dans la sélection de résistances aux antibiotiques chez l'homme n'est pas encore clairement établie, et apparaît comme mineure (Châtaigner, 2004).

Il semble probable que les quantités maximales de résidus d'antibiotiques acceptables réglementairement dans les aliments d'origine animale (doses généralement comprises entre 4 et 500 µg/kg dans la viande, poisson ou le lait, soit 0,004 à 0,5 µg/g) ne représentent pas un danger pour la Santé Publique en ce qui concerne le développement et la dissémination de résistances bactériennes.

Tableau 11: Risques alimentaires liés à l'utilisation des antibiotiques chez les poissons (Michel C, 1989)

substances	Persistance des résidus	Risques pour l'homme
Oxytétracycline	15 à 20 jours ou > à 60 jours	Troubles digestif, hépatorénaux
Erythromycine	48 à 72 heures	Allergies rares
Sulfamides	8 à 15 jours	Troubles hépatorénaux, leucopénie, allergies
Triméthoprime	48h à 5 semaines	Idem
Furazolidone	10 jours	Troubles digestifs, allergies
Chloromphenicol	48 à 72 heures	Aplasia médullaire
Quinolones	72 à 96 heures	??

III.1.2- Impact sur l'environnement :

Les antibiotiques utilisés en aquaculture peuvent être considérés comme des micropolluants potentiels de l'environnement aquatique. Ils peuvent alors contaminer l'eau, le sédiment et les organismes vivants d'origine animale ou végétale (Martinsen et al., 1995-2000).

La quantité de principe actif atteignant l'environnement est conditionnée dans une large mesure par le degré d'absorption, le métabolisme et l'élimination de ce principe actif par le poisson (Guarino et al., 1998).

L'apport d'antibiotique dans l'environnement est constitué de différentes fractions provenant de l'aliment non-ingéré et des fractions excrétées par le poisson (matières fécales, urines et élimination branchiale (Atse, 1997). L'antibiotique parvient donc dans l'environnement sous

forme dissoute d'une part, et sous une forme associée à du matériel solide d'autre part. A ce jour, le contrôle respectif de ces différentes fractions dans le degré de contamination de l'environnement est inconnu (Poher, 1999). La capacité d'un antibiotique à s'absorber sur un sédiment dépend pour beaucoup des propriétés physiques, chimiques et microbiologiques du sédiment et de l'antibiotique. Tous les facteurs environnementaux susceptibles de limiter la sédimentation des matières particulières transportant les antibiotiques dans les sédiments. Ainsi, si les matières fécales ont le temps de se désagréger avant de quitter la cage sous forme de nuage, seule une partie de l'antibiotique excrété par le poisson atteint le sédiment (Poher, 1999).

Conclusion générale :

Les antibiotiques n'ont pas toujours été utilisés à bon escient en aquaculture, et l'on connaît divers cas dans lesquels les contrôles effectués n'ont pas toujours donné l'assurance que les risques pour l'homme étaient correctement évités.

En revanche, quand des antibiotiques sont ingérés à l'insu du consommateur, sous forme de résidus dans les produits alimentaires, il n'est pas possible de quantifier ou de suivre la quantité ingérée, ce qui peut avoir des effets directs sur la santé, comme une anémie aplasique dont on sait qu'elle est associée au chloramphénicol. Ces effets directs comportent des risques non négligeables pour la santé humaine.

De plus favorisant l'installation d'une résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes pour l'être humain cela aussi est un problème important qui n'a pas encore reçu l'attention voulue.

La conscience des risques pour la santé humaine résultant directement et indirectement de la consommation des antibiotiques a conduit à interdire l'emploi de certains antibiotiques dans la production d'aliments d'origine animale (particulièrement des antibiotiques pour les résidus desquels il n'a pas été possible d'établir des niveaux de sécurité) et à fixer, pour ceux dont les risques sont connus, des limites maximales de résidus (LMR).

Les professionnels de l'aquaculture devront être informés et encadrés afin qu'ils maîtrisent mieux le choix de leurs produits et des conditions de traitement. Cependant, l'hygiène, les traitements antiviraux et les vaccinations sont d'autres alternatives aux prescriptions des antibiotiques qui permettent de mieux contrôler les élevages piscicoles.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **Agence Canadienne d'inspection des aliments., 2005** : Agents thérapeutiques approuvés pour utilisation en aquaculture. Manuel des normes et des méthodes des produits du poisson. Ann 1, p1.
- 2- **Anonyme**, L'acide oxolinique en aquaculture. Thèse, Ecole Nationale Vétérinaire Nante, 49 pages.39-47.
- 3- **Bergogne e et Bérézin., 1998** : Antibiotiques : Classification, principes et règles d'utilisation. Maladies infectieuses B376. La revues du pratitien (paris) 1998, 48.
- 4- **Billard R., 2006** : Introduction à l'aquaculture. Collection aquaculture- pisciculture Jacques Arrignon. page 36.
- 5- **Black W.D., 1984**. The use of antimicrobial drugs in agriculture *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 62, (8), p1044-1048.
- 6- **Ballet A.C., 1999**. L'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires *Thèse de Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées Droit et Santé, Université de Bordeau IV*, 112p
- 7- **Brouillet P., 2002**. Les tests rapides de détection des antibiotiques dans le lait *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 15, p183-189.
- 8- **Bjorklund. H., 1991**. Temperature- related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (salmo graidneri R). *Aquaculture* 84 (3/4), 363- 372.
- 9- **Châtaigner B, Stevens A**: Investigation sur la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées a Dakar. Projet PACEPA, 66 p. 7- 16.
- 10- **Chataigner B., 2004**. Etude de la qualité sanitaire des viandes bovines et ovines à Dakar (Sénégal). Contamination par des résidus d'antibiotiques *Thèse de Doctorat vétérinaire*, Toulouse, n°4019, 103p.
- 11- **CODEX STAN 229-1993, RÉV.1-2003** : analyse des résidus de pesticides : méthodes recommandées. 27p.
- 12- **Corpet D.E., Brugere H.B**. Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme *Revue Méd. Vét.*, 1995, 146, (2), p73-82.
- 13- **Dabbadie L., 2007**: La législation française et européenne sur les résidus et les substances médicamenteuses chez le poisson.

- 14- **Delépée R, Pouliquen H, Le Bris H** ; Suivi de la contamination d'une rivière côtière par trois antibiotiques utilisés en pisciculture 3 p. Unité mixte de recherche INRA/ENVN 1035, Chimiothérapie aquacole et Environnement, École nationale vétérinaire de Nantes.
- 15- **Direction Générale de l'Alimentation (DGAI), 2007** Bilan des plans de surveillance et de contrôle mis en oeuvre par la DGAI en 2006 dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments *Ministère de l'Agriculture et de la Pêche*, 54p
- 16- **Dayan A.D., 1993**. Allergy to antimicrobial residues in food : assessment of the risk to man *Veterinary Microbiology*, 35, (3-4), p213-226
- 17- **Dziedzic E., 1988**. Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques *Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon*, n°99, 192p
- 18- **Dixon, B.A. 2001**. The biology of antibiotic resistance. *World Aquaculture* 32(4): 63-65, December.
- 19- **Enriquez B., 2008**. La pharmacovigilance vétérinaire : objectifs, missions, mise en oeuvre et résultats *Bull. Acad. Vét. France*, 161, (1), p35-40
- 20- **FAO., 1997** : manuel sur le contrôle de la qualité des produits alimentaires. 14: assurance de la qualité dans le laboratoire d'analyse chimique des aliments. (Étude FAO: alimentation et nutrition - 14/14)
- 21- **Fabre J.M et al., 2002**. Evolution de la méthode interprofessionnelle de recherche des résidus d'antibiotiques dans le lait *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 15, p172-178
- 22- **Gervais D., 1988**. l'acide oxolinique en pisciculture, essais thérapeutiques, toxicité, pharmacocinétique. 491-492
- 23- **Grangaud R. ET AL., 1988**. L'adjonction à l'alimentation des poissons d'élevage d'additifs tels que la canthaxanthine ou le chloramphenicol.
- 24- **Harper C., 2002**. Chemical resistance of pathogens in aquaculture. *Aquaculture Magazine* 28(1) : 51-55, Jan/Feb.
- 25- **Hustvedt, S.O., Salte, R., 1991**. Distribution and elimination of oxolinic acid in rainbow trout after a single rapid intravascular injection. *Aquaculture* 92, 297-303.
- 26- **Journal officiel des communautés européennes., 2000** : règlement (CE) N° 1286/2000 du 19 juin 2000. Procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.
- 27- **Jeon M., 2008**. Biotin-avidin mediated competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect residues of tetracyclines in milk *Microchemical Journal*, 88, (1), p26-31
- 28- **Kazuaki U et al., 2006**: Pharmacokinetics of Oxytétracycline in black tiger shrimp, *Penaeus monodon*, and the effect of cooking on the residues pages 28-29. *Aquaculture* 254 (2006) 24-31

- 29- **Kali A Echikh F** ; L'aquaculture en Algérie, 29 p. Institut des Sciences de la Mer et de l'Aménagement du Littoral.
- 30- **Klein G., 1999** Food as a potential vector for antibiotic resistances. 1. Relevance of residues and selected foodborne pathogens *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, , 112, (10-11), p365-369
- 31- **Kleinow, et al., 1994**. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxolinic acid in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Can. J. Fish Aquat. Sci.* 51, 1205–1211.
- 32- **Katae, H., Kouno, K., 1979**. The evaluation of piromidic acid as an antibiotic in fish: an in vitro and in vivo study. *J. Fish Dis.* 2, 321–335.
- 33- **Labie C., 1982** Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine Animale 2nd Entretien de Bourgelat, ENVL, 21-23 octobre, Edition du Point vétérinaire, (2), p149-160
- 34- **Laurentie M et al., 2002** Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait *Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires*, 15, p197-201
- 35- **Morin et al., 2006** : Direction de l'innovation et des technologies MAPAQ, faculté de médecine vétérinaires de l'université de Montréal, Saint-Hyacinthe, institut national de santé animale (INSA) l'utilisation des antibiotiques en pisciculture au Québec. *Aquacole* vol 9 n°3 page 7-10
- 36- **Michel C., 1986** : interet pratique, danger potentiel et règles d'emploi des thérapeutiques antibacteriennes chez le poisson
- 37- **Milhaud G., Person J.M., 1981**. Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait *Rec. Méd. Vét.*, 157, (2), p179-185
- 38- **Martinsen, B., 1994**. Multiple-dose pharmacokinetic and depletion studies of sarafloxacin in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *J. Fish Dis.* 17, 111–121.
- 39- **Nouws., et al., 1988** : pharmacocinetique of oxytetracycline in carp and trout. *The veterinary quarterly*, vol. 10, n°3, 211-216
- 40- **Observations de la communauté européenne concernant. la lettre circulaire CL 2004/42- FFP, 2004** : Code d'usages pour le poisson et les produits de la pêche: projet de section sur l'aquaculture – demande d'observations à l'étape 6.
- 41- **Pouliquen H et Le Bris H., 2001**: Residues of antibacterial drugs in foodstuff of Fish origin: risk assessment. Bordeaux aquaculture 2001. Unité Mixte de Recherche ENVN/INRA «Chimiothérapie Aquacole et Environnement» Atlanpôle

- 42- **Perrine D et al., 2005-2006** : Les antibiotiques dans l'alimentation animale.
- 43- **Pilar H S., 2005/** Responsible use of antibiotics in aquaculture: Food and agriculture organization of the united nation (FAO).
- 44- **Poher, I., Blanc, G., 1998.** Pharmacokinetics of a discontinuous absorption process of oxolinic acid in turbot, *Scophthalmus maximus*, after a single oral administration. *Xenobiotica* 28, 1061–1073.
- 45- **Reig M., Toldra F., 2008.** Veterinary drug residues in meat : Concerns and rapid methods for detection *Meat Science*, 78, (1-2), p60-67
- 46- **Samuelsen OB., 2006** : pharmacokinetics of quinolones in fish: a review *aquaculture* 255 (2006) 55- 75
- 47- **Stoltz R., 2008** : Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale: évaluation et maîtrise de ce danger. Thèse Ecole Nationale Lyon, 117 p., 18- 29.
- 48- **Si salah A R et Sebaa M'D A., 2009** : L'usage des antibiotiques en aquaculture. Thèse de post graduation spécialisée Ecole Nationale Alger, 35 pages
- 49- **Sabaut J J et Tacon AGJ** : Technique d'élevage intensif et d'alimentation de poissons et de crustacés.
- 50- **Enyuva S H, 2000:** high-performance liquid chromatographic determination of Oxytetracycline residue in cured meat products Instrumental Analysis Centre, Scientific and Technical Research Council of Turkey (TUBITAK)
- 51- **Tixerant G., 1986** : projet régional méditerranéen du développement de l'aquaculture. Pathologie des espèces élevées en aquaculture marine en méditerranée. (FAO)
- 52- Uno, K. et al., 1992. Pharmacokinetics of nalidixic acid in cultured rainbow trout and amago salmon. *Aquaculture* 102, 297–307.
- 53- **Vade-Mecum du vétérinaire. Volume 3. 16 ème edition**
- 54- **Weihai Xu et al., 2006:** Residues of enrofloxacin, furasolidone and their metabolites in nile tilapia pages 6-7. *Aquaculture* 245 (2006) 1-8
- 55- **Vollaard E.J., Clasener H. 1994.** Colonization resistance *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38, (3), p409-414
- 56- **Wal J.M., 1979.** Evolution of the concept of residues in the products of animals raised with the use of antibiotics *Ann. Nutr. Aliment.*, 33, (3), p325-341

➤ Références électroniques :

- <http://www.google.com;Dictionaire de Bactériologie Vétérinaire : 12/01/2009>
- <http://www.fao.org/docrep/field/007/af014f/AF01F09.htm-103K: 08/02/2009>
- http://www.mapag.gouv.qc/NR/rdonlyres/6AD9C1A0-A6CE-BC5_B531-F3657CF323E5/0/AQUICOLE-06-3-5-15.pdf/ 12/03/2009
- <http://www.univ-brest.fr/esmisab/sitesc/Prod-Anim/antibio.pdf05/08/2008>
- <http://www.sciencedirect.com/13/06/2008>
- <http://www.SKLOG.Labs.gov.cn/article/A06/A06010.pdf/11/062009>
- <http://www.fao.org/docrep/005/AC910F/AC910F00.HTM16/09/2008>
- <http://www.bibli.vet-nantes.fr/thèses/2000/guichard00-58/par4.pdf/02/04/2009>
- http://www.fao.org/fishery/countrysector/naso_alegria/fr/27/06/2008
- http://www.ec.europa.eu/food/fs/.../ccffp_ec-comments_item02_fr.pdf15/05/2009
- <http://aquatrop.cirad.fr/encyclopedie/pratique-de-l-aquaculture/l-gidlation-et-r-gle...>
- <http://www.fao.org/docrep/T0845F/t0845f00.htm15/05/2009>

Résumé :

L'utilisation des antibiotiques en pisciculture est fréquente mais souvent inadaptée et excessive. Des abus, qui conduiraient à la présence de résidus notables dans la chair de poisson commercialisé sont donc à craindre d'autant plus que plusieurs anti-infectieux pourraient se révéler toxiques à des doses aussi faible que celles des résidus.

Cette étude permet de mettre le point sur les connaissances actuelles sur le sujet : les travaux portant sur le métabolisme de ces substances et permettant d'évaluer la rémanence des résidus qui en découlent. Des mesures réglementaires ont été et seront prises à l'échelle internationale pour contrôler les excès utilisant des méthodes analytiques perfectionnées.

Mots clés : antibactériens- résidus- poisson- cinétique-méthodes de dosage

Smmury:

The use of antibiotics in fish farming is a common but often inappropriate and excessive. Abuse, leading to the presence of significant residues in fish flesh is marketed to fear several antibacterials could be toxic at doses as low as those residues.

This study allows for an update on current knowledge on the subject: the work on the metabolism of these substances and to assess the persistence of residues arising. Regulatory measures have been and will be taken at the international level to control the abuse. Using sophisticated analytical methods.

Keywords: antibacterial-residue-fish-kinetic.methods of determination.

الخلاصة

يعد استعمال المضادات الحيوية في مجال تربية الأسماك شائع لكنه كثير من الأحيان يكون مفرط و غير ملائم. وقد تؤدي بعض إلي وجود بقايا هامة علي مستوي لحم الأسماك المستوي خاصة و أن كثير من المضادات الحيوية قد تكون سامة لجرعات خاصة مثلها مثل البقايا .

تسمح هاته الدراسة من معرفة آخر التطورات (التنانج) الجارية في هذا الموضوع الأعمال المتعلقة بايض هاته المواد كما تمكن من تقييم استمررت البقايا المتبقية عنها.

اتخذت و سنتخذ إجراءات قانونية علي المستوي الدولي من اجل مراقبة الاستعمال المفرط في التحليلية المطورة .
الكلمات الرئيسية المضادات الحيوية.البقايا .السّمك .التعثباتا لتحليلية . الحركية.