

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008 - Thèse n° 97



LES RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES DENREES D'ORIGINE ANIMALE : EVALUATION ET MAITRISE DE CE DANGER

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 17 décembre 2008
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

STOLTZ Rémi
Né le 17 mars 1980
à Lyon 4^{ème} (Rhône)



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008 - Thèse n° 97



LES RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES DENREES D'ORIGINE ANIMALE : EVALUATION ET MAITRISE DE CE DANGER

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 17 décembre 2008
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

STOLTZ Rémi
Né le 17 mars 1980
à Lyon 4^{ème} (Rhône)



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL
Directeur : Stéphane MARTINOT

Mise à jour : 18/09/2008

	PR EX	PR 1	PR 2	ISPV, MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL		
Pathologie Infectieuse		M. ARTOIS	A. LACHERETZ	J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHAIVE	G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER G. BOURGOIN (stagiaire)		
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT	A. GONTHIER		
Législation et Jurisprudence			C. Vernozy	S. COLARDELLE (ISPV) D. SERGENTET		
Bio-informatique - Bio-statistique			A. LACHERETZ ML. DELIGNETTE	P. SABATIER (HC) K. CHALVET-MONFRAY		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie			T. ROGER	S. SAWAYA	C. BOULOCHER	
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. REMY	C. CAROZZO K. PORTIER (stagiaire) S. JUNOT (stagiaire)		
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHAL D. PIN	P. BELLI D. WATRELOT-VIRIEUX	
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine Interne		J.L. CADORE	L. CHABANNE	F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIOU	I. BUBLOT C. POUZOT (siamu)	
Imagerie Médicale						
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON		
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETIN P. GUERIN	S. BUFF AC. LEFRANC (stagiaire)		
Pathologie Animaux de Production	P. BEZILLE	T. ALOGNINOUBA		R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND	G. LESOBRE P. DEBARNOT P. OTZ	C. COLIN
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique			J.M. BONNET-GARIN	J.J. TRIEBAULT (HC) V. LOUZIER (stagiaire)		
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER		T. BURONFOSSE		
Génétique et Biologie moléculaire			F. GRAIN	V. LAMBERT		
Pharmacier/Toxicologie Législation du Médicament		G. KECK	P. JAUSSAUD P. BERNY	C. PROUILLAC (stagiaire)		T. AVISON (IPAC) G. MARTIN (IPAC)
Langues						
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine		J.L. CADORE		A. BENAMOU-SMITH		
Clinique équine		O. LEPAGE	A. LEBLOND		M. GANGL	

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jacques Descotes

Professeur de la faculté de Médecine et de Pharmacie
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse
Hommages respectueux

A Madame le Professeur Christine Rozand

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Qui nous a guidé dans ce travail avec beaucoup de disponibilité et de gentillesse
Qu'elle trouve ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance
Sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Yves Richard

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Qui a accepté de faire partie de notre jury de thèse
Sincères remerciements

A Madame le Professeur Françoise Grain

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Pour votre soutien et votre aide bienveillante
Sincères remerciements

A Madame Chantal Masse

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Pour votre soutien et votre aide bienveillante
Sincères remerciements

Au Docteur Alexandre Blanc-Gonnet

De la DGAI
Pour ton aide précieuse
Remerciements chaleureux

A mon frère Guillaume

Pour avoir sauvé mon ordinateur et le travail qu'il contenait
Pour les conseils informatiques
Remerciements chaleureux

A Juliette

A mes parents
sans qui ce présent travail ne serait pas,
pour m'avoir soutenu et encouragé lorsqu'il le fallait

A Julie

A mon frère, mes sœurs, ma grand-mère, ma famille
pour leur présence et leur affection

A mes grands-parents que je n'oublierai jamais

A Clémence

A toutes ces personnes passionnées par leur métier
que j'ai croisées sur mon chemin professionnel
et qui m'ont transmis un peu de leur passion et de leur savoir

A mes amis de Lyon et d'ailleurs
A tous ces moments merveilleux durant nos années à l'Ecole

Sommaire

Liste des tableaux.....	6
Liste des abréviations.....	7
Introduction	9
Première partie :	
Les résidus d'antibiotiques : définition, origine et propriétés.....	11
I. Définition de « résidu »	13
II. Origine des résidus	13
A. L'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production.....	13
1. Objectifs lors de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production	13
a. Utilisation à titre thérapeutique curatif.....	13
b. Utilisation en métaphylaxie.....	14
c. Utilisation en antibio-prévention.....	14
d. Utilisation en tant qu'additifs dans l'alimentation animale.....	14
2. La distribution des médicaments vétérinaires en France.....	16
3. Les quantités d'antibiotiques utilisés annuellement en France	16
B. L'administration d'un médicament antibiotique	18
III. Pharmacocinétique et résidus.....	18
A. Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs.....	18
1. Absorption et distribution.....	18
2. Biotransformations	19
3. Elimination	20
a. Les différentes voies d'élimination	20
b. Modélisation de la phase d'élimination : exemple du passage dans le lait	20
c. Les études de la phase d'élimination : les études de déplétion des résidus.....	20
B. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques.....	21
1. Facteurs liés au médicament.....	21
2. Facteurs liés au mode et à la voie d'administration	22
a. Administration intraveineuse	22
b. Administration intramusculaire et sous-cutanée	22
c. Administration orale.....	23
d. Administration intramammaire	23
3. Facteurs liés à l'animal.....	23
a. Facteur lié à l'espèce de l'animal	23
b. Facteur lié à l'âge de l'animal	23
c. Facteur lié à l'état pathologique de l'animal	24
IV. Nature et propriétés des résidus.....	25
A. Les résidus extractibles	25
B. Les résidus non-extractibles	25
C. Propriétés des résidus	26
1. Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais.....	26
2. Notion de toxicodisponibilité	26

Deuxième partie :

Toxicité et danger pour le consommateur dus à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale 27

I. Méthode d'évaluation de la toxicité des résidus	29
A. Devenir des résidus chez l'homme.....	29
1. Phénomène de dilution	30
2. Phénomène d'absorption	30
3. Phénomène de fixation	30
4. Facteurs de variation de l'activité des résidus.....	30
B. Méthode d'évaluation de la dose sans effet d'un principe actif	31
C. Dose sans effet et étude de la toxicité des métabolites.....	32
D. Dose sans effet et « toxicité de relais »	32
II. Toxicité directe des résidus d'antibiotiques.....	33
A. Notions générales sur la toxicité directe des antibiotiques et de leurs résidus.....	33
B. Antibiotiques responsables d'effets secondaires à la dose thérapeutique	34
C. Exemple : le cas du chloramphénicol.....	35
III. Risques allergiques liés à la présence de résidus	36
A. Les différents mécanismes immunologiques responsables des réactions d'hypersensibilité	36
B. Antibiotiques responsables d'allergies à la dose thérapeutique	37
C. Rôle des résidus d'antibiotiques dans des accidents allergiques liés à l'alimentation.....	38
1. Responsabilité des résidus d'antibiotiques.....	38
2. Nature du risque allergique	38
3. Evaluation du risque allergique.....	39
IV. Risques cancérigènes liés à la présence de résidus	41
V. Risques liés à la modification de la flore digestive par les résidus d'antibiotiques	42
A. La flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation	42
B. Risque microbiologiques pour le consommateur	43
1. Développement d'une pathologie gastro-intestinale	43
2. Déséquilibre ou modification de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée	43
3. Apparition de souches résistantes aux antibiotiques	43
4. Modification de l'équilibre de la flore digestive	44
VI. Risques de développement et de dissémination de résistances bactériennes aux antibiotiques.....	44
A. Relation entre résidus d'antibiotiques et résistances bactériennes aux antibiotiques	44
B. Etude des effets des résidus d'antibiotiques sur la résistance bactérienne aux antibiotiques de la microflore intestinale	45
1. Les études in vitro	46
2. Les études in vivo.....	47
a. Etudes in vivo avec des volontaires humains.....	47
b. Etudes in vivo avec des souris gnotobiotiques.....	48
Le modèle dixénique.....	48
Le modèle hétéroxénique.....	48

C. Conclusion sur les effets des résidus d'antibiotiques sur la résistance bactérienne aux antibiotiques de la microflore intestinale.....	49
VII. Autres dangers : conséquences pour la fabrication de produits fermentés	50

Troisième partie :

La gestion par l'Etat du risque lié à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale	53
--	----

I. La réglementation autour des résidus d'antibiotiques	55
A. Historique de la réglementation des résidus.....	55
B. Mise en place des Limites Maximales de Résidus	55
1. Définition de LMR	55
2. Principe généraux des LMR	55
3. Procédure de demande de LMR	56
4. Etablissement des LMR.....	57
C. Le temps d'attente	59
1. Lien entre temps d'attente et LMR.....	59
2. Rappels historiques sur la notion de temps d'attente	60
3. Le calcul du temps d'attente.....	60
a. La méthode statistique.....	60
b. La méthode pragmatique	61
c. Les approches dans le calcul du temps d'attente « lait ».....	62
d. Fiabilité des méthodes de calcul du temps d'attente	63
4. Expressions du temps d'attente	64
5. Conséquences de l'évolution du calcul du temps d'attente dans la réglementation	65
6. Perspectives d'évolution du calcul du temps d'attente	65
D. La réglementation du médicament vétérinaire : bases réglementaires.....	65
E. La réglementation du médicament vétérinaire : structure du dossier d'AMM	67
1. Structure d'ensemble du dossier d'AMM	67
2. Le contrôle qualité dans la production des médicaments vétérinaires	69
3. Les résidus dans le dossier d'AMM.....	70
4. L'antibiorésistance dans le dossier d'AMM	70
5. Perspectives d'évolution : les résidus au point d'injection	71
F. La réglementation du médicament vétérinaire : prescription et délivrance	73
1. La prescription des médicaments vétérinaires.....	73
a. Cadre réglementaire général.....	73
b. Les conditions pour pouvoir prescrire.....	73
c. La prescription des antibiotiques.....	74
d. La rédaction de l'ordonnance	74
e. Le support de l'ordonnance	75
2. La prescription hors AMM ou « cascade »	75
3. La délivrance des médicaments vétérinaires	76
a. Cadre réglementaire général.....	76
b. Exécution de l'ordonnance et délivrance du médicament.....	77
c. Mentions à porter sur les médicaments délivrés	78
G. La pharmacovigilance	78
1. Objectifs de la pharmacovigilance	78
2. Principe de l'organisation de la pharmacovigilance en France	79

II. La surveillance et le contrôle par l'Etat	80
A. L'évaluation du dossier d'AMM.....	80
B. Les inspections des Professionnels.....	80
1. Les inspections des Industriels de l'industrie pharmaceutique	80
2. Les inspections des Coopératives agricoles	81
3. Les inspections des exploitations agricoles.....	81
4. Les inspections des Industriels de l'industrie agroalimentaire.....	82
5. Les enquêtes nationales	82
C. Les plans de surveillance et les plans de contrôle	82
1. Bases réglementaires des plans de surveillance et de contrôle	83
a. Surveillance et contrôle des productions françaises.....	83
b. Surveillance et contrôle des productions importées	83
2. Objectifs et réalisation pratique.....	83
3. Méthodes de recherche des résidus dans les denrées d'origine animale.....	85
a. Réglementation des méthodes de recherche des résidus	85
b. Les méthodes de dépistage	85
Principe des méthodes de dépistage	85
Description des méthodes de dépistage.....	86
c. Les méthodes de confirmation	90
4. Non-conformité : définition, enquête et sanctions	91
a. Définition.....	91
b. Les enquêtes	91
c. Les sanctions pour non-conformité sur les LMR dans une production carnée (viande, poisson, œufs).....	92
d. Les sanctions pour non-conformité sur les LMR dans une production laitière	92
e. Les sanctions pour non-conformité sur une substance interdite.....	92
5. Résultats des plans de surveillance et de contrôle 2005 en France	93
a. Plans de surveillance et de contrôle des productions françaises en 2005	93
b. Surveillance et contrôle des productions importées en 2005	96
6. Résultats des plans de surveillance et de contrôle 2006 en France	97
a. Plans de surveillance et de contrôle des productions françaises en 2006	97
b. Surveillance et contrôle des productions importées en 2006	100
7. Analyse des résultats des plans de surveillance et de contrôle en France (2005 et 2006) et conclusions sur leurs résultats	101

Quatrième partie :

Maîtrise par les professionnels du danger lié à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale et communication auprès du public 103

I. Respect de la réglementation par les Professionnels..... 105

- A. Les obligations des Industriels du médicament vétérinaire..... 105
 - 1. Procédures internes des Industriels et maîtrise du danger des résidus 105
 - a. La surveillance de l'antibiorésistance 105
 - b. Les bonnes pratiques commerciales 105
 - c. Les bonnes pratiques de publicité 106
 - 2. La pharmacovigilance de leurs médicaments commercialisés..... 106
 - 3. Dossier d'AMM et recherche-développement de nouveaux médicaments..... 107
- B. Les obligations des vétérinaires praticiens 108
- C. Les obligations des coopératives 109
- D. Les obligations des éleveurs 110
 - 1. L'administration des médicaments vétérinaires aux animaux 110
 - 2. Le bon emploi des médicaments vétérinaires antibiotiques 110
 - 3. L'amélioration des pratiques d'élevage 111

II. Le contrôle des matières premières par les Industriels 112

- A. Le contrôle laitier 112
 - 1. Historique du contrôle laitier..... 112
 - 2. Fréquence et méthode des contrôles..... 112
 - 3. Objectifs des contrôles 113
- B. Le contrôle des viandes 113

III. La communication auprès des consommateurs : un domaine sensible 114

- A. Résidus d'antibiotiques et crise de peur alimentaire 114
- B. Perception du risque par le consommateur..... 114
- C. Des articles qui dénoncent..... 115
- D. La « pression » sur l'Etat et les Professionnels de l'agroalimentaire..... 115

Conclusion.....117

Liste des tableaux

Tableau 1 : Utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs dans l'alimentation animale aux Etats-Unis	16
Tableau 2 : Tonnage d'antibiotiques vendu en France, de 1999 à 2004, en médecine vétérinaire	17
Tableau 3 : Classification de Gell et Coombs des réactions immuno-allergiques	36
Tableau 4 : Annexes réglementaires pour l'inscription des substances pharmacologiquement actives (date de validité 2002)	58
Tableau 5 : Anti-infectieux dont l'usage est interdit pour le traitement des animaux dont les productions sont destinées à la consommation humaine	59
Tableau 6 : tableau récapitulatif des différentes approches statistiques pour la détermination du temps d'attente dans le lait	63
Tableau 7 : Comparaison entre les méthodes bactériennes et les méthodes physico-chimiques et immunologiques pour la recherche des résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale	87
Tableau 8 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les animaux de boucherie en 2005.....	93
Tableau 9 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les volailles en 2005	94
Tableau 10 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les lapins en 2005	94
Tableau 11 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les gibiers en 2005	94
Tableau 12 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les poissons d'élevage en 2005.....	95
Tableau 13 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le lait en 2005	95
Tableau 14 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les oeufs en 2005	95
Tableau 15 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le miel en 2005	96
Tableau 16 : résultats des contrôles sous-action 2 des productions importées en France en 2005	97
Tableau 17 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les animaux de boucherie en 2006.....	98
Tableau 18 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les volailles en 2006	98
Tableau 19 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les lapins en 2006.....	99
Tableau 20 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les gibiers en 2006	99
Tableau 21 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les poissons d'élevage en 2006.....	99
Tableau 22 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le lait en 2006	100
Tableau 23 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les œufs en 2006	100
Tableau 24 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le miel en 2006.....	100
Tableau 25 : résultats des analyses des productions importées en France en 2006.....	101

Liste des abréviations

ADI : Acceptable Daily Intake
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AGP : Antibiotic Growth Promotors
AIEMV : Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
APCI : Atmospheric Pressure Chemical Ionization
ARF : Antibiotiques Régulateurs de Flore
ARfD : Acute Reference Dose
ASDI : Acceptable Single Dose Intake
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BNEPV : Brigade Nationale d'Enquêtes Vétérinaire et Phytosanitaire
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
CIP : Club Inter Pharmaceutique (code numérique permettant d'identifier les médicaments)
CL/SM : Chromatographie Liquide / Spectrométrie de Masse
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire
CPV : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire
CR : Code Rural
CSP : Code de la Santé Publique
CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products
DG SANCO : Direction Générale de la Santé et de la protection du Consommateur
DGAI : Direction Générale de l'Alimentation
DJA : Dose Journalière Admissible (ou Autorisée)
DSE : Dose Sans Effet
ELISA : Enzyme-Linked-ImmunoSorbent-Assay
EMA : European Medicines Evaluation Agency
ENVL : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
FAO : Food and Agriculture Organization
FDA : Food and Drug Administration
GLP : Good Laboratory Practises
GMP : Good Manufacturing Practises
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
HPLC-ESI : HPLC – ElectroSpray Ionization
HPTLC : High Performance Thin Layer Chromatography
InVS : Institut de Veille Sanitaire
JORF : Journal Officiel de la République Française
LMR : Limite Maximale de Résidus
LOQ : Limit Of Quantification
LT : Limite de Tolérance
LVD : Laboratoire Vétérinaire Départemental
MRL : Maximum Residue Limits

MUMS : Minor Use Minor Species
ppm : partie par million
PSE : Plan Sanitaire d'Élevage
PSUR : Periodic Safety Update Report
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RIA : Radio-Immuno-Assay
SCLR : Safe Concentration from Linear Regression
SCPM : Safe Concentration Per Milking
SIMV : Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif
SmPC : Summary of Product Characteristics
TA : Temps d'Attente
TTSC : Time To Safe Concentration
UE : Union Européenne
VICH : Veterinary International Cooperation on Harmonisation (ou : International Cooperation on Harmonisation of technical requirements for registration of Veterinary medicinal products)
WHO : World Health Organization

Introduction

Les antibiotiques ont une place importante dans l'élevage moderne d'aujourd'hui. Leur utilisation suscite toujours de nombreuses interrogations bien que des décisions aient conduit à la réduction de leur utilisation, notamment avec l'interdiction récente de presque tous les additifs antibiotiques alimentaires facteurs de croissance.

Leur nécessité dans l'arsenal thérapeutique et leur utilité économique est cependant indéniable. Il convient donc de s'interroger sur les risques qu'encourent les consommateurs liés à leur utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, c'est-à-dire sur les risques liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale pour les consommateurs mais aussi pour l'Industrie agro-alimentaire.

Ce travail s'attache à présenter ce que sont les résidus d'antibiotiques, les dangers de leur présence dans les denrées alimentaires et surtout la gestion de ce risque par l'Etat et par les acteurs de la filière alimentaire : réglementation, contrôle, surveillance, afin de garantir aux consommateurs des denrées alimentaires saines.

Première partie

**Les résidus d'antibiotiques :
définition, origine et propriétés**

I. Définition de « résidu »

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

La définition de résidus est codifiée dans une directive européenne (DIRECTIVE 81/851/ CEE, 1981). Dans cette Directive, les résidus sont définis comme étant « *tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré* ».

Le règlement 2377/90/CEE modifie légèrement cette définition en la complétant. Les résidus sont définis comme toute substance pharmacologiquement active, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de métabolites présents dans les liquides et tissus des animaux après l'administration de médicaments et susceptibles d'être retrouvés dans les denrées alimentaires produites par ces animaux.

II. Origine des résidus

A. L'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production

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

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

a. 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 (ZANDITENAS, 1999). Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et, lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine.

b. Utilisation en métaphylaxie

Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une (des) bactérie(s), l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés mais ne présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation) font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie. Elle permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. La métaphylaxie est généralement mise en oeuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au sein du lot de 10 à 15 % de l'effectif (par exemple dans un lot de taurillons à l'engrais affectés par une broncho-pneumonie) (MAILLARD, 2002).

c. 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).

d. Utilisation en tant qu'additifs dans l'alimentation animale

L'usage des antibiotiques dans l'aliment à titre d'additifs est très limité actuellement. Ces « antibiotiques régulateurs de flore » (ARF) ou « antibiotiques promoteurs de croissance » (AGP pour « antibiotic growth promoters ») sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et en vue d'améliorer la croissance des animaux par un effet régulateur au niveau de la flore intestinale. Ces antibiotiques sont tous des agents chimiothérapeutiques non utilisés en médecine humaine pour limiter les risques de sélection de résistance vis-à-vis de molécules d'intérêt médical majeur pour la médecine humaine (Source : AFSSA, 2006).

La directive 70/254/CEE du Conseil de l'Union Européenne subordonnait l'utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs à une autorisation des principes actifs dans des conditions d'utilisations définies pour chaque espèce de destination, à des doses faibles. Cette utilisation était très controversée et en 1998, quatre antibiotiques avaient été supprimés au sein de l'Union Européenne (virginiamycine, bacitracine Zinc, spiramycine, phosphate de tylosine).

Dans son avis du 28 mai 1999, le comité scientifique directeur de la Direction Générale de la Commission Européenne (DG SANCO), a déclaré que l'utilisation en tant que facteurs de croissance d'antimicrobiens appartenant aux catégories utilisées en médecine humaine et animale, ou susceptible de l'être (c'est-à-dire lorsqu'il existe un risque de résistance croisée aux agents de traitement des infections bactériennes) devait être réduite le plus vite possible et à terme proscrite. Dans un deuxième avis, adopté en mai 2001, ce comité directeur soulignait que ce processus d'élimination devait être planifié et coordonné, car des mesures prises à la hâte pouvaient avoir des répercussions sur la santé animale.

Selon le règlement 1831/2003 du 22/11/2003, entré en vigueur en octobre 2004, qui abrogeait et remplaçait la directive 70/254/CEE, aucune nouvelle autorisation d'antibiotiques, autre que les coccidiostatiques ou les histomonostatiques, ne pouvait être délivrée en tant qu'additif pour l'alimentation animale. Ceci devant être compensé par des progrès réalisés en matière d'élaboration de substances de remplacement et d'autres méthodes de gestion, d'alimentation des animaux et d'hygiène. Ce règlement 1831/2003 prévoyait aussi la suppression définitive de l'usage des antibiotiques comme additifs en alimentation animale. Dans ce contexte, l'utilisation des 4 antibiotiques (Monensin : E714, Salinomycine : E716, Avilamycine : E717 et Flavophospholipol : E712) a été supprimée fin 2005.

Depuis le 1er janvier 2006, la Commission européenne a interdit dans l'Union Européenne l'usage d'antibiotiques en tant qu'additifs en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux.

Certains additifs antibiotiques sont encore largement utilisés dans différents pays. Les données disponibles pour les USA sont présentées dans le tableau 1.

	Utilisation USA	Analogue en médecine humaine
Avilamycine	non	aucun
Avoparcine	non	glycopeptides
Bacitracine	oui	bacitracine
Bambermycine	oui	aucun
Carbadox	oui	aucun
Erythromycine	oui	MLS
Lincomycine	oui	MLS
Monensin	oui	aucun
Olaquinox	non	aucun
Pénicilline	oui	β -lactamines
Salinomycine	non	aucun
Spiramycine	non	MLS
Tétracycline	oui	tétracycline
Tiamuline	oui	aucun
Tylosine	oui	MLS
Virginiamycine	oui	MLS

Tableau 1 : Utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs dans l'alimentation animale aux Etats-Unis (Source : AFSSA, 2006)

2. La distribution des médicaments vétérinaires en France

Tous médicaments confondus, la délivrance des médicaments vétérinaires est assurée, pour 66 % d'entre eux par les vétérinaires, pour 8,5 % par les pharmaciens et pour environ 25,5 % par les groupements de producteurs (Source : AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire), 2000).

3. Les quantités d'antibiotiques utilisés annuellement en France

Les quantités annuelles d'antibiotiques additifs et coccidiostatiques utilisées dans l'alimentation animale sont recueillies par les Services Vétérinaires auprès de l'ensemble des établissements agréés ou enregistrés pour la fabrication d'aliment pour animaux, sur le territoire national. Ceux-ci doivent communiquer les quantités d'additifs contenant des agents antimicrobiens utilisés pour la fabrication d'aliments consommés en France (les quantités utilisées pour les fabrications destinées à l'exportation ne sont pas comptabilisées). A ce jour, aucune donnée n'a été officiellement publiée.

Le suivi de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire est basé sur le volontariat des laboratoires commercialisant des médicaments et est réalisé dans le cadre d'une convention avec le Ministère de l'agriculture et de la pêche, en lien avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV). Il consiste en l'envoi d'un questionnaire par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) à tous les titulaires d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (Source : AFSSA-ANMV, 2004). Pour chaque présentation de chaque médicament, c'est-à-dire pour chaque numéro CIP, le nombre d'unités vendues doit être indiqué pour la période comprise entre le 1er janvier et le 31 décembre de l'année n-1. Les chiffres de vente de chaque présentation sont croisés avec les données disponibles dans la base de données de l'ANMV (composition qualitative et quantitative, forme pharmaceutique, contenance des présentations destinées à la vente, espèces de destination) concernant chaque médicament. Des calculs sont ensuite effectués afin d'obtenir la quantité vendue en masse de matière active. Ce suivi couvre la totalité des médicaments autorisés contenant des antibiotiques, à de rares exceptions près (MOULIN, 2001). Néanmoins, l'utilisation hors AMM de spécialité humaine ou de préparation extemporanée dans le cadre des dispositions de la cascade n'est pas prise en compte.

Classe d'antibiotiques	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Aminosides antibactériens	77,70	85,81	88,86	86,82	79,06	76,68
Béta-lactamines	112,97	120,38	118,00	119,88	114,09	103,94
Céphalosporines	6,14	6,33	6,24	7,21	7,74	7,78
Macrolides	76,95	89,35	102,12	109,15	102,14	95,92
Furanes	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03
Phénicolés	4,74	5,12	4,94	5,94	4,64	5,21
Polymyxines	64,76	67,66	68,67	65,45	65,97	62,07
Quinolones	21,19	17,35	17,34	19,02	17,16	15,80
Fluoroquinolones	3,29	3,69	4,06	4,19	4,44	4,29
Sulfamides et triméthoprimes	305,09	312,87	281,91	260,15	239,93	240,37
Tétracyclines	627,59	659,02	669,06	632,60	647,89	637,88
Divers	17,30	19,90	19,94	21,83	20,84	20,10
TOTAL	1 317,76	1 387,53	1 381,13	1 332,23	1 303,91	1 270,06

Tableau 2 : Tonnage d'antibiotiques vendu en France, de 1999 à 2004, en médecine vétérinaire (Source : AFSSA, rapport FARM, 2006)

En ce qui concerne la consommation annuelle d'antibiotiques utilisés pour les traitements intramammaires des mammites cliniques en France, celle-ci est estimée à plus de 100 traitements pour 100 vaches. Si on tient compte des traitements antibiotiques administrés par d'autres voies, on aboutit à une moyenne de deux ou trois traitements antibiotiques par vache et par an (FABRE et al., 2002).

B. L'administration d'un médicament antibiotique

Les résidus d'antibiotiques présents dans les viandes ont pour origine un ou des traitements médicamenteux antibiotiques reçus par l'animal de son vivant.

Tous les traitements médicamenteux ne sont pas à l'origine de résidus dans les viandes. Leur présence dans les muscles et/ou certains tissus de l'animal dépend des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament administré ainsi que de la voie d'administration.

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

III. Pharmacocinétique et résidus

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

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

A. Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs

1. Absorption et distribution

L'absorption correspond à la phase de dissolution du médicament et à l'apparition du ou des principes actifs dans le sang. Puis le principe actif est transporté dans le sang par la circulation sanguine et diffuse dans les organes et les tissus : c'est la phase de distribution. En règle générale, on observe deux fractions du principe actif dans le sang, une fraction libre et une fraction liée aux protéines plasmatiques. La fraction qui diffuse dans les organes et les tissus correspond à la fraction libre et on observe alors une fixation tissulaire. Les principes actifs dont la fixation tissulaire est la plus importante laisseront en général le plus de résidus (Source : JAUSSAUD, Cours de pharmacologie ENVL, 2002).

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

2. Biotransformations

Au sein des tissus, a lieu des biotransformations ou métabolisme qui sont un ensemble de réactions chimiques, en général catalysées par des enzymes, ayant pour effet de modifier la structure des principes actifs. On observe par exemple des oxydations, des hydroxylations, des réductions ou des hydrolyses (Source : JAUSSAUD, Cours de pharmacologie ENVL, 2002).

Les biotransformations peuvent conduire à une inactivation et une détoxication des principes actifs vis à vis de l'organisme ou au contraire à un processus d'activation. Les réactions métaboliques que subissent les principes actifs peuvent conduire à une détoxication de deux façons :

- par inactivation, c'est-à-dire par blocage chimique des groupements responsables de l'activité pharmacologique ou toxique,
- par augmentation de l'hydrosolubilité favorisant l'élimination urinaire.

Mais elles peuvent aussi parfois conduire à une augmentation voire à une apparition d'activité pharmacologique.

Les biotransformations représentent un phénomène majeur dans le processus de formation des résidus : elles conditionnent en effet en grande partie la persistance des substances médicamenteuses dans l'organisme des animaux traités (et dans les denrées issues de ces animaux), la nature des résidus et leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques.

Ainsi, seule une fraction des résidus présents dans les tissus des animaux, est identique à la molécule originelle, l'autre fraction correspondant à divers métabolites de cette molécule.

3. Elimination

a. Les différentes voies d'élimination

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

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

La ou les voies d'élimination d'un principe actif antibiotique dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques (Source : JAUSSAUD, Cours de pharmacologie ENVL, 2002). Ainsi, tous les antibiotiques ne laissent pas des résidus dans le lait ou les œufs.

b. Modélisation de la phase d'élimination : exemple du passage dans le lait

Les mécanismes de passage du sang vers le lait correspondent à la traversée de l'épithélium de la glande mammaire qui se comporte comme une membrane lipoprotéique séparant le sang (pH 7,4) du lait (pH 6,6). Après administration parentérale, les substances à caractère base faible diffusent plus facilement dans le lait que les substances acides faibles, qui ont tendance à se localiser dans le plasma. La taille moléculaire intervient également et les composés de poids moléculaire inférieur à 800-1000 Dalton diffusent mieux que les autres. Ainsi, les substances qui passent dans le lait en proportion importante sont celles qui ont une fixation tissulaire prépondérante et un caractère de base faible : tétracycline, macrolides. Les substances lipophiles diffusent également bien dans le lait et restent fixées sur les lipides du lait.

c. Les études de la phase d'élimination : les études de déplétion des résidus

L'élimination des principes actifs et de leurs résidus est un phénomène très étudié dans des études appelées « études de déplétion » car ces études permettent de connaître, après une administration d'un médicament, la concentration en principes actifs et en résidus dans les différents tissus en fonction du temps.

L'équation théorique permettant de décrire l'évolution en fonction du temps de la concentration d'une substance dans un tissu, après administration de cette substance, est : $C_t = C_0 e^{-kt}$; où C_t est la concentration de la substance au temps t , C_0 est la concentration fictive à $t = 0$, et k est la constante de vitesse d'élimination (SACHOT, PUYT, 2001).

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

Pour ce qui concerne les études de déplétion de résidus dans le lait, il est important de noter que pour toutes les espèces productrices de lait, les mesures de concentration en résidus sont établies individuellement, animal par animal, après mélange des laits de chaque quartier d'un seul animal, et non à l'échelle du tank (Source : CVMP, 2000).

Un lien peut être établi entre les concentrations mesurées dans certains tissus et certains liquides, sécrétions ou productions. Par exemple, une étude a montré une corrélation de 1 pour 100 entre la concentration mesurée dans l'urine et celle mesurée dans le rein après une administration intramusculaire de gentamicine à des bovins (CHIESA et al., 2006).

Les études de déplétion servent de base à l'établissement du temps d'attente, notion qui sera abordée plus loin.

B. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques

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

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

1. Facteurs liés au médicament

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

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

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

La forme physique et les excipients jouent un rôle dans la diffusion du ou des principes actifs. De nombreux constituants utilisés dans les spécialités pharmaceutiques, interviennent dans la diffusion (FISCUS-MOUGEL, 1993) :

- Les véhicules : les solutions aqueuses ont une diffusion plus aisée que les solutions huileuses. Il y a également des variations entre les différents véhicules huileux : une huile végétale constituée d'acides gras a un effet retard moindre qu'une huile minérale (huile de paraffine ou de vaseline) à base d'hydrocarbures. L'augmentation de la viscosité retarde la diffusion (pommades). Dans ces derniers cas, l'effet retard est recherché.
- Les adsorbants agissent en maintenant le principe actif sur le site d'administration.
- Les tensioactifs ont pour rôle de stabiliser deux phases non miscibles et interviennent aussi dans les émulsions ou les solutions micellaires.

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

a. Administration intraveineuse

L'administration intraveineuse correspond à l'introduction du médicament directement dans la circulation sanguine. Il n'y a donc pas de phase d'absorption et la phase de distribution commence immédiatement.

b. Administration intramusculaire et sous-cutanée

Les voies intramusculaire et sous-cutanée se distinguent surtout par la distance à franchir avant d'atteindre la circulation sanguine. En général, la résorption est plus rapide

après une injection intramusculaire. Cependant, la vitesse de résorption peut être augmentée ou diminuée par la forme galénique (formulation longue action ou retard).

c. Administration orale

La voie orale est assez complexe car de multiples facteurs interviennent comme les particularités du système gastro-intestinal dans les différentes espèces, la présence d'aliments ou encore la maturité du système digestif.

d. Administration intramammaire

L'administration intramammaire est une voie couramment utilisée chez les vaches laitières. L'absorption est ici fortement modulée par l'état de la glande mammaire elle-même, notamment en cas d'infection (voir paragraphe suivant : facteurs liés à l'animal).

3. Facteurs liés à l'animal

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

a. Facteur lié à l'espèce de l'animal

Pour un médicament donné, ses paramètres pharmacocinétiques peuvent varier en fonction de l'espèce à laquelle il est administré. Des variations peuvent avoir lieu entre animaux d'une même catégorie (entre bovins, ovins et caprins, qui sont tous trois des ruminants) mais surtout entre animaux de classe différente (entre mammifères et oiseaux) (ENRIQUEZ, BOULOUIS, 1990).

b. Facteur lié à l'âge de l'animal

Un animal jeune ou âgé présente des capacités de détoxication hépatique et d'élimination moins importantes qu'un adulte. Ceci peut influencer sur les cinétiques de métabolisation et d'élimination et donc sur la quantité de résidus présents dans les tissus, résidus qui mettront alors plus de temps à être éliminés.

c. Facteur lié à l'état pathologique de l'animal

L'influence d'un état pathologique, infectieux et inflammatoire, sur les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament, est surtout importante chez les vaches laitières. L'infection mammaire perturbe profondément le fonctionnement de la glande et la composition du lait produit. Ces perturbations résultent de l'infection elle-même, avec la présence de bactéries pathogènes dans le quartier infecté de la mamelle, mais aussi de la réaction inflammatoire que cette infection déclenche (FISCUS-MOUGEL, 1993).

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

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

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

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

Après administration intramammaire dans le trayon du quartier infecté, il peut y avoir passage partiel de l'antibiotique dans les quartiers non traités selon deux mécanismes de passage (BURGAT-SACAZE, PETIT, 1983) :

- Par diffusion transeptale locale ou par les anastomoses vasculaires. Les antibiotiques les plus liposolubles et les moins liés aux protéines, sont les plus aptes à cette diffusion passive locale.
- Par passage des antibiotiques dans la circulation sanguine générale et diffusion dans les quartiers non traités. Ce phénomène dépend des capacités de transfert de l'alvéole vers la circulation générale et de la circulation générale vers la mamelle.

L'importance du passage des antibiotiques dans le lait des quartiers non traités, dépend des propriétés physico-chimiques de l'antibiotique employé. Les substances neutres se répartissent de façon égale dans le sang et dans le lait, les substances acides ont un transfert

faible alors que les bases se retrouvent en concentration supérieure dans le lait par rapport à leur concentration dans le sang (FISCUS-MOUGEL, 1993).

IV. Nature et propriétés des résidus

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

A. Les résidus extractibles

Les résidus extractibles ou « libres » représentent la fraction pouvant être extraite des tissus ou des liquides biologiques par divers solvants, avant et après dénaturation des macromolécules. Les composés concernés sont le principe actif initial et ses métabolites, en solution dans les liquides biologiques ou liés par des liaisons non covalentes, donc labiles, à des biomolécules. Ce sont des résidus précoces, qui prédominent dans les premiers jours suivant l'administration du médicament, mais ayant une demi-vie assez brève et dont le taux devient généralement négligeable trois à cinq jours après le traitement. Ils ne forment qu'une proportion faible des résidus totaux (DZIEDZIC, 1988).

B. Les résidus non-extractibles

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

Les résidus non-extractibles forment des complexes macromoléculaires avec des protéines par fixation du principe actif initial ou d'un de ses métabolites sur des protéines. Ces résidus liés ont une demi-vie assez longue et constituent la majeure partie des résidus tardifs (DZIEDZIC, 1988).

C. Propriétés des résidus

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 la FDA (Food and Drug Administration) par : « les résidus biodisponibles correspondent aux composés, molécules initiales ou métabolites, absorbés au niveau du tractus digestif et qui peuvent être retrouvés dans les cellules gastro-intestinales, les liquides biologiques ou le CO₂ expiré de l'espèce qui ingère ces résidus. »

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

La biodisponibilité des résidus peut être évaluée par la biodisponibilité globale des résidus totaux. Il s'agit alors d'une « biodisponibilité de relais » qui nécessite un animal relais. Des expérimentations ont montré que la biodisponibilité secondaire d'une substance est inférieure à sa biodisponibilité primaire. Le facteur limitant correspond à la fraction liée des résidus. L'étude de la biodisponibilité de relais permet d'apprécier le risque encouru par le consommateur et permet d'aborder les notions de « toxicodisponibilité » et de « toxicité de relais » (DZIEDZIC, 1988).

2. Notion de 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 (LABIE, 1982). D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immune de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique.

Deuxième partie

Toxicité et danger pour le consommateur dus 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 (REIG, TOLDRA, 2008) :

- 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.

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 (FABRE et al., 2002).

I. Méthode 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 ».

« Sola dosis fecit venenum » (Seule la dose fait le poison). Une quantité très faible de résidus dans une denrée alimentaire représente-t-elle un danger pour le consommateur ? Quelle est la toxicité réelle des résidus ? (MILHAUD, PERSON, 1981).

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. 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.

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 (FISCUS-MOUGEL, 1993).

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 (FISCUS-MOUGEL, 1993).

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.

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 (FISCUS-MOUGEL, 1993) :

- 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 aérobose.
- Le pH qui modifie l'activité des antibiotiques. Certains antibiotiques sont détruits au niveau de l'estomac à cause du pH acide, comme la pénicilline G. Les β -lactamines, les tétracyclines et le triméthoprime ont une meilleure activité antibiotique à un pH légèrement acide, les aminosides sont au contraire plus actifs à pH alcalin.

B. 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 pour partie au principe actif inchangé et pour une autre partie à l'ensemble de ses métabolites issus des biotransformations. On définit alors une DSE des résidus totaux (DZIEDZIC, 1988).

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 (DZIEDZIC, 1988).

C. Dose sans effet et étude de la toxicité des métabolites

Dans ce cas, la DSE des résidus totaux dérive de celle du principe actif en tenant compte (DZIEDZIC, 1988) :

- 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 (DZIEDZIC, 1988).

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.

D. 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 (DZIEDZIC, 1988).

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 (DZIEDZIC, 1988).
- 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 (DZIEDZIC, 1988).

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.

II. Toxicité directe des résidus d'antibiotiques

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

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

Pour plus de clarté, nous avons fait le choix de traiter à part les potentiels allergénique et cancérigène des antibiotiques et de leurs résidus bien que ceux-ci puissent être assimilés à des potentiels de toxicité direct.

La toxicité directe des résidus d'antibiotiques est assez difficile à mettre en évidence car il s'agit en générale de toxicité chronique. Cette toxicité ne s'exprime qu'après consommation répétée de denrées alimentaires contenant des résidus du même antibiotique, c'est-à-dire qu'après absorption répétée de nombreuses faibles doses de toxique. Certains scientifiques évoquent alors une possible toxicité hépatique (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. Les résidus d'une molécule antibiotique donnée ne sont donc pas tous identiques à la molécule originelle et n'ont donc pas tous les mêmes propriétés. La toxicité de chaque résidu peut être augmentée, diminuée ou modifiée par rapport à la toxicité de la molécule antibiotique originelle. La toxicité des résidus est même susceptible d'être modifiée lors des traitements de conservation ou de préparation culinaire (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.

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

Dans la grande majorité des cas, les antibiotiques ont une marge de sécurité importante. Cependant, certains antibiotiques sont responsables d'effets secondaires à la dose thérapeutique (MILHAUD, PERSON, 1981) (RICHOU-BAC, 1986) (Association des Enseignants de Pharmacologie, 1987) :

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

- Macrolides : troubles hépatiques éventuels et sensibilisation allergique.
- Chloramphénicol : anémie, aplasie médullaire irréversible.

C. Exemple : le cas du chloramphénicol

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

- une diminution réversible de l'érythropoïèse avec une anémie pouvant survenir dès 25 µg/ml,
- une pancytopenie provoquée par une aplasie médullaire irréversible.

La plupart des auteurs admettent que l'aplasie médullaire provoquée par le chloramphénicol est indépendante de la dose reçue et de la durée du traitement et ce, non seulement aux doses thérapeutiques habituelles mais également pour de très faibles doses (ex : collyre) (MILHAUD, PERSON, 1981).

Aucun cas directement lié aux résidus de chloramphénicol n'a été décrit mais des études ont montré que le risque d'aplasie médullaire est treize fois plus grand dans une population ayant reçu du chloramphénicol que dans une population témoin (MILHAUD, PERSON, 1981). Aux Etats-Unis, depuis 1950, 700 cas d'anémie aplasique due au chloramphénicol administré soit en collyre soit par voie orale, ont été rapportés (RICHOU-BAC, 1986).

Toutes les tentatives de reproduction expérimentale de la toxicité du chloramphénicol, effectuées chez l'animal (chat, chien, veau, canard, singe) ont échoué (MILHAUD, PERSON, 1981). Il semble que l'espèce humaine soit plus sensible au chloramphénicol, de manière constitutionnelle.

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

III. Risques allergiques liés à la présence de résidus

A. Les différents mécanismes immunologiques responsables des réactions d'hypersensibilité

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

La réponse immunitaire allergique comporte deux phases : la phase sensibilisante et la phase déclenchante. Ces deux phases nous permettent de distinguer deux particularités chez les antigènes (FISCUS-MOUGEL, 1993) :

- l'allergénicité d'un antigène qui correspond à sa capacité à induire la production d'immunoglobulines spécifiques de type E (IgE),
- l'immunogénicité d'un antigène qui correspond à sa capacité à être reconnu par les anticorps ou par certaines structures cellulaires et ainsi provoquer une réaction de type allergique chez les individus sensibilisés.

On distingue 4 types de mécanismes immunologiques d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs.

Type	Dénomination	Effecteur et mécanisme	Réaction clinique
I	Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	IgE, mastocytes et basophiles	Choc anaphylactique, angio-oedème, urticaire, bronchospasme
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM, complément, phagocytose	Cytopénies et/ou néphrites
III	Hypersensibilité par complexes immuns	Précipitines, IgM, IgG, complément	Maladie sérique, fièvres, urticaire, glomérulonéphrites, vascularites
IV	Hypersensibilité retardée	Lymphocytes T	Eczémas de contact, éruptions maculopapuleuses

Tableau 3 : Classification de Gell et Coombs des réactions immuno-allergiques (DEMOLY et al., 2000)

Les mécanismes de l'allergie aux résidus d'antibiotiques sont variés et peuvent correspondre aux quatre types de réactions immunologiques de la classification de Gell et Coombs (DEMOLY et al., 2000).

B. Antibiotiques responsables d'allergies à la dose thérapeutique

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

Les réactions allergiques aux β -lactamines représentent la cause la plus fréquente d'allergies médicamenteuses, compliquant de 0,7 à 10 % des traitements par pénicillines, dont 1 sur 5 000 anaphylaxies graves, parfois fatales. Aux Etats-Unis, le nombre de décès par chocs anaphylactiques aux pénicillines est proche de 500 par an (DEMOLY et al., 2000).

Les allergies aux sulfamides sont responsables de réactions le plus souvent cutanées retardées, après une à trois semaines de traitement. La plupart de ces réactions sont modérées et limitées (éruptions cutanées, fébricules) tandis que les réactions hématologiques (cytopénies) et hépatiques (cytolyses), les fièvres retardées et certaines autres réactions sévères d'intolérance sont rares mais plus fréquentes chez les sujets porteurs du virus du SIDA (DEMOLY et al., 2000).

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

Nous allons maintenant étudier le rôle des résidus, éventuellement présents dans les denrées suite au traitement des animaux par ces antibiotiques, dans les réactions allergiques.

C. Rôle des résidus d'antibiotiques dans des accidents allergiques liés à l'alimentation

1. Responsabilité des résidus d'antibiotiques

Les résidus d'antibiotiques sont parfois évoqués comme cause dans les réactions allergiques observées chez l'homme suite à la consommation de denrées d'origine animale (JEON et al., 2008). Dans la grande majorité des cas, les réactions allergiques ont pour origine les composants même de la nourriture et non d'éventuels résidus (BURGAT-SACAZE, 1981).

Cependant, au vu du réel potentiel allergénique de certaines molécules antibiotiques et de leur éventuelle présence dans les denrées d'origine animale, on ne peut pas exclure le rôle de ces résidus dans ces accidents allergiques. En effet, ils réunissent plusieurs conditions pouvant donner lieu à des manifestations de type allergique (FISCUS-MOUGEL, 1993) :

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

La réaction de type III correspond à une réaction inflammatoire due au dépôt de complexes antigène-anticorps dans le système vasculaire et se manifeste par des réactions de type fièvre induite, un syndrome « maladie du sérum » ainsi que par la possibilité de rash érythémateux. Suite à l'ingestion de résidus d'antibiotiques, on peut supposer que des immun-complexes puissent se former et entraîner ces réactions cutanées ou ces maladies sériques (FISCUS-MOUGEL, 1993).

La réaction de type IV, qui correspond à des allergies de contact, est assez improbable dans le cas des résidus présents dans les denrées alimentaires.

Les cas rapportés depuis 1955 mettent principalement en cause les antibiotiques de la famille des pénicillines. En effet, leur pouvoir allergisant est fort et elles sont largement utilisées chez l'homme et chez l'animal (FISCUS-MOUGEL, 1993).

2. Nature du risque allergique

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

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

Les observations mettant en cause les résidus d'antibiotiques concernent des réactions d'intolérance alimentaire observées chez des sujets ayant déjà eu des accidents allergiques lors d'administration thérapeutique des produits incriminés (BURGAT-SACAZE, 1981).

Les résidus n'ont été qu'exceptionnellement évoqués dans les cas d'allergie primitive, c'est-à-dire lors de la première administration d'un médicament. L'origine de la sensibilisation du malade est inconnue, et parmi toutes les possibilités, l'effet sensibilisant des résidus d'antibiotiques a été avancé sans être confirmé. Ces observations mettent en cause la pénicilline, et ce à une époque où cet antibiotique était, non seulement utilisé comme additif dans l'alimentation animale, mais se trouvait aussi présent dans le vaccin antipoliomyélitique. Par ailleurs, le risque lié aux résidus concerne l'introduction d'un haptène par voie digestive et il est, en général, plus difficile d'obtenir une réponse immunologique par cette voie d'administration que par d'autres (BURGAT-SACAZE, 1981).

Il est ainsi peu probable que des doses de résidus d'antibiotiques, avec une biodisponibilité et une allergénicité suffisamment importante, soient rencontrées dans des denrées alimentaires pour provoquer une réaction sensibilisante chez un patient (CHATAIGNER, 2004). Cette hypothèse est partagée par de nombreux auteurs (DEWDNEY et al., 1991) (WAL, 1979).

Tous ces arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux appuient ainsi la proposition d'un rôle déclenchant des résidus d'antibiotiques dans les manifestations allergiques observées chez certains patients (BURGAT-SACAZE, 1981).

3. Evaluation du risque allergique

L'évaluation du risque allergique peut se faire en essayant de déterminer des doses de résidus sans effet immunopathologique. Dans le domaine de l'allergie, la relation dose-effet a certaines particularités car des doses faibles peuvent être à l'origine de réactions parfois graves (BURGAT-SACAZE, 1981).

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

La dose déclenchante a plusieurs particularités :

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

Afin de déterminer une dose sans effet, il est important de savoir que le potentiel allergénique de certains résidus d'antibiotiques n'est pas nécessairement identique à celui de la molécule parentale. Par exemple, pour les pénicillines, le déterminant majeur est le groupement benzylpenicilloyl, qui est à 95 % le produit métabolique majeur des biotransformations de la pénicilline (DEMOLY et al., 2000), mais d'autres dérivés peuvent être mis en cause tels les acides pénicilloïque, pénicillénique, pénalmaldique, pénicillényles ou pénicillamines. Ce dernier étant classiquement considéré comme responsable du plus grand nombre de chocs anaphylactiques (DEMOLY et al., 2000).

Ces divers composés ne sont immunogènes qu'après fixation covalente sur une protéine, *in vivo* chez l'individu. Ces complexes immunogènes peuvent également exister dans l'organisme de l'animal et peuvent ne pas être dosés en tant que résidus car ils correspondent à des résidus non-extractibles ou résidus liés (BURGAT-SACAZE, 1981).

Dans le cas de la pénicilline, des études sont rapportées dans lesquelles l'antibiotique a été dosé dans des denrées alimentaires suspectes. Des intolérances ont été observées avec du lait contenant 10 U.I./ml, 4 U.I./ml, 0,06 U.I./ml et 0,03 U.I./ml de benzylpénicilline (BURGAT-SACAZE, 1981). D'autres études ont montré des réactions graves d'intolérance avec du lait pollué par 0,1 U.I./ml de benzylpénicilline (ORMEROD et al., 1987).

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

IV. Risques cancérigènes liés à la présence de résidus

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

Le cas des nitrofuranes

Les nitrofuranes, incluant la nitrofurazone, sont des antibiotiques qui sont utilisés en médecine humaine pendant une courte durée chez les patients. Ces molécules sont bien connues comme carcinogènes génotoxiques. L'expérimentation animale a montré que leur utilisation prolongée pouvait être à l'origine de modifications du matériel génétique et de l'apparition de tumeurs. Le pouvoir mutagène et le pouvoir carcinogène potentiels de ces composés proviennent de la nitro-réduction du médicament, conduisant à la formation de métabolites électrophiles et à leur fixation à l'ADN.

Ces composés sont rapidement métabolisés dans l'organisme et leur stabilité *in vivo* n'excède pas quelques heures. Ainsi, la majeure partie des résidus de nitrofuranes dans les denrées alimentaires sont liés aux protéines, principalement de manière covalente (LEITNER et al., 2001) (MacCRACKEN, KENNEDY, (a) (b) 1997), leur pouvoir cancérigène est alors annihilé (BERNARD, 2003). La fixation des composés chimiques génotoxiques aux protéines est un effet biologique non défavorable qui opère comme un mécanisme de défense en abolissant réellement le potentiel génotoxique des composés électrophiles et de cette façon en prévenant l'attaque électrophile de l'ADN. Ces composés formés avec les acide aminés dans les protéines sont extrêmement stables (il n'existe pas de mécanisme de réparation contrairement à ce qui se passe avec les composés de l'ADN) et sont éliminés presque inchangés dans les urines suivant ainsi le cycle normale des protéines. Mais les complexes « résidu de nitrofurane – protéine », sont alors suspectés d'avoir un effet allergique.

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

V. 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 (CORPET, BRUGERE, 1995). 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.

A. La flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation

L'activité des résidus d'antibiotiques peut provoquer la mort de certaines bactéries ou diminuer leur aptitude à proliférer dans l'intestin : vitesse de croissance diminuée, affinité pour un substrat nutritionnel diminuée ou adhésion diminuée.

L'atteinte de certaines populations bactériennes qui font partie de la flore normale entraîne le développement d'autres populations bactériennes pouvant être pathogènes ou opportunistes. Ce phénomène est appelé « abaissement des barrières microbiologiques » (TANCREDE et al., 1977) ou « diminution de la résistance à la colonisation » (VANDERWAAIJ, 1992) (VOLLAARD, CLASENER, 1994). L'effet de barrière est ainsi défini comme l'action antagoniste exercée par la microflore envers certaines bactéries, notamment celles qui viennent de l'extérieur (CORPET, BRUGERE, 1995).

Des souris axéniques 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 (PERRIN-GUYOMARD et al., 2001).

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 (PERRIN-GUYOMARD et al., 2005).

B. Risque microbiologiques pour le consommateur

L'affaiblissement des barrières microbiologiques peut avoir plusieurs conséquences néfastes pour la Santé Publique ou pour l'individu (CERNIGLIA, KOTARSKI, 2005).

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.) (Source : CVMP/VICH/467/03-FINAL-corr, 2004). 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 (CORPET, BRUGERE, 1995).

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

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

3. Apparition de souches résistantes aux antibiotiques

Une bactérie résistante aux antibiotiques peut être sélectionnée par un résidu d'antibiotique, soit directement par l'élimination de la bactérie sensible correspondante, soit indirectement par l'affaiblissement des barrières. Les bactéries non pathogènes résistantes aux antibiotiques ne sont pas dangereuses. Cependant, la gravité des infections opportunistes est très augmentée par les résistances. De plus, ces résistances peuvent être transmises à des bactéries pathogènes si leur support génétique est mobilisable (plasmide, transposon) (CORPET, BRUGERE, 1995).

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 (CORPET, BRUGERE, 1995). 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 (PERRIN-GUYOMARD et al., 2005). Le métabolisme de certaines molécules par la flore peut également être modifié par les résidus, sans conséquence néfaste connue.

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

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

A. Relation entre résidus d'antibiotiques et résistances bactériennes aux antibiotiques

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine ou vétérinaire s'accompagne de l'apparition de résistances à ces mêmes antibiotiques chez les bactéries (CHAUVIN et al., 2002) ce qui constitue un problème très préoccupant du fait des répercussions directes sur les possibilités thérapeutiques. Il est bien établi que l'usage des antibiotiques est le facteur le plus important dans la sélection de bactéries résistantes même si l'apparition de résistances spontanées a aussi été démontrée (CHATAIGNER, 2004). En général, il y a une relation étroite entre la quantité d'antibiotiques utilisée et le degré de développement des résistances (TEALE, 2002).

L'acquisition de cette résistance bactérienne peut être due à plusieurs mécanismes (CHATAIGNER, 2004) :

- L'apparition d'une mutation génétique et la sélection naturelle des bactéries résistantes si celles-ci sont placées de façon répétée dans un milieu contenant des antibiotiques.
- Le transfert de plasmides entre des bactéries résistantes et sensibles (KLEIN, 1999). Ce transfert de plasmides peut se faire entre des bactéries d'espèces différentes (OKOLO, 1986) ce qui autorise alors des échanges entre les bactéries d'origine alimentaire et les bactéries du tube digestif de l'homme (VAN DEN BOGAARD, 2001).

Dans le domaine vétérinaire, un suivi de la résistance aux antibiotiques en filière de production animale est réalisé par un réseau unique, le RESAPATH (JOUY et al., 2002). Des plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez des bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et des volailles, sont menés (SANDERS et al., 2002). L'analyse des résultats permet d'apprécier l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal de rente, l'importance et l'évolution de cette résistance.

En ce qui concerne les résidus d'antibiotiques, éventuellement présents dans les denrées alimentaires d'origine animale, ces doses très faibles d'antibiotique et de métabolite d'antibiotique pourraient encore avoir une action sur les bactéries présentes dans le tube digestif du consommateur. Ceci pourrait représenter un risque pour la Santé Publique en favorisant le développement et la dissémination de résistances bactériennes chez l'homme (TAO, POUMEYROL, 1985).

Pour de nombreux auteurs, les résidus d'antibiotiques entraînent une sélection des souches bactériennes résistantes dans le tractus gastro-intestinal des consommateurs (CERNIGLIA, KOTARSKI, 2005) mais jamais une induction de la résistance, sauf rares exceptions comme pour l'érythromycine (MILHAUD, PERSON, 1981). La pression de sélection favorise l'augmentation du nombre de micro-organismes résistants, que cette résistance soit naturelle ou acquise, et que ces micro-organismes soient pathogènes ou non.

B. Etude des effets des résidus d'antibiotiques sur la résistance bactérienne aux antibiotiques de la microflore intestinale

Deux types de modélisation 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 (CERNIGLIA, KOTARSKI, 2005).

1. Les études 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 (LEBEK, EGGER, 1989). 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 (LEBEK, EGGER, 1989).

L'avantage des modèles in vitro est leur reproductibilité. Les essais sont conduits pendant la phase de croissance logarithmique, pendant laquelle les bactéries se développent rapidement. Les éventuels effets de sélection sont alors observés de façon plus nette et plus précise. Néanmoins, ces conditions idéales in vitro sont totalement différentes de celles rencontrées in vivo par les bactéries :

- In vivo, les molécules d'antibiotiques ou résidus d'antibiotiques peuvent être absorbées, diluées par les sécrétions endogènes ou inactivées par dégradation enzymatique. De ce fait, la concentration à prendre en compte n'est pas la concentration présente dans un aliment mais celle que l'on retrouve sur le site de multiplication de la bactérie. La concentration d'antibiotique dans l'intestin suite à une administration orale à des doses subthérapeutiques doit alors être déterminée.
- Les antibiotiques peuvent altérer la flore dominante qui est composée principalement par des bactéries anaérobies, intolérantes à l'oxygène. Les effets réels sur la

population intestinale d'*Escherichia coli*, représentant en fait moins de 10 % de la flore, peuvent être différents des effets observés sur une souche pure d'*E. coli*.

- Les facteurs écologiques qui gouvernent les interactions d'*E. coli* in vivo sont différents des facteurs contrôlables in vitro : l'anaérobiose stricte, le flux intestinal très lent, la concentration en substrat, le nombre de sites d'adhérence et les réactions immunologiques de l'hôte. Le développement in vivo est donc beaucoup plus lent qu'in vitro, où les bactéries sont artificiellement maintenues en phase de croissance exponentielle.

2. Les études in vivo

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

a. 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 (TANCREDE, BARAKAT, 1989). Cette dose correspond à 200 ml de lait contenant 10 µg/ml d'oxytétracycline. Ces quantités sont plus élevées que les concentrations d'oxytétracycline capables de modifier in vitro l'équilibre des populations entre *E. coli* avec et sans plasmide R. Elles sont également plus élevées que les quantités de résidus d'antibiotiques retrouvées dans les denrées alimentaires et généralement inférieures à 1 µg/ml ou µg/g de denrée. De plus, 97 % des individus sont porteurs occasionnels ou permanents d'Enterobacteriaceae résistants à l'oxytétracycline (TANCREDE, BARAKAT, 1989). 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 volontaires sains posent différents problèmes :

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

b. Etudes in vivo avec des souris gnotobiotiques

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

Le modèle dixénique.

Deux souches isogéniques d'*E. coli*, dont l'une porte un plasmide résistance à un ou plusieurs antibiotiques (pC1 portant la résistance à la tétracycline et pYD1 portant 14 déterminants de résistance dont celui de la résistance à la tétracycline), sont inoculées *per os* à des souris axéniques. Le nombre total d'*E. coli* est dénombré chaque jour dans les fécès 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 (CORPET, LUMEAU, 1989).

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 (CORPET, LUMEAU, 1989). 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 (CORPET, LUMEAU, 1989).

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, entérocoquies) intervient chez les souris dès le traitement à la dose de 0,125 mg/kg/jour (PERRIN-GUYOMARD et al., 2001).

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 (PERRIN-GUYOMARD et al., 2005).

Les modèles (dixénique ou hétéroxénique) utilisant les souris gnotobiotiques ont trois avantages majeurs :

- Le système employé est isolé de l'environnement bactérien extérieur et il n'y a aucune différence entre les souches témoins et expérimentales.
- Il s'agit d'un système vivant, ce qui permet d'obtenir des conditions physiologiques et écologiques proches de celles que l'on rencontre sur le terrain. Néanmoins, du fait de métabolismes différents, on ne peut pas non plus directement extrapoler les résultats à l'homme.
- Ce modèle doit être employé quand l'antibiotique ne peut pas être directement administré à l'homme.

C. Conclusion sur les effets des résidus d'antibiotiques sur la résistance bactérienne aux antibiotiques de la microflore intestinale

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'antibiorésistance au sein de la microflore intestinale du consommateur induite directement par les faibles taux résiduels d'antibiotiques apportés occasionnellement par les aliments (LABIE, 1982). 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 (CHATAIGNER, 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 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.

VII. Autres dangers : conséquences pour la fabrication de produits fermentés

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

Les trois phases de la fabrication des fromages sont (FOUCAUD et al., 2007) :

- caillage ou coagulation du lait,
- égouttage du caillé,
- affinage du caillé.

Pour la fabrication des crèmes et beurres, les phases sont :

- écrémage,
- butyrication.

Au cours de la fabrication du fromage, la présence de résidus d'antibiotiques modifie profondément l'équilibre normal de la flore microbienne présente dans le lait, souvent en faveur des bactéries coliformes (germes de contamination fécale). Le caillage se fait normalement, mais les ferments lactiques vrais, sensibles aux antibiotiques, sont inhibés. L'acidification du caillé ne se produit pas et l'égouttage naturel et spontané, s'effectue mal : le caillé reste volumineux, visqueux, mou et gorgé de lactosérum : c'est le caillé floconneux. La flore coliforme, insensible à la pénicilline grâce à une pénicillinase, se développe dans le caillé. Elle fermente le lactosérum résiduel en fermentation gazeuse dont les gaz s'accumulent dans le caillé en faisant apparaître de multiples petits trous et gonfler la pâte. Le manque d'acide lactique ne permet pas le développement des moisissures de surface qui sont

remplacées par des moisissures anormales. Enfin, la pâte se trouve rapidement envahie par des germes de putréfaction (GIRAUDET, 1978).

Les crèmes et les beurres subissent une perte de goût ou d'arôme. L'arôme du beurre est dû à la présence de diacéthyle, produit du métabolisme de *Streptococcus diacetylactis*, principal ferment d'arôme. D'autre part, l'aromatisation doit se faire en milieu acide et les antibiotiques retardent ou empêchent la phase d'acidification (FISCUS-MOUGEL, 1993).

Les différents ferments ne sont pas sensibles de la même manière aux différents résidus d'antibiotiques présents dans le lait. Les laits contaminés par la pénicilline posent de sérieux problèmes en laiterie. Dès 0,01 ppm, la production d'arômes cesse. A 0,05 ppm, la fermentation lactique est ralentie de façon significative et de 0,1 à 0,2 ppm, l'acidification est arrêtée (MOUROT, LOUSSOUARN, 1981) (HEESCHEN, BLUTHGEN, 1990). Ainsi, une très petite quantité de résidus d'antibiotiques peut perturber les techniques de transformation du lait.

Troisième partie

La gestion par l'Etat du risque lié à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale

I. La réglementation autour des résidus d'antibiotiques

A. Historique de la réglementation des résidus

Avant les années 1980, les méthodes de détection des résidus dans les viandes étaient relativement peu sensibles. Les Services Vétérinaires menaient alors, afin protéger la Santé Publique, une politique de zéro résidu (PRANDL, 1973) (MILHAUD, PERSON, 1981). Si une carcasse ou une pièce de viande était contrôlée positive aux résidus d'antibiotiques, elle était saisie et déclassée.

Au début des années 1980, les progrès techniques ont permis un bon spectaculaire dans les méthodes de détection avec notamment le développement de la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP ou en anglais HPLC). La politique du zéro résidu n'était alors plus tenable car des quantités infimes de résidus étaient presque systématiquement détectées. Ces quantités détectées étaient si faibles dans la grande majorité des cas qu'il devenait important d'évaluer le danger qu'elles représentaient vraiment pour la Santé Publique.

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

B. Mise en place des Limites Maximales de Résidus

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).

2. Principe généraux des LMR

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

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

La Directive 90/676/CEE suivie du règlement 2377/90/CEE indique que tout médicament vétérinaire destiné aux animaux de production, c'est-à-dire les animaux destinés à la consommation humaine, doit avoir une LMR pour chacun de ses principes actifs et chacun de ses ingrédients pharmacologiquement actifs et dans chacune des espèces de destination de ce médicament, afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (ROSSAT-MIGNOT, 1995).

Dans le cas du lait, une substance doit obtenir une LMR lait pour chaque espèce de destination, pour que son utilisation soit autorisée chez les femelles en cours de production laitière dans ces espèces de destination. 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. La mise en évidence de ce résidu dans le lait de cette espèce correspond à un non respect de l'AMM et de la réglementation sur les résidus (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

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.

3. Procédure de demande de LMR

Lorsqu'un principe actif nouveau ou un nouvel ingrédient pour les médicaments est découvert par un Industriel, celui-ci va réaliser des études en vue de l'établissement de la LMR pour ce principe actif ou cet ingrédient, dans une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires pour lesquelles il destine le médicament contenant cette nouvelle substance.

L'établissement des LMR suit une procédure définie dans le Règlement européen 2377/90/CEE du Conseil du 26 juin 1990. Pour une substance pharmacologiquement 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). L'industriel

monte un dossier présentant les études réalisées et proposant une LMR pour chaque espèce de destination, au vu du résultat des études.

Le dossier est ensuite soumis auprès de l'Agence Européenne de l'Évaluation des Médicaments ou EMEA (European Medicines Evaluation Agency). Au sein de cette agence, une commission composée d'un panel d'experts, la Commission des Médicaments Vétérinaires ou CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products), évalue ces études et rend une opinion favorable ou défavorable à la proposition de LMR de l'industriel.

4. Etablissement des LMR

Les résultats des études pharmacologiques et de toxicité 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) (LAURENTIE et al., 2002).

En tenant compte d'une répartition théorique des consommations quotidiennes des différentes denrées d'origine animale (foie, rein, graisse, muscle, peau, lait, œufs, miel) connue sous le nom de « panier de la ménagère » et sur la base des informations pharmacocinétiques disponibles sur le devenir de la substance dans les espèces animales de destination, un industriel ou les experts du CVMP proposent les LMR à la Commission Européenne. Pour une substance donnée, sa DJA est ainsi répartie dans les différentes denrées du « panier de la ménagère » ce qui permet d'obtenir la LMR de cette substance dans chaque denrée.

Les substances sont classées dans différentes Annexes du Règlement européen 2377/90/CEE (Source : ANMV, (e) (f) (g) (h) 2008).

Annexe	Définitions	Nb de substances inscrites	Nb de substances inscrites pour le lait
Annexe I	Substances ayant une LMR définitive	139	66
Annexe II	Substances pour lesquelles une LMR n'est pas nécessaire	809	
Annexe III	Substances ayant une LMR provisoire	25	14
Annexe IV	Substances dont l'utilisation est interdite dans les médicaments vétérinaires destinés aux animaux de production	11	

Tableau 4 : Annexes réglementaires pour l'inscription des substances pharmacologiquement actives (date de validité 2002) (LAURENTIE, SANDERS, 2002)

Ainsi, les LMR sont établies dans la réglementation au niveau européen, pour chaque substance pharmacologiquement active selon une procédure bien établie afin de déterminer les quantités résiduelles ingérables lors de la consommation des différentes denrées d'origine animale (ROSSAT-MIGNOT, 1995).

Les substances figurant à l'Annexe II n'ont pas besoin de LMR car elles sont considérées comme ne présentant pas de danger pour le consommateur et la Santé Publique. Cependant, la décision d'insérer une substance dans cette annexe ne peut être prise qu'après avoir évalué le risque des résidus de cette substance. Pour cette raison, insérer une substance en Annexe II nécessite un passage par la procédure d'établissement de LMR.

L'annexe IV regroupe les substances pour lesquelles des LMR n'ont pas pu être fixées, soit en raison des effets toxiques observés même à des doses très faibles, soit en raison du manque de données permettant de préciser le risque. Leur utilisation est donc interdite chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

Les anti-infectieux présents dans le tableau suivant ont été interdits d'utilisation chez les animaux destinés à la consommation humaine. Ils figurent à l'Annexe IV.

Principe actif	Règlement	Date
Autres nitrofuranes	2901/93	18/10/93
Ronidazole	3426/93	14/12/93
Dapsone	3426/93	14/12/93
Chloramphénicol	1430/94	22/06/94
Furazolidone seule	14402/95	26/06/95
Dimétridazole	1798/95	25/07/95
Métronidazole	613/98	18/10/98

Tableau 5 : Anti-infectieux dont l'usage est interdit pour le traitement des animaux dont les productions sont destinées à la consommation humaine (Source : AFSSA, 2006)

En annexe de ce présent travail, sont présentés quelques exemples de substances figurant à l'Annexe I du Règlement européen 2377/90/CEE avec leur LMR dans les différents tissus (Source : ANMV, (e) 2008).

C. Le temps d'attente

1. Lien entre temps d'attente et LMR

Les vétérinaires praticiens ou les éleveurs ne peuvent pas estimer la concentration résiduelle dans les tissus ou dans le lait qui dépend de plusieurs facteurs liés au médicament tels que la forme galénique (émulsion, suspension, ...), les conditions d'emploi (posologie, voie d'administration, ...) mais qui dépendent aussi l'animal (état physiologique, race, ...). Ils ne peuvent donc pas utiliser directement la LMR.

Il faut alors déterminer un temps pour lequel les concentrations résiduelles dans les productions animales sont inférieures aux LMR après la dernière administration du médicament. Ce temps est appelé temps d'attente et il est défini dans la Directive européenne 81/851/CEE. Il correspond « *au délai entre la dernière administration de la spécialité à des animaux sous les conditions normales d'emploi et la production de denrées alimentaires issues de ces animaux, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR* » (LAURENTIE, SANDERS, 2002). 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 (LAURENTIE et al., 2002).

2. Rappels historiques sur la notion de 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 (NOUWS, 1979). 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 (MILHAUD, PERSON, 1981).

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.

3. Le calcul du temps d'attente

Le calcul du temps d'attente se fait à partir des résultats des études de déplétion des résidus. Il y a deux groupes de méthodes (Source : EMEA/CVMP/036/95-FINAL, 1996) :

- Les méthodes statistiques,
- Les méthodes traditionnelles, dites simplifiées, dites aussi pragmatiques.

Par souci de simplification du langage, nous parlerons de « la méthode statistique » et de « la méthode pragmatique ». Seul le calcul du temps d'attente « viande et abats » sera décrit. La Réglementation européenne propose également une méthode pour le calcul du temps d'attente « lait » (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

a. La méthode statistique

La méthode statistique est la méthode la plus fiable scientifiquement et elle a l'avantage de permettre une harmonisation des méthodes de calcul du temps d'attente entre les différentes législations nationales des pays de l'Union Européenne (Source : EMEA/CVMP/036/95-FINAL, 1996). Mais elle est contraignante sur la quantité de données à générer nécessitant des études incluant de nombreux animaux. Elle repose sur l'hypothèse, le plus souvent vérifiée, que les quantités de résidus dans les tissus décroissent à vitesse constante.

L'équation décrivant la déplétion tissulaire des résidus est : $C_t = C_0 e^{-kt}$;

La linéarité des valeurs $\ln C_t$ en fonction du temps indique qu'une analyse de régression linéaire peut être utilisée pour le calcul du temps d'attente. Il est également nécessaire de vérifier l'homogénéité des variances des $\ln C_t$ pour chaque date d'abattage ainsi que la normalité de la distribution des erreurs, à l'aide des tests statistiques. A partir de la droite de régression, une analyse statistique permet de tracer la courbe sous laquelle se situeraient, à chaque instant, 95 % des individus s'ils avaient été abattus (SACHOT, PUYT, 2001).

Pour chaque tissu (muscle, foie, rein, graisse), un temps d'attente est alors déterminé, égal au temps où, statistiquement, les concentrations en résidus sont inférieures aux LMR chez 95 % des individus. Graphiquement, ce moment est déterminé par l'intersection de la courbe des 95 % et la LMR. Ces temps d'attente, pour les différents tissus, sont déterminés avec un niveau de confiance de 95 %. Le temps d'attente final correspond au temps le plus long calculé, le plus souvent arrondi au nombre directement supérieur de jours entiers (SACHOT, PUYT, 2001).

La méthode statistique doit être utilisée en priorité par rapport à la méthode pragmatique. Si la méthode statistique ne peut pas être utilisée et que le recours à la méthode pragmatique s'avère nécessaire, une justification est nécessaire (WHO, 2006).

b. La méthode pragmatique

La méthode pragmatique a été la méthode utilisée pendant longtemps pour le calcul des temps d'attente, d'où le nom de méthode traditionnelle. Elle repose sur une analyse empirique des données.

Les animaux sont abattus à différentes dates après la dernière administration effectuée selon le protocole thérapeutique qui sera proposé dans le dossier d'AMM. Les résidus sont alors dosés dans les différents tissus. La date d'abattage la plus proche, pour laquelle toutes les concentrations résiduelles sont inférieures aux LMR, additionnée d'une marge de sécurité le plus souvent de 30 %, détermine le temps d'attente (SACHOT, PUYT, 2001).

Cette méthode de fixation des temps d'attente présente l'avantage de nécessiter peu d'animaux dans les études de déplétion des résidus et d'être souvent plus sécuritaire pour le consommateur que la méthode statistique en établissant des temps d'attente plus long. Cependant, cette méthode est peu reproductible d'un lot d'animaux à l'autre. Il suffit en effet d'augmenter le nombre d'animaux dans une étude pour que statistiquement le temps d'attente

s'allonge à cause d'une probabilité élevée d'avoir des animaux qui présentent des quantités de résidus supérieures et pendant plus longtemps que la moyenne de la population (SACHOT, PUYT, 2001).

c. Les approches dans le calcul du temps d'attente « lait »

Le principe général du calcul du temps d'attente pour le lait est proche de celui détaillé pour les tissus. Du fait que les mesures de concentration des résidus sont réalisées individuellement, la variabilité individuelle est importante et il faut prendre en compte différents facteurs comme la quantité de lait produite, l'effet race ou l'effet stade de lactation par exemple. Le temps d'attente correspond au premier temps de traite pour lequel la concentration en résidus est inférieure ou égale à la LMR pour 95 % de la population avec un niveau de confiance de 95 % (SACHOT, PUYT, 2001).

L'harmonisation de la méthode de calcul du temps d'attente est relativement récente dans l'Union Européenne et date de 2000. Cette harmonisation européenne a conduit à une ligne directrice proposant trois méthodes pour le calcul du temps d'attente lait (Source : EMEA/CVMP/473/98-FINAL, 2000) (SACHOT, PUYT, 2001) :

- L'approche « SCLR » (Safe Concentration from Linear Regression) qui est dérivée du système utilisé aux Etats-Unis par la FDA. Elle repose sur la détermination des constantes de la droite de régression linéaire des logarithmes des concentrations résiduelles en fonction du temps pour chaque animal. L'ensemble des droites de régression permet d'estimer la distribution des logarithmes des concentrations à chaque traite et la variance interindividuelle.
- L'approche « SCPM » (Safe Concentration Per Milking) détermine pour chaque point de traite, de manière indépendante, la concentration sous laquelle 95 % des échantillons se trouvent.
- L'approche « TTSC » (Time To Safe Concentration) est l'approche actuellement privilégiée par l'EMEA. Elle fait intervenir deux régressions monotones successives : la première, à l'échelle de l'individu, ajuste les données de sorte que les concentrations décroissent avec le temps et la seconde, qui considère que le temps d'attente est une fonction de la LMR, la LMR jouant le rôle de variable. Les logarithmes des concentrations en résidus des échantillons sont supposés suivre une distribution normale.

Approche	Principe	Calcul du temps d'attente (TA)	Biais
SCLR	Régression linéaire, (t, Log C)	Temps pour lequel LT < LMR LT : Limite de Tolérance	Linéarité : aucun test de validité n'est réalisé
SCPM	Par traite : $\mu_{LT} = \text{moy}(\mu) + k \text{ moy}(\sigma)$ $k = t / \sqrt{n_0}$ où t percentile de la distribution non centrée	Premier temps où $\mu_{LT} < \text{LMR}$	Données manquantes (remplacées par LOQ)
TTSC	Par animal : temps pour lequel la concentration < LMR Régression monotone (t, Log C) Calcul du TTSC $LT = m + k s_x$; avec m moyenne log des temps, s_x écart type, et k valeur du t non central	TA = exp (LT)	Distribution logarithmique des TTSC

Tableau 6 : tableau récapitulatif des différentes approches statistiques pour la détermination du temps d'attente dans le lait (LAURENTIE, SANDERS, 2002)

Il est important de noter que le temps d'attente lait est un calcul individuel, c'est-à-dire que ce temps d'attente s'applique à l'animal traité pour sa production et non à l'échelle collective du troupeau. Il n'est pas tenu compte de la possibilité de dilution des résidus dans le tank. En effet, les experts européens prennent en considération la diversité de taille des exploitations et l'impossibilité d'estimer la part du troupeau traité par rapport à la production laitière totale (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

d. Fiabilité des méthodes de calcul du temps d'attente

La méthode statistique utilisée en Union Européenne utilise un niveau de confiance de 95 %, ce qui signifie que dans quelques rares cas, une denrée alimentaire puisse contenir une quantité de résidus supérieure à la LMR, donc détectable lors d'un contrôle, et ce malgré le respect du protocole thérapeutique de l'AMM et du temps d'attente (SACHOT, PUYT, 2001). Ainsi, en ce qui concerne le lait, le risque d'avoir une concentration supérieure à la LMR n'est donc pas nul mais reste sans danger pour le consommateur dans notre système de production et de collecte du lait, car le plus souvent, un facteur de dilution dans le lait de tank existe. De

plus, les concentrations dans ces laits obtenus à la fin du temps d'attente seront très proches de la LMR (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

La méthode pragmatique est utilisée lorsque les études de déplétion sont réalisées sur un petit lot d'animaux. De part la variabilité individuelle, avec l'effet race, âge, stade physiologique, il est possible dans de rares cas qu'une denrée alimentaire contienne des résidus en quantité supérieure à la LMR malgré le respect du protocole thérapeutique de l'AMM et du temps d'attente. Néanmoins, il n'est pas rationnel d'utiliser la méthode pragmatique sur de grands lots d'animaux car cela conduit au calcul de temps d'attente exagérément longs.

Ainsi, la meilleure façon pour diminuer la probabilité de présence de résidus dans les denrées malgré le respect du protocole thérapeutique de l'AMM et du temps d'attente, est d'augmenter le niveau de confiance lors du calcul par la méthode statistique. C'est le cas aux Etats-Unis où la FDA utilise un niveau de confiance de 99 % ce qui conduit au calcul d'un temps d'attente généralement plus long que celui calculé en Union Européenne.

4. 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. Il était également considéré en France, comme « sans objet » lorsque les concentrations de résidus au cours du traitement ou après le traitement étaient inférieures à la LMR, ou que la substance était classée en Annexe II. 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 (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

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 (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

5. Conséquences de l'évolution du calcul du temps d'attente dans la réglementation

Certains temps d'attente ont été définis il y a plusieurs années et sont toujours en vigueur. En ce qui concerne les spécialités déjà sur le marché, le risque est minime. Une réévaluation est actuellement en cours pour déterminer les temps d'attente selon les nouvelles méthodes de calcul afin que toutes les spécialités aient bénéficié des mêmes règles lors du calcul de leur temps d'attente.

6. Perspectives d'évolution du calcul du temps d'attente

La méthode de calcul du temps d'attente pour le lait pourrait évoluer, en particulier avec l'analyse statistique des populations (WHITTEM, 1999). Ce nouveau type d'approche devrait permettre de limiter les biais, notamment sur le plan statistique avec les hypothèses de distribution des données. L'influence du stade de lactation pourra aussi être pris en compte car il a été montré qu'il s'agissait d'un facteur important dans la détermination du temps d'attente (WHITTEM, 1999).

D. La réglementation du médicament vétérinaire : bases réglementaires

Une législation stricte régit à chaque niveau le médicament vétérinaire, c'est-à-dire au niveau de son développement, de sa distribution et de sa commercialisation et enfin au moment de son utilisation.

La pharmacie vétérinaire est régie par la loi de 1975 et ses décrets d'application parus en 1977. Le Code de la Santé Publique et le Code Rural rassemblent les principales dispositions relatives au médicament vétérinaire. Ces dispositions sont complétées par un nombre important d'arrêtés.

Avant la loi de 1975, la fabrication, la détention et la vente des médicaments vétérinaires étaient libres, à l'exception des vaccins et de certains produits comportant des substances vénéneuses soumis aux règles relatives à ces substances. L'absence d'une véritable législation sur la pharmacie vétérinaire, qui permettait une fabrication incontrôlée et une distribution anarchique du médicament, était de nature à avoir de graves répercussions pour la santé humaine (DELOMENIE et al., 2002).

La loi n°75-409 du 29 mai 1975 et son décret d'application du 10 juin 1977, codifiés dans le code de la santé publique (CSP) poursuit deux objectifs essentiels de santé publique, assurer une offre de médicaments vétérinaires de qualité en imposant une autorisation de mise sur le marché (AMM) et assurer un usage correct du médicament en confiant sa délivrance et sa distribution à des professionnels de santé (vétérinaires et pharmaciens) afin notamment de protéger la Santé Publique contre d'éventuels effets néfastes des résidus de médicaments dans les denrées alimentaires d'origine animale (DELOMENIE et al., 2002). Ces textes ont fait l'objet de modifications nombreuses, les lois du 6 juillet 1978, du 13 décembre 1982, du 20 juin 1989 et surtout les lois du 13 juillet 1992, élargissant les conditions de délivrance des médicaments par les vétérinaires et du 1er juillet 1998, les ordonnances du 11 avril et du 2 mai 2001, les décrets du 31 août 1981, du 8 février 1982, du 1er mars 1984, du 30 octobre 1985, du 6 mai 1988, du 13 octobre 1994 et du 2 juillet 1999.

A cette fin, le dispositif mis en place :

- définit le médicament vétérinaire,
- fixe les règles de mise sur le marché, de fabrication et de distribution en gros,
- fixe les règles de distribution au détail et de délivrance du médicament,
- institue des procédures de contrôle.

La France est un des 27 Etats Membres de l'Union Européenne et sa législation du médicament vétérinaire est étroitement liée à la réglementation européenne communautaire en la matière. Cette réglementation est très voisine de celle du médicament humain.

En matière de réglementation européenne, le cadre légal est composé de trois types de textes :

- Les Règlements et Décisions européennes qui s'appliquent dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne sans transposition en droit national,
- Les Directives européennes qui nécessitent d'être transposées en droit national pour s'appliquer sur le territoire d'un Etat Membre,
- Les Lignes Directrices ou « Guidelines » qui ne sont pas des lois mais qui constituent des recueils d'explications et de conseils à l'attention des Industriels qui ont obligation d'en tenir compte.

Il est à noter que les monographies de la Pharmacopée Européenne ont force de loi.

E. La réglementation du médicament vétérinaire : structure du dossier d'AMM

Afin de pouvoir commercialiser une spécialité vétérinaire contenant un antibiotique, un laboratoire de l'industrie pharmaceutique vétérinaire doit obtenir pour celle-ci une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Pour cela, il réalise un dossier complet sur cette spécialité, appelé dossier d'AMM, dossier qui sera évalué par un organisme d'Etat (Source : AFSSA, 2006).

Les dossiers des médicaments vétérinaires peuvent être déposés soit auprès de l'agence nationale responsable de l'évaluation des médicaments vétérinaires de chaque Etat Membre soit directement auprès de l'Agence Européenne de l'Evaluation des Médicaments ou EMEA (European Medicines Evaluation Agency).

Ainsi, pour l'évaluation des dossiers d'AMM, les différentes agences nationales des Etats Membres suivent la Directive européenne 2001/82 amendée par la Directive européenne 2004/28. Les différents Etats Membres sont tenus de transposer ces deux directives dans leur droit national. Quant à elle, l'EMEA suit le Règlement européen 726/2004 pour l'évaluation des dossiers d'AMM.

1. Structure d'ensemble du dossier d'AMM

La Réglementation européenne définit la structure du dossier d'AMM dans l'Annexe I de la Directive 2001/82/EC. Le dossier d'AMM est composé de 4 parties (BALLET, 1999).

- Partie I : partie administrative du dossier, comportant les formulaires administratifs, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou Summary of Product Characteristics (SmPC), les maquettes des étiquettes et de la notice ainsi que les rapports des experts en qualité, innocuité, résidus et efficacité du médicament.

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est de donner, par le RCP, la notice ou l'emballage, une information claire, explicite et univoque au vétérinaire ainsi qu'à l'utilisateur qui peut être un éleveur. La Réglementation définit les mentions obligatoires à porter sur l'emballage et la notice permettant aux utilisateurs d'obtenir rapidement et aisément les informations essentielles à une bonne utilisation du médicament. Au cours de l'étude du dossier d'AMM, les experts s'assurent alors que les maquettes de packaging (emballage et notice) proposées par l'Industriel respectent bien ces obligations.

Ainsi, des informations essentielles comme les espèces de destination ou le temps d'attente, pour le lait ou la viande, sont immédiatement accessibles au vétérinaire et à l'éleveur, ce qui permet de réduire les risques d'erreur de l'utilisateur, notamment sur le temps d'attente, et permet ainsi de réduire le risque de présence de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale.

- Partie II : partie qualité pharmaceutique, décrivant la composition du médicament et comportant le détail des étapes de la fabrication de ce médicament, les différents contrôles qualité au cours de cette fabrication, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, les contrôles du produit fini ainsi que les tests de stabilité (Source : ANMV, (a) 2008).

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est explicité plus loin dans le paragraphe « le contrôle qualité dans la production des médicaments vétérinaires ».

- Partie III : partie sécurité ou pharmacotoxicologie, comportant les études sur les risques potentiels que peut présenter le médicament pour l'utilisateur, l'animal, l'environnement et pour le consommateur par l'intermédiaire des résidus. Cette partie est divisée en deux sous-parties : la sous-partie IIIA « innocuité » qui rassemble les données toxicologiques et la sous-partie IIIB « résidus » qui présente la pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyse (Source : ANMV, (a) 2008).

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est explicité plus loin dans le paragraphe « les résidus dans le dossier d'AMM ».

- Partie IV : partie efficacité clinique, comportant les études sur l'efficacité du médicament (études pré-cliniques en laboratoire et études sur le terrain), ses données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, sa tolérance dans les espèces cibles ainsi que des études et des données sur la résistance à ce médicament dans le cas d'antimicrobien ou d'antiparasitaire (Source : ANMV, (a) 2008).

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est explicité plus loin dans le paragraphe « l'antibiorésistance dans le dossier d'AMM ».

2. Le contrôle qualité dans la production des médicaments vétérinaires

Les Industriels réalisent un contrôle qualité très strict tout au long du processus de production d'un médicament vétérinaire. Des inspections sont réalisées par l'ANMV dans les établissements pharmaceutiques vétérinaires portant sur des analyses du médicament ou sur la conformité de leur notice et étiquetages (Source : ANMV, (b) 2008).

Ce contrôle qualité est codifié dans un règlement édictant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou « Good Manufacturing Practises » (GMP).

Le contrôle qualité a pour but la production et la vente de médicaments vétérinaires répondant à des exigences très strictes :

- Une totale innocuité pour l'utilisateur, l'animal et l'environnement par une absence de contaminant (toxique ou non) ayant pu être incorporé par accident dans le médicament : c'est-à-dire la production d'un médicament dont la composition qualitative est parfaitement connue,
- Un dosage très précis des principes actifs ainsi que des différents ingrédients : c'est-à-dire la production d'un médicament dont la composition quantitative est parfaitement connue.

Une composition qualitative parfaitement connue permet d'éviter que des contaminants ne soient présents dans le médicament car ceux-ci pourraient alors être présents dans les denrées alimentaires issues des animaux traités, sous la forme de leurs résidus et en des quantités non maîtrisables.

Une composition quantitative parfaitement connue permet d'assurer l'administration à l'animal d'une dose précise et conforme à l'AMM, des différentes substances composant le médicament vétérinaire ce qui permet d'être sûr d'avoir des quantités de résidus inférieures aux LMR dans les denrées si l'espèce de destination, la voie d'administration et le temps d'attente ont été respectés.

La production de médicaments vétérinaires dont les compositions qualitative et quantitative sont parfaitement connues, permet ainsi de protéger le consommateur des dangers liés à la présence de résidus dans les denrées alimentaires issues des animaux traités avec ces médicaments.

3. Les résidus dans le dossier d'AMM

La partie III du dossier d'AMM traite de la sécurité du médicament pour l'utilisateur, l'environnement et pour le consommateur des futures denrées alimentaires. La partie IIIA traite de la sécurité pour l'utilisateur et l'environnement. Les résidus sont traités dans une partie spécifiquement dédiée, la partie IIIB (BALLET, 1999).

Dans un premier temps, 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 (REYES-HERRERA et al., 2005).

Ensuite, les études de déplétion des résidus sont décrites. Celles-ci doivent être conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL ou GLP en anglais), ce qui permet de 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.

Nous avons vu que les paramètres pharmacocinétiques pouvaient varier en fonction de l'espèce, de l'âge ou du statut physiologique de l'animal. C'est pourquoi les études du métabolisme du médicament et les études de déplétion des résidus sont réalisées dans la ou les espèces pour lesquelles le médicament est destiné.

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, œuf) en fonction des tissus cibles des résidus.

Le temps d'attente est établi de manière à ce qu'à la fin de cette période, la quantité de résidus dans chacun des tissus cibles soit inférieure à la LMR.

4. L'antibiorésistance dans le dossier d'AMM

Pour les dossiers d'AMM de médicaments vétérinaires contenant un principe actif antibiotique, le dossier d'AMM doit comporter une évaluation de l'antibiorésistance existante à cet antibiotique ainsi qu'une prévision de son évolution. La Directive 2001/82/CE (reprise

dans l'arrêté français du 5 septembre 1994 modifié) précise les données ou études à fournir (Source : AFSSA, 2006) :

- « Il convient d'étudier le risque microbiologique auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier. »
- « Il y a lieu de fournir des données relatives à l'apparition d'organismes résistants dans le cas de médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement de maladies infectieuses ou d'infestations parasitaires atteignant les animaux. »

Des Lignes Directrices européennes précisent les exigences en matière d'antibiorésistance dans le dossier d'AMM :

- GL27 Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance (Source : CVMP/VICH/644/01-FINAL, 2004).
- GL36 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food : General Approach to establish a microbiological ADI (Source : CVMP/VICH/467/03-FINAL-corr, 2004).

Une évaluation des possibilités d'apparition et de dissémination d'antibiorésistance à partir des résidus de cet antibiotique peut également être demandé. Ceci ayant pour objectif de prévenir l'apparition et la dissémination d'antibiorésistance chez des souches bactériennes de la flore du tube digestif de l'homme ou chez des souches bactériennes pathogènes pour l'homme.

5. Perspectives d'évolution : les résidus au point d'injection

Dans le cas d'un médicament vétérinaire dont l'administration a lieu en intramusculaire, le point d'injection dans le muscle constitue une zone particulière car les résidus présents sur ce site ne seront pas éliminés de la même manière que les résidus présents dans les autres tissus de l'organisme de l'animal traité (SANQUER et al., (a) 2006). L'élimination des résidus au point d'injection ne suit pas les mêmes courbes pharmacocinétiques que celles des autres tissus : leur élimination est plus longue et irrégulière car il y a persistance des principes actifs au niveau du site d'injection (NOUWS, 1990). L'EMA utilise la LMR muscle pour les résidus au point d'injection afin qu'un temps d'attente suffisant soit calculé (éventuellement par la méthode pragmatique) pour permettre la consommation d'une portion de muscle de 300 g contenant entièrement le site d'injection tout en ne dépassant pas la DJA (REEVES, 2007).

Une ligne directrice a récemment été adoptée par le CVMP sur le sujet des résidus au point d'injection. Cette ligne directrice recommande la méthode statistique, c'est-à-dire la méthode utilisée pour les autres tissus, dans le calcul du temps d'attente (Source : EMEA/CVMP/542/03-FINAL, 2004). Cependant, des auteurs critiquent cette approche pour les résidus au point d'injection car les hypothèses, nécessaires à l'application de la méthode statistique, ne sont pas vérifiées : on observe une grande variabilité des paramètres dans les études de déplétion et les extrapolations ne sont pas pertinentes (SANQUER et al., (b) 2006). De plus, l'application de la LMR aux résidus au point d'injection comme à ceux présents dans les autres tissus, peut conduire au calcul de temps d'attente déraisonnables. Une telle approche est-elle vraiment réaliste ?

Il convient de réaliser une véritable analyse du risque spécifiquement associé à la consommation d'une pièce de viande contenant le point d'injection ainsi que la probabilité de la consommation d'une telle pièce de viande (SANQUER et al., (a) 2006).

Une évaluation du risque par une approche probabiliste a montré que sur un an, pour un consommateur consommant de la viande tous les jours, le risque maximum de consommer un point d'injection est de quatre jours. Cette étude montre également que 37 % des consommateurs ne consommeront jamais un point d'injection sur cette même période de un an. Les auteurs concluent que les risques liés à la consommation d'un site d'injection correspondent plus à un risque d'exposition aiguë qu'à un risque d'exposition chronique qui est habituellement celui posé par les résidus présents dans les denrées alimentaires (SANQUER et al., (a) 2006). Ils concluent alors à la non pertinence des LMR pour les résidus au point d'injection.

Certains auteurs recommandent l'utilisation systématique de la méthode dite pragmatique dans le cas des résidus au point d'injection (Source : SIMV, 2007). Ce point de vue est étayé par le fait que cette méthode donne des résultats consistants puisque comparables à la méthode statistique, lorsque celle-ci est applicable. De plus, la méthode pragmatique ne conduit pas à des temps d'attente aberrants. Ils recommandent également de remplacer la LMR par une dose de référence aiguë (Acute Reference Dose, ARfD en anglais) ou une dose unique acceptable d'ingestion (ASDI en anglais) (GALER, MONRO, 1996) ou bien dans un premier temps par l'ADI (Acceptable Daily Intake), comme seuil limite pour les sites d'injection (SANQUER et al., (b) 2006).

L'évolution de la réglementation semble aller vers l'intégration de quelques prélèvements autour du point d'injection lors des études de déplétion des résidus pour les dossiers d'AMM.

F. La réglementation du médicament vétérinaire : prescription et délivrance

Les textes réglementaires de base (lois et décrets) qui encadrent la prescription et la délivrance des médicaments vétérinaires sont rassemblés pour certains dans le Code de la Santé Publique (CSP) et pour d'autres dans le Code Rural (CR). De plus, ils sont complétés par divers arrêtés et décisions d'application.

1. La prescription des médicaments vétérinaires

a. Cadre réglementaire général

La prescription des médicaments par les vétérinaires fait appel à leurs compétences médicales et elle obéit à des règles proches de celles édictées pour ceux destinés à l'homme. Elle est encadrée par des dispositions réglementaires pharmaceutiques et le cas échéant sanitaires si le médicament est prescrit à des animaux producteurs de denrées destinées à la consommation humaine (PINAULT, 2003).

La prescription se matérialise par la rédaction d'une ordonnance. Celle-ci doit être conservée 5 ans et incluse dans le registre d'élevage selon les dispositions de l'arrêté du 5 juin 2000 relatif au registre d'élevage (JORF du 25 juin 2000, art. L).

Dans le cadre de la gestion des résidus dans les denrées alimentaires, une des fonctions réglementaires de l'ordonnance est d'assurer la traçabilité des médicaments utilisés chez les animaux de rente et dont l'usage est assorti du respect d'un temps d'attente.

b. Les conditions pour pouvoir prescrire

Le code de déontologie (article R. 242-44 du CR) indique que la prescription des médicaments suppose qu'ait été établi un « diagnostic vétérinaire » dont les modalités sont définies par l'article R. 242-43 du CR et qui ne nécessite pas systématiquement un examen clinique de l'animal. Sa rédaction, récente (décret n°2003-967 du 9 octobre 2003) atténue mais n'abroge pas l'exigence de l'article R. 5194 du CSP relatif à la prescription des substances vénéneuses imposant l'examen préalable du malade (PINAULT, 2003). Un décret en cours de préparation devrait supprimer cette obligation pour le vétérinaire sous certaines conditions (VANDAELE, 2005).

c. La prescription des antibiotiques

La rédaction d'une ordonnance, remise à l'utilisateur du médicament ou au détenteur des animaux, est obligatoire pour la délivrance au détail des médicaments visés à l'article L. 5143-4 du CSP, ceux prescrits selon la « cascade » et ceux visés à l'article L. 5143-5 du CSP concernant les médicaments vétérinaires contenant des substances prévues à l'article L. 5144-1 et les aliments médicamenteux (Source : legifrance.fr, 2008).

Tous les principes actifs antibiotiques se trouvent sur la liste I des substances vénéneuses. Ces substances sont visées à l'article L. 5144-1 du CSP. La prescription des médicaments vétérinaires antibiotiques s'accompagne obligatoirement de la rédaction d'une ordonnance par le vétérinaire (Source : legifrance.fr, 2008).

d. La rédaction de l'ordonnance

Suivant le code de déontologie (article R. 242-45 du CR) l'ordonnance, obligatoire, prévue à l'article L. 5143-5 du CSP doit être rédigée conformément à l'article R. 5146-51 de ce code et, en cas de signature électronique, aux dispositions du décret n°2001-272 du 30 mars 2001. Le non-respect de ces dispositions expose à une amende de 5^{ème} classe (article R. 5146-57 du CSP).

Pour ce qui concerne les prescriptions de substances vénéneuses (point d) de l'article L. 5144-1 du CSP, déjà visées par l'article L. 5143-5 du CSP, les mentions à porter sont aussi précisées par l'article R. 5194 du CSP.

Ainsi, les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance de prescription d'un médicament vétérinaire à des animaux producteurs de denrées alimentaires et contenant un principe actif antibiotique (liste I des substances vénéneuses), sont, selon les articles R. 5146-51 du CSP et R. 5194 du CSP :

- Les nom, qualité ou titre, identifiant lorsqu'il existe et adresse du prescripteur,
- La date de la prescription,
- Les nom, prénom, et adresse du détenteur du ou des animaux,
- Les moyens d'identification des animaux : espèce, âge, sexe, signalement et numéro matricule,
- Le nom ou la formule du médicament ; pour les aliments médicamenteux, le détail des composants du support alimentaire n'est pas exigé,
- La posologie et le mode d'emploi du médicament ainsi que la durée du traitement,
- La voie d'administration, le point d'inoculation ou d'implantation, le temps d'attente,

- La mention « renouvellement interdit »,
- La signature du prescripteur.

e. Le support de l'ordonnance

L'obligation de rédiger les ordonnances prescrivant des médicaments contenant des principes actifs inscrits sur la liste des substances vénéneuses, sur une ordonnance dite « protégée » ou « sécurisée » sera finalement abandonnée, le décret d'application de cette obligation ne devant pas paraître. Ainsi, pour la prescription des médicaments vétérinaires antibiotiques, le support est libre, mais le vétérinaire a tout intérêt à utiliser pour sa rédaction un carnet d'ordonnances à souches numérotées comportant des duplicata, ceci afin de simplifier ultérieurement les procédures de délivrance du médicament par ses soins (PINAULT, 2003).

Pour la prescription des aliments médicamenteux le vétérinaire doit utiliser une ordonnance à triplicata dont il conservera un exemplaire et remettra l'original et une copie à son client (PINAULT, 2003).

2. La prescription hors AMM ou « cascade »

Selon l'article R. 242-44 du code de déontologie, le diagnostic préalable étant établi, le vétérinaire est libre de ses prescriptions, mais dans les limites fixées par la loi, et en particulier par les dispositions des articles L. 5143-4 à -6 du CSP.

L'article L. 5143-4 du CSP stipule que le vétérinaire doit en priorité prescrire un médicament vétérinaire autorisé, c'est-à-dire avec une AMM vétérinaire ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), pour l'animal de l'espèce considérée et dans l'indication thérapeutique visée. A défaut, il peut avoir recours à des solutions alternatives, c'est-à-dire à la possibilité d'utiliser des médicaments hors AMM selon la séquence dite de la « cascade », dans des conditions décrites au même article, grâce à une ordonnance du 11 avril 2001, transposant les dispositions de la Directive 2001/82/CEE.

Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié ayant une AMM ou une ATU, n'est disponible, la séquence de la « cascade » se définit comme suit :

- 1. Le vétérinaire peut prescrire un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente.

- 2. Si le médicament mentionné au 1 n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente.
- 3. Si les médicaments mentionnés aux 1 et 2 n'existent pas, un médicament autorisé pour l'usage humain.
- 4. A défaut des médicaments mentionnés aux 1, 2 et 3, une préparation magistrale vétérinaire.

Ainsi, la cascade est une démarche pour choisir des médicaments destinés à des espèces dites mineures ou pour des indications orphelines (principe des « MUMS » pour « Minor Use Minor Species »).

Des dispositions particulières existent lorsque le vétérinaire prescrit un médicament destiné à des animaux producteurs de denrées destinées à la consommation humaine (PINAULT, 2003). Ces dispositions entrent dans le cadre de la gestion des résidus liés à l'administration hors AMM de ces médicaments :

- Toutes les substances à action pharmacologique que le médicament prescrit contient, doivent figurer parmi celles citées aux annexes I, II et III du règlement 2377/90/CEE portant sur les LMR.
- Le vétérinaire détermine le temps d'attente devant être appliqué mais celui-ci ne peut pas être inférieur aux temps d'attente forfaitaires fixés par l'arrêté du 16 octobre 2002 et qui sont dans certains cas incompatibles avec le mode d'élevage des animaux (par exemple le temps d'attente forfaitaire pour la viande est fixé à 28 jours).

3. La délivrance des médicaments vétérinaires

a. Cadre réglementaire général

Les vétérinaires ont des prérogatives pharmaceutiques ce qui leur permet de délivrer eux-mêmes les médicaments vétérinaires pour les animaux auxquels ils donnent personnellement leurs soins ou dont ils assurent la surveillance sanitaire et dont les soins leur sont régulièrement confiés (article L. 5143-2 du CSP). Cette délivrance au détail des médicaments vétérinaires par les vétérinaires s'entend comme l'exécution de leur propre prescription puisqu'ils ne sont pas habilités à tenir officine ouverte (PINAULT, 2003).

Les pharmaciens sont aussi des dispensateurs au détail des médicaments vétérinaires. Ils ne peuvent délivrer les médicaments soumis à prescription que sur présentation de l'ordonnance du vétérinaire. Dans certaines conditions précises, les groupements de producteurs agréés peuvent aussi délivrer des médicaments vétérinaires, si ceux-ci ne sont pas

soumis à prescription ou pour ceux soumis à prescription s'ils sont inscrits sur une liste positive et utilisés dans le cadre d'un plan de prévention (programme sanitaire d'élevage). « L'acquisition, la détention et la délivrance de ces médicaments doivent être faites sous le contrôle d'un vétérinaire ou d'un pharmacien participant effectivement à la direction technique du groupement (article L. 5143-8 du CSP) ».

La délivrance des médicaments prescrits sur ordonnance, doit être accompagnée de l'accomplissement de formalités réglementaires d'exécution de la prescription, variables selon la catégorie à laquelle ils appartiennent.

b. Exécution de l'ordonnance et délivrance du médicament

L'enregistrement de l'exécution d'une ordonnance peut être réalisé sur un ordonnancier papier ou informatique ou à l'aide d'un autre système approprié comme les duplicata des carnets d'ordonnances à souches numérotées.

Lorsque l'exécutant de l'ordonnance a recours à un ordonnancier, il doit enregistrer (transcription) : la date d'exécution de l'ordonnance ; le numéro d'ordre d'exécution de l'ordonnance (c'est-à-dire le numéro d'enregistrement) ; le nom du prescripteur et son adresse (pour les substances vénéneuses) ; la forme pharmaceutique, le nom et la quantité du médicament délivré ; le nom et l'adresse du détenteur du, ou des animaux (PINAULT, 2003).

Le vétérinaire exécutant ses propres prescriptions rédigées sur des feuillets des carnets à souches numérotées d'ordonnances à duplicata bénéficie d'une procédure allégée. Il est alors dispensé de l'enregistrement, le numéro de l'ordonnance valant numéro d'enregistrement. Mais il doit conserver pendant 10 ans le duplicata sur lequel figureront les mentions d'exécution elles-mêmes portées sur l'ordonnance remise au détenteur de l'animal avec les médicaments délivrés (PINAULT, 2003).

La quantité de médicaments des listes I ou II susceptible d'être délivrée en une seule fois est limitée à celle nécessaire à un mois de traitement. Le ou les renouvellements ne peuvent être exécutés que dans la limite du délai du traitement mentionné. Le renouvellement d'une prescription d'un médicament de la liste II est possible si le prescripteur ne l'a pas expressément interdit. En revanche, celui d'une prescription d'un médicament de la liste I est impossible, à moins d'une autorisation expresse du prescripteur en précisant la durée (PINAULT, 2003).

Concernant la délivrance de médicaments avec temps d'attente, le vétérinaire doit, en plus, indiquer explicitement sur son ordonnance remise au détenteur de l'animal qu'elle a été exécutée par ses soins et à quelle date et mentionner la quantité délivrée (PINAULT, 2003).

c. Mentions à porter sur les médicaments délivrés

Des mentions ne doivent être portées sur l'emballage des médicaments que lors de leur délivrance au public et seulement sur les médicaments classés comme substances vénéneuses et les préparations extemporanées vétérinaires.

Pour les spécialités contenant un ou des principes actifs classés sur la liste des substances vénéneuses, le conditionnement extérieur porte un espace blanc réservé et entouré d'un filet de couleur verte (liste II) ou rouge (liste I). Cet emplacement est destiné à recevoir de la main de celui qui les délivre les trois mentions suivantes : le timbre de l'exécutant, le numéro d'enregistrement et le mode d'emploi (PINAULT, 2003).

G. La pharmacovigilance

1. Objectifs de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance vétérinaire a pour principal objet la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires sur les animaux et les êtres humains. Elle a également pour objectif d'assurer l'innocuité des denrées alimentaires d'origine animale issues des animaux traités. Elle recueille aussi les informations sur le médicament vétérinaire concernant (ENRIQUEZ, 2008) :

- Une efficacité constatée, insuffisante par rapport à celle prévue,
- La surveillance des résistances au médicament (lié avec l'efficacité insuffisante),
- Les risques éventuels de son utilisation pour l'environnement,
- La validité de son temps d'attente.

Cette activité de veille sanitaire s'exerce sur :

- Tous les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une AMM délivrée par l'ANMV ou d'une AMM communautaire délivrée par la Commission européenne,
- Les médicaments homéopathiques vétérinaires bénéficiant d'un enregistrement,
- Les auto-vaccins,
- Les aliments médicamenteux ainsi que les médicaments vétérinaires extemporanés,
- Les médicaments à usage humain utilisés dans le cadre de « la cascade ».

La pharmacovigilance est un des éléments de la maîtrise des résidus dans les denrées alimentaires, car elle permet la remontée des informations en provenance du terrain, notamment sur l'efficacité des antibiotiques ou sur le temps d'attente des médicaments.

2. Principe de l'organisation de la pharmacovigilance en France

L'Etat organise la pharmacovigilance avec l'AFSSA, qui centralise les informations en France. Le département pharmacovigilance de l'AFSSA-ANMV est constitué des deux centres de pharmacovigilance vétérinaire (CPV de Lyon et de Nantes) et de l'unité pharmacovigilance située dans les locaux de l'ANMV (Source : ANMV, (c) 2008).

Les Industriels de l'industrie pharmaceutique vétérinaire doivent réaliser la pharmacovigilance de leurs spécialités commercialisées. Les acteurs déclarants les cas de pharmacovigilance sont alors les professionnels de santé (vétérinaires, pharmaciens, professionnels de santé humaine) et les Industriels de l'Industrie pharmaceutique vétérinaire (Source : ANMV, (c) 2008).

Lorsque des décisions doivent être prises sur un médicament suite à des déclarations de cas de pharmacovigilance, celles-ci sont prises par la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire (CNPV).

Les différentes agences nationales du médicament vétérinaire des pays de l'Union Européenne, centralisent leurs informations afin de réaliser une pharmacovigilance à l'échelle européenne à l'aide de la base centralisée européenne Eudravigilance (Source : ANMV, (c) 2008).

II. La surveillance et le contrôle par l'Etat

A. L'évaluation du dossier d'AMM

Aucun médicament vétérinaire contenant un antibiotique ne peut être commercialisé sans l'accord préalable des Autorités sanitaires de l'Etat. Cette autorisation se matérialise par un ou des numéros attribués à un médicament vétérinaire et qui sont appelés numéros d'Autorisation de Mise sur le Marché ou numéros d'AMM. Ces numéros sont également appelés numéros CIP (un numéro CIP unique par présentation du médicament).

Les Autorités sanitaires vétérinaires, en France l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) et sa division médicament (ANMV), évaluent toute demande d'autorisation de mise sur le marché en réalisant une évaluation scientifique scrupuleuse du dossier d'AMM qui leur est présenté par un laboratoire désireux de commercialiser un nouveau médicament vétérinaire. Cette évaluation a pour but de vérifier la qualité, l'innocuité envers l'utilisateur, le consommateur, l'environnement, l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire (BALLET, 1999).

En ce qui concerne la gestion du risque présenté par les résidus, cette évaluation très complète de chaque nouveau médicament garantit ainsi que :

- les études de résidus ont été menées conformément à la législation en vigueur,
- les résidus ne présenteront pas de danger pour la Santé Publique si leur concentration dans les denrées alimentaires est inférieure à leur LMR respective,
- les temps d'attente garantiront au consommateur une concentration en résidus inférieure à la LMR pour chaque principe actif.

B. Les inspections des Professionnels

1. Les inspections des Industriels de l'industrie pharmaceutique

L'Etat s'assure que l'Industriel respecte les GMP lors de la fabrication de ses médicaments par deux types de contrôle :

- Un contrôle strict et minutieux par des experts lors de la demande d'agrément pour un site de production,
- Des contrôles réguliers sur les sites de production ayant obtenu un agrément.

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) est en charge de la délivrance des autorisations et de l'inspection des établissements pharmaceutiques

vétérinaires c'est-à-dire des établissements se livrant à la fabrication, à l'exploitation, à l'importation, à la distribution en gros et à l'exportation de médicaments vétérinaires (Source : ANMV, (b) 2008).

2. Les inspections des Coopératives agricoles

Les vétérinaires inspecteurs et les inspecteurs de la pharmacie peuvent être amenés à effectuer des inspections au sein des coopératives agricoles, qui peuvent être des coopératives d'éleveurs, des groupements d'éleveurs ou des groupements de défense sanitaire.

De nombreuses inspections ont montré que les coopératives agricoles détenaient et cédaient à leurs adhérents, à titre gratuit ou onéreux, des médicaments vétérinaires hors liste positive, c'est-à-dire absent de la liste des médicaments qu'il leur est permis de détenir ou de vendre.

3. Les inspections des exploitations agricoles

Les vétérinaires inspecteurs sont en charge de l'inspection des exploitations agricoles.

Lors de la découverte de résidus d'antibiotiques dans des denrées alimentaires, les Services Vétérinaires peuvent mener une enquête auprès des élevages concernés. Ainsi, ils ont souvent constaté au cours des inspections d'élevage que les non-conformités sont principalement dues au non-respect des temps d'attente. Il est alors rappelé aux éleveurs leurs obligations, à savoir le respect des posologies, des durées de traitement et des temps d'attente après administration de médicaments vétérinaires et avant abattage fixés par le vétérinaire dans sa prescription (Source : DGAI, 2006).

Des erreurs humaines de manipulation de lait produit par des animaux en cours de traitement ou peu de temps après le traitement, sont également à l'origine de nombreuses non-conformités du lait détectées lors des contrôles ou à l'origine de contamination massive de lait de tank mise en évidence par les laiteries (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

Les Services Vétérinaires recontrôlent les élevages concernés pour s'assurer de la mise en place et de l'application des mesures correctives. Lorsqu'un élevage a été contrôlé non-conforme pour une ou plusieurs de ses productions animales (viande ou lait), celui-ci est recontrôlé en priorité dans le cadre du plan de contrôle de l'année suivante (Source : DGAI, 2007).

4. Les inspections des Industriels de l'industrie agroalimentaire

Les vétérinaires inspecteurs, les inspecteurs de la pharmacie et les agents du service de la répression des fraudes peuvent effectuer des contrôles dans les établissements de l'Industrie agro-alimentaire.

Ces inspections ont pour but le contrôle de l'application par les Industriels de l'agro-alimentaire, de la Réglementation sur l'hygiène et la qualité des denrées alimentaires. Des contrôles de présence de résidus dans les denrées alimentaires, avec identification du résidu et son dosage, peuvent avoir lieu, notamment si les denrées ont été importées.

5. Les enquêtes nationales

La brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et sanitaires peut être mandatée pour réaliser des enquêtes dépassant le cadre départemental.

C. Les plans de surveillance et les plans de contrôle

Chaque année, l'Etat met en œuvre un ensemble de plans de surveillance et de plans de contrôle de la contamination des denrées alimentaires d'origine végétale et/ou d'origine animale portant sur des domaines très variés comme les contaminants chimiques, microbiologiques, de l'environnement, des produits phytosanitaires, ou encore la contamination des produits de la mer ou de l'alimentation animale (Source : DGAI, 2006).

Concernant la contamination par des résidus d'antibiotiques des denrées d'origine animale, ces programmes de surveillance et de contrôle ont une place très importante dans la maîtrise du danger représenté par ces résidus.

Ils permettent d'évaluer l'exposition globale de la population aux résidus d'antibiotiques ainsi que de mesurer l'évolution dans le temps, d'une année sur l'autre, du taux de contamination des denrées, c'est-à-dire le nombre de denrées « contaminées » par rapport à leur nombre total.

1. Bases réglementaires des plans de surveillance et de contrôle

a. Surveillance et contrôle des productions françaises

La surveillance des résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale est réglementée par une Directive européenne (DIRECTIVE 96/23/CE du 29 avril 1996). Cette surveillance est définie au sein de l'Union Européenne et se fait au travers de plans de surveillance et de plans de contrôle.

La Directive 96/23/CE définit également les méthodes utilisables pour la détection et la confirmation des résidus. La surveillance des résidus d'antibiotiques s'appuie sur cette directive (LAURENTIE et al., 2002).

b. Surveillance et contrôle des productions importées

La Directive 97/78/CE transposée par l'arrêté du 5 mai 2000 dispose, en son article 4, que soient réalisés des contrôles physiques sur les lots présentés à l'importation pouvant comporter des analyses officielles en vue de contrôler leur respect au regard des dispositions réglementaires pertinentes.

La Directive 96/23/CE prévoit en son article 29 que « *L'admission ou le maintien sur les listes, prévues par la législation communautaire, des pays tiers en provenance desquels les États membres sont autorisés à importer des animaux et produits d'origine animale couverts par la présente directive est subordonné à la soumission par le pays tiers concerné d'un plan précisant les garanties offertes par lui en matière de surveillance des groupes de résidus et substances visés à l'annexe I (...). Le respect des exigences et garanties offertes par les plans soumis par les pays tiers concernés est vérifié lors des contrôles prévus à l'article 5 de la Directive 72/462/CEE et de ceux prévus par les Directives 97/78/CE et 91/496/CEE* ».

2. Objectifs et réalisation pratique

Les plans de surveillance ont pour principal objectif l'évaluation globale de l'exposition du consommateur à un risque donc l'évaluation du niveau de contamination des denrées alimentaires. Ils sont toujours fondés sur un échantillonnage réalisé de manière aléatoire au sein d'une population ou d'une sous-population identifiée (Source : DGAI, 2006).

Les plans de contrôle ont pour principal objectif la recherche des anomalies, des non-conformités, voire des fraudes. Ils sont toujours fondés sur un échantillonnage ciblé ou suspect, c'est-à-dire que les prélèvements sont réalisés sur la base de critères de ciblage prédéterminés. Ainsi, les plans de contrôle renforcent la pression de contrôle sur certaines denrées alimentaires d'origine animale afin de mettre en évidence des pratiques inadaptées ou frauduleuses, préjudiciables à la Santé Publique (Source : DGAI, 2006).

En France, les plans de surveillance et de contrôle sont mis en place par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche. Les prélèvements sont effectués par les agents des Services Vétérinaires et analysés par les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD) (LAURENTIE et al., 2002).

Les compétences techniques pour la préparation de ces plans (connaissance des contaminants et/ou des produits pouvant faire l'objet de contaminations) se trouvent réparties dans les différentes Sous-Directions de la DGAI (Sous-Direction de la qualité et de la protection des végétaux, Sous-Direction de la santé et de la protection animale, Sous-Direction de la sécurité sanitaire des aliments, Sous-Direction de la réglementation, de la recherche et de la coordination des contrôles) et à la Mission de coopération sanitaire internationale (Secteur importation des pays tiers) (Source : DGAI, 2006).

La coordination de l'ensemble de ces plans de surveillance et plans de contrôle est assurée par la Sous-Direction de la réglementation, de la recherche et de la coordination des contrôles. Elle est également garante de la coordination avec les autres ministères chargés de la sécurité sanitaire et avec les instances d'évaluation du risque (AFSSA et InVS - Institut de Veille Sanitaire), qu'elle associe en amont de la conception de ces plans. L'appui scientifique et technique de l'AFSSA est également sollicité sur certaines thématiques spécifiques (Source : DGAI, 2006).

L'objectif du contrôle à l'importation est de s'assurer que les produits importés respectent des conditions sanitaires au moins équivalentes à celles prescrites par la réglementation communautaire de l'UE. Dans ce cadre, les analyses de laboratoire contribuent à vérifier le respect des garanties sanitaires apportées par les autorités certificatrices des pays tiers.

La surveillance des résidus d'antibiotiques s'effectue au niveau des abattoirs, dans les postes d'inspection frontaliers pour les contrôles à l'importation et dans tous les lieux où sont manipulées des denrées alimentaires d'origine animale.

3. 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. Réglementation des méthodes de recherche des résidus

Les Décisions 93/256/EEC et 93/257/EEC de la Commission Européenne ont établi la méthode analytique et les critères pour l'identification et la confirmation de la présence de résidus dans un échantillon de denrée alimentaire ainsi que pour la surveillance des denrées alimentaires d'origine animale.

La Décision 2002/657/EC de la Commission Européenne, applicable depuis le 1^{er} septembre 2002, a mis en application la Directive 96/23/EC du Conseil en fixant les règles des méthodes analytiques à utiliser pour le dosage des échantillons et les critères communs spécifiques pour l'interprétation des résultats des laboratoires officiels de contrôle pour ces échantillons (REIG et TOLDRA, 2007).

Les Lignes Directrices données dans la nouvelle directive introduisent de nouveaux concepts comme la limite de décision ($CC\alpha$) qui correspond à la limite au-dessus de laquelle il peut être conclu avec une probabilité d'erreur α qu'un échantillon est non-conforme, et la capacité de détection ($CC\beta$) qui correspond à la plus petite concentration de résidu pouvant être détectée, identifiée et/ou quantifiée dans un échantillon avec une probabilité d'erreur β (REIG et TOLDRA, 2007).

b. Les méthodes de dépistage

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 (REIG et TOLDRA, 2007) :

- La méthode employée doit être capable de détecter le résidu en-dessous de sa LMR dans le cas où ce résidu en a une.

- La méthode employée doit éviter ou réduire au minimum le nombre de résultats faux-négatifs car ces échantillons seront alors considérés conformes et ne seront pas plus analysés. Selon la Décision 2002/657/EC de la Commission, les méthodes doivent être validées et avoir une capacité de détection (CC β) 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.

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 (FERGUSSON et al., 2002).

	Méthodes bactériennes	Méthodes physico-chimiques et immunologiques
Principe	Mise en évidence du pouvoir d'inhibition de la croissance des souches sélectionnées	Dosage des molécules (résidus)
Les différentes méthodes	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode officielle des quatre boîtes - Méthode des trois boîtes - Le « Fast antibiotic screen test » - Le Premi®Test - Le Delvotest® - Le Copan test P® et S 100® - Le Valio T101® 	<ul style="list-style-type: none"> - Spectrométrie de masse - Chromatographie en phase liquide - Chromatographie en phase gazeuse - Chromatographie en couche mince - La méthode E.L.I.S.A - Tests enzymatiques : exemple : le Penzym® - Tests immuno-enzymatiques
Particularités	<ul style="list-style-type: none"> - Large spectre de recherche de molécule antibiotique - Première étape des plans de contrôle - Utilisées quand l'antibiotique est inconnu 	<ul style="list-style-type: none"> - Grande variabilité des seuils de détection - Utilisées pour doser un antibiotique connu

Tableau 7 : Comparaison entre les méthodes bactériennes et les méthodes physico-chimiques et immunologiques pour la recherche des résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale (FABRE et al., 2004) (BROUILLET, (b) 2002)

- Les méthodes microbiologiques

Les méthodes microbiologiques sont très largement utilisées en routine, et particulièrement sous la forme de la méthode des quatre boîtes qui est la méthode officielle de détection des résidus d'antibiotiques en France (CREFF-FROGER, 2002) (MYLLYNIEMI et al., 2002) (AERTS et al., 1995).

Cette méthode repose sur la mise en évidence d'une zone d'inhibition autour de l'échantillon. En France, la méthode officielle utilise deux bactéries et plusieurs pH : *Bacillus subtilis* à pH 6 ; 7,2 et 8 et *Micrococcus luteus* à pH 8. 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 (LAURENTIE et al., 2002).

Ces méthodes de détection sont qualitatives et constituent la première étape des plans de contrôle mis en place par l'Etat (DELEPINE et al., 2002).

- Les 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 (BROUILLET, (b) 2002).

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 (HUET et al., 2006). 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, les nitroimidazoles et les sulphonamides.

Les tests enzymatiques et immuno-enzymatiques sont utilisés par les laiteries pour réaliser le dépistage dans le lait de résidus d'antibiotiques spécifiques, en général les β lactamines ou les tétracyclines. Ces tests permettent un dépistage simple, peu cher, rapide et à un seuil proche ou inférieur à la LMR, de ces résidus d'antibiotiques et ainsi permettent le contrôle de la conformité des laits de collecte. Exemple de tests immuno-enzymatiques : le Delvo X Press TM BL®, le β etastar®, le MRL Test®, le Snap B β etalactamine®, le Snap Tétracycline® (BROUILLET, (b) 2002).

- Les capteurs biologiques

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

Les capteurs biologiques sont capables de détecter simultanément de multiples résidus dans un échantillon et en une seule fois ce qui les rend intéressants pour le contrôle en laboratoire car ils permettent l'analyse d'un grand nombre d'échantillons et de résidus en un minimum de temps et avec un minimum de consommables utilisés pour l'analyse. Ils représentent aujourd'hui une vraie alternative aux tests ELISA (HAUGHEY, BAXTER, 2006).

- La chromatographie haute performance en couche mince (HPTLC en anglais)

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.

- La chromatographie liquide haute performance (CLHP ou HPLC en anglais)

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 sulphonamide, de β -lactamine, de macrolide, de tétracycline, et ce, dans des types d'échantillons très variés tels que le lait ou les tissus (KENNEDY et al., 1998).

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

Cette technique est de plus en plus couplée à une analyse par spectrométrie de masse avec des détecteurs de masse de type quadripolaire (CL/SM) (DELEPINE et al., 2002). 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.

c. Les 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 (REIG et TOLDRA, 2007). Les méthodes de confirmation sont aujourd'hui des méthodes physico-chimiques, la confirmation des échantillons positifs se fait au moyen de méthodes analytiques comme :

- La chromatographie liquide haute performance avec ionisation électro-spray à pression atmosphérique (HPLC-ESI) associée à la spectrométrie de masse (SM) (LAURENTIE et al., 2002) (DELEPINE et al., 2002). C'est la technique de choix pour identifier et doser le chloramphénicol par exemple (REIG et TOLDRA, 2007).
- L'HPLC-SM avec ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI en anglais) (COMBS et al., 1999) (DELEPINE et al., 2002) (REIG et TOLDRA, 2007).

La chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse en tandem est utilisée depuis le début de l'année 2002 par le laboratoire national de référence pour la confirmation des échantillons trouvés positifs par les méthodes microbiologiques dans le cadre du programme de contrôle des résidus d'antibiotiques mis en place par la DGAI. Cette technique est également utilisée pour la confirmation des échantillons détectés positifs dans le cadre des plans de surveillance et de contrôle des substances interdites telles que le chloramphénicol et les nitroimidazolés (DELEPINE et al., 2002).

Des développements sont également en cours au laboratoire national de référence, pour des substances interdites telles que les nitrofuranes (DELEPINE et al., 2002).

4. Non-conformité : définition, enquête et sanctions

a. Définition

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).

Dans le cadre des contrôles sur les résidus de médicaments vétérinaires effectués par l'Etat, un lait est impropre à la consommation dans trois cas (DELEPINE et al., 2002) :

- Lorsque la concentration mesurée est supérieure à la LMR, pour une substance ayant une LMR dans le lait.
- Lorsque des substances n'ayant pas de LMR fixées dans le lait sont mises en évidence, ce qui signifie l'utilisation de médicaments hors AMM.
- Lorsque des substances listées en annexe IV du règlement 2377/90 sont mises en évidence, ce qui signifie l'utilisation de substances interdites chez l'animal.

La définition de la non-conformité est similaire pour les autres denrées alimentaires d'origine animale.

b. Les enquêtes

Après la confirmation d'une non-conformité pour un échantillon, une enquête est réalisée et des sanctions sont prévues par la loi.

Si la non-conformité concerne l'usage d'une substance interdite (par exemple, un antibiotique interdit), une enquête est conduite par les Services Vétérinaires et/ou la Brigade Nationale d'Enquêtes Vétérinaire et Phytosanitaire (BNEVP) afin d'identifier les fournisseurs et utilisateurs de cette substance interdite et de démanteler les éventuels réseaux mis en place.

Si la non-conformité concerne un dépassement de LMR, une enquête est menée par les Services Vétérinaires et un rappel à la réglementation est fait. Les élevages contrôlés non-conformes, sont prioritairement recontrôlés dans le courant de l'année suivante pour vérifier que des mesures correctives ont bien été appliquées.

c. Les sanctions pour non-conformité sur les LMR dans une production carnée (viande, poisson, œufs)

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.

Un procès devant un tribunal peut éventuellement avoir lieu pour les cas les plus graves, notamment dans les cas de fraude volontaire et avérée et les cas de récidive.

d. Les sanctions pour non-conformité sur les LMR dans une production laitière

Lorsqu'un échantillon de lait est contrôlé non-conforme, tout le lait du tank dont cet échantillon est issu, est déclaré impropre à la consommation et est jeté dans une canalisation conduisant à une station d'épuration ou est détruit. La destruction d'un litre de lait a parfois un coût important, pouvant atteindre la somme de 60 centimes d'euro par litre (BROUILLET, (a) 2002). Un procès verbal peut éventuellement être dressé et une amende éventuellement prononcée.

L'éleveur dont le lait a été contrôlé non-conforme, voit le paiement de son lait diminué par sa coopérative laitière. En effet, le lait est payé à la qualité depuis l'adoption de la loi sur le paiement du lait à la qualité en 1969. Dans les cas de récidive, l'éleveur peut voir la collecte de son lait par sa coopérative laitière, suspendue pour une durée plus ou moins longue.

e. Les sanctions pour non-conformité sur une substance interdite

Au regard de la loi, une non-conformité sur une substance interdite 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.

Au terme de l'enquête, les responsables (distributeurs et utilisateurs) sont jugés au tribunal. Les peines peuvent être lourdes, allant de la forte amende jusqu'à la prison ferme.

5. Résultats des plans de surveillance et de contrôle 2005 en France

a. Plans de surveillance et de contrôle des productions françaises en 2005

En 2005, La DGAL a mis en œuvre 27 plans de contrôles et de surveillance, 2 opérations de contrôles renforcés ainsi qu'un programme de surveillance des produits importés. La recherche de résidus chimiques est réalisée dans 17 de ces plans (12 sur les denrées d'origine animale et 5 sur les denrées d'origine végétale) et a donné lieu au total à environ 60 000 analyses dont environ 40 % qui concernaient la recherche de médicaments vétérinaires (dépassement des LMR) et environ 37 % qui concernaient les substances interdites (dont certains antibiotiques interdits d'utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires).

Parmi les résidus d'antibiotiques, deux catégories sont recherchées :

- Les antibiotiques interdits d'utilisation chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (chloramphénicol, nitroimidazoles, nitrofuranes, vert malachite).
- Les résidus de médicaments vétérinaires antibiotiques (dosage des résidus et comparaison avec la LMR).

Huit plans de contrôle ont été mis en œuvre concernant la recherche de résidus chimiques chez les animaux de boucherie, les volailles, les lapins, les gibiers, les poissons d'élevage, le lait, les œufs et le miel.

Seuls les résultats des recherches de résidus chimiques concernant les antibiotiques, seront présentés.

	BOUCHERIE 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	nitrofuranes	184	0	100,00%
	chloramphénicol	6 523	6	99,91%
	nitroimidazoles	301	0	100,00%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	6 373	23	99,64%
	sulfamides	2 395	8	99,67%
	tétracyclines	2 396	10	99,58%

Tableau 8 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les animaux de boucherie en 2005

	VOLAILLES 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	1225	0	100,00%
	nitroimidazoles	1214	1	99,92%
	nitrofuranes	236	0	100,00%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	1155	0	100,00%
	sulfamides	662	0	100,00%
	tétracyclines	674	0	100,00%
	quinolones	648	0	100,00%

Tableau 9 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les volailles en 2005

	LAPINS 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	48	2	95,83%
	nitroimidazoles	47	0	100,00%
	nitrofuranes	45	0	100,00%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	135	0	100,00%
	tétracyclines	135	0	100,00%
	sulfamides	244	9	96,31%
	quinolones	40	0	100,00%

Tableau 10 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les lapins en 2005

	GIBIERS 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	26	0	100,00%
	nitroimidazoles	17	0	100,00%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	40	0	100,00%
	tétracyclines	40	0	100,00%
	sulfamides	40	0	100,00%

Tableau 11 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les gibiers en 2005

	POISSONS D'ELEVAGE 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	131	1	99,24%
	nitrofuranes (salmonidés)	70	0	100,00%
	vert malachite	356	3	99,16%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	122	0	100,00%
	quinolones (salmonidés)	118	1	99,15%

Tableau 12 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les poissons d'élevage en 2005

	LAIT 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	464	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	874	0	100%
	sulfamides	465	0	100%

Tableau 13 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le lait en 2005

	ŒUFS 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	236	0	100%
	nitrofuranes	92	0	100%
	nitroimidazoles	248	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	sulfamides	249	5	97,99%

Tableau 14 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les oeufs en 2005

	MIEL 2005	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	118	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	tétracyclines	118	2	98,31%
	sulfathiazole (sulfamide)	118	0	100%
	streptomycine	118	0	100%

Tableau 15 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le miel en 2005

b. Surveillance et contrôle des productions importées en 2005

Les catégories de produits d'origine animale faisant l'objet d'un contrôle, sont définies dans l'annexe I de la Décision 94/360/CE. Ainsi, 58 574 lots en provenance des pays tiers à l'Union européenne ont été contrôlés dans les postes d'inspection frontaliers français, pour l'année 2005. Près de 67 % de ces lots sont constitués de produits de la pêche. 766 lots ont été soumis à une analyse au moins, ce qui représente 1,31 % des lots contrôlés. 3122 analyses ont été réalisées.

La sous-action 2 correspond à l'identification des produits susceptibles de présenter un risque pour la Santé Publique à moyen et à long terme. Il s'agit ainsi de détecter principalement les analytes physico-chimiques (contaminants de l'environnement, résidus de médicaments vétérinaires ou de substances interdites). Cette sous-action concerne 1/3 des analyses réalisées.

Catégorie de produit contrôlée	Nombre de lots soumis à analyse	Nombre d'analyses sous-action 2 réalisées	Nombre de lots avec non-conformité sous-action 2	% de lots avec non-conformité sous-action 2
Produits de la pêche contenus dans des récipients hermétiquement fermés destinés à les rendre stables aux températures ambiantes, poissons frais et congelés et produits de la pêche séchés et/ou salés	342	203	7	2,05%
Autres produits de la pêche que ceux mentionnés dans la catégorie 0102 et mollusques bivalves	228	196	1	0,44%
Viandes fraîches y compris les abats et produits des espèces bovine, ovine, caprine, porcine et équine	89	32	1	1,12%
Lait et produits laitiers destinés à la consommation humaine	22	45	0	0,00%
Aliments transformés pour animaux de compagnie	2	0	0	0,00%
Viandes de volailles et produits à base de viande de volaille	25	9	0	0,00%
Lapin, viande de gibier et produits dérivés	6	4	0	0,00%
Autres produits (Cuirs, peaux - Matières premières pour production d'aliments pour animaux de compagnie - Paille, foin - Miel - Cuisses de grenouilles, escargots - Produits de l'apiculture - Œufs entiers - Protéines animales transformées destinées à la consommation humaine - etc.)	52	55	1	1,92%
Total	766	544	10	1,31%

Tableau 16 : résultats des contrôles sous-action 2 des productions importées en France en 2005

Sur toutes les non-conformités de la sous-action 2 détectées, seule une concernait la présence de résidus d'antibiotiques : il s'agissait de viande de volaille importée d'Israël.

6. Résultats des plans de surveillance et de contrôle 2006 en France

a. Plans de surveillance et de contrôle des productions françaises en 2006

En 2006, la DGAL a mis en œuvre huit plans de contrôle concernant la recherche de résidus chimiques chez les animaux de boucherie, les volailles, les lapins, les gibiers, les poissons d'élevage, le lait, les œufs et le miel. L'objectif de ces plans est de rechercher et de

détecter les éventuelles non-conformités. L'ensemble des prélèvements est réalisé de manière ciblée.

Les plans de contrôle des résidus chimiques en 2006 concernent près de 50 000 prélèvements. Seuls les résultats des recherches de résidus chimiques concernant les antibiotiques, seront présentés.

	BOUCHERIE 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	6 617	4	99,9%
	nitrofuranes	197	0	100%
	nitroimidazoles	330	1	99,7%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	4 330	18	99,5%
	sulfamides	2 447	6	99,7%
	tétracyclines	2 655	11	99,5%
	quinolones	295	0	100%

Tableau 17 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les animaux de boucherie en 2006

	VOLAILLES 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	1 185	3	99,7%
	nitroimidazoles	1 161	0	100%
	nitrofuranes	238	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	945	0	100%
	sulfamides	941	0	100%
	tétracyclines	654	0	100%
	quinolones	422	0	100%

Tableau 18 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les volailles en 2006

	LAPINS 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	47	0	100%
	nitroimidazoles	49	0	100%
	nitrofuranes	49	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	194	0	100%
	tétracyclines	98	0	100%
	sulfamides	196	9	95,4%
	quinolones	29	0	100%

Tableau 19 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les lapins en 2006

	GIBIERS 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	17	0	100%
	nitroimidazoles	16	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	28	0	100%
	sulfamides	27	0	100%
	quinolones	27	0	100%

Tableau 20 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les gibiers en 2006

	POISSONS D'ELEVAGE 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	76	1	98,7%
	nitrofuranes (salmonidés)	57	0	100%
	vert malachite	380	5	98,7%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	74	0	100%
	quinolones (salmonidés)	72	0	100%

Tableau 21 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les poissons d'élevage en 2006

	LAIT 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	467	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	antibiotiques	872	1	99,8%
	sulfamides	474	0	100%

Tableau 22 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le lait en 2006

	ŒUFS 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	190	0	100%
	nitrofuranes	96	0	100%
	nitroimidazoles	192	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	sulfamides	192	1	99,5%

Tableau 23 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans les oeufs en 2006

	MIEL 2006	nb de résultats recensés	nb de résultats non conformes	% de conformité
Antibiotiques interdits	chloramphénicol	15	0	100%
Médicaments vétérinaires antibiotiques	tétracyclines	48	3	93,7%
	sulfamides	48	0	100%
	streptomycine	48	0	100%
	tylosine	48	0	100%

Tableau 24 : résultats des plans de contrôle des résidus chimiques antibiotiques dans le miel en 2006

b. Surveillance et contrôle des productions importées en 2006

En 2006, 59 092 lots de produits d'origine animale destinés à la consommation humaine ont été contrôlés par les postes d'inspection frontaliers français. 625 lots ont été soumis à une analyse au moins, soit 1,06 % des lots contrôlés. 1415 analyses ont été réalisées.

Seuls les résultats correspondant à l'identification des analytes physico-chimiques (contaminants de l'environnement, résidus de médicaments vétérinaires ou de substances interdites), seront présentés.

Catégorie de produit contrôlée	Nombre de lots soumis à analyse	Nombre d'analyses réalisées	Nombre de lots avec non-conformité	Pourcentage de lots avec non-conformité
Escargot	1	1	0	0,00%
Ovoproduit	1	1	0	0,00%
Miel	14	38	0	0,00%
Produit laitier	22	72	1	4,55%
Produit transformé de la pêche	85	129	2	2,35%
Crustacé	82	184	2	2,44%
Mollusque	50	118	1	2,00%
Poisson	255	507	3	1,18%
Produit à base de viande	28	107	0	0,00%
Viande bovine	12	35	0	0,00%
Viande de gibier	8	29	0	0,00%
Viande de lapin	1	1	1	100,00%
Viande ovine	18	38	3	16,67%
Viande équine	39	144	1	2,56%
Viande de volaille	9	11	2	22,22%
Total	625	1415	16	2,56%

Tableau 25 : résultats des analyses des productions importées en France en 2006

Sur toutes les non-conformités détectées, seule une concernait la présence de résidus d'antibiotiques : il s'agissait de viande ovine importée de Nouvelle-Zélande.

7. Analyse des résultats des plans de surveillance et de contrôle en France (2005 et 2006) et conclusions sur leurs résultats

Le nombre de non-conformités est très faible quels que soient les types de résidus concernés. Parmi les non-conformités, on notera :

- L'usage de substances interdites notamment sur les animaux de boucherie et les poissons d'élevage (0,1 % de non-conformité),

- Des dépassements de LMR, notamment pour ce qui concerne les œufs, les lapins et les animaux de boucherie. Ces dépassements de LMR proviennent le plus souvent de mésusage des médicaments ou du non respect des temps d'attente.

Les Autorités Françaises concluent à des résultats globalement satisfaisants pour ce qui concerne les résultats des plans de surveillance et de contrôle réalisés en France en 2005 et 2006. Nous pouvons dire que le niveau d'exposition global de la population aux résidus d'antibiotiques est maîtrisé.

Quatrième partie

**Maîtrise par les professionnels du danger lié à
la présence de résidus d'antibiotiques dans les
denrées alimentaires d'origine animale et
communication auprès du public**

I. Respect de la réglementation par les Professionnels

A. Les obligations des Industriels du médicament vétérinaire

1. Procédures internes des Industriels et maîtrise du danger des résidus

A tous les stades de la vie d'un médicament, des moyens sont mis en œuvre par les Industriels pour assurer son utilisation rationnelle et raisonnée. Ceci est particulièrement vrai pour les médicaments antibiotiques. Ces moyens sont exclusivement du ressort des laboratoires fabricants et constituent la « responsabilité propre » des Industriels du médicament vétérinaire (Source : SIMV, 2006).

a. La surveillance de l'antibiorésistance

Les laboratoires produisant les antibiotiques présents sur le marché exercent un rôle important de surveillance de l'antibiorésistance. En effet cette action est capitale sur le plan sanitaire car elle permet de maintenir l'efficacité des antibiotiques utilisés en santé animale, mais elle participe également à la maîtrise du danger représenté par l'apparition de souches bactériennes résistantes pouvant potentiellement être transmises à l'homme.

Cette surveillance est réalisée sur les cas d'échecs thérapeutiques : des prélèvements sont envoyés aux laboratoires et analysés afin de détecter l'éventuelle apparition de résistances et cibler au mieux les antibiotiques utilisés dans le cadre de chaque pathologie. Ces actions permettent une maîtrise du danger des résidus car l'utilisation de l'antibiotique approprié sur une pathologie dès la première intention thérapeutique permet de limiter les administrations d'antibiotiques et par là même le risque d'une présence de résidus dans les denrées issues des animaux traités.

b. Les bonnes pratiques commerciales

Les Industriels veillent à ce que les médicaments vétérinaires antibiotiques soient adressés aux seuls ayants droit. C'est ainsi que les groupements agréés d'éleveurs n'ont accès qu'à une liste très limitée d'antibiotiques principalement sous forme d'aliments médicamenteux pour des usages très encadrés par les vétérinaires de ces groupements (Source : SIMV, 2006).

c. Les bonnes pratiques de publicité

Les documents publicitaires font référence uniquement à des indications thérapeutiques, posologies, voies d'administration et espèces de destination présentes dans l'AMM du médicament. Toute référence, même implicite, à une indication hors AMM est proscrite. De plus, les documents publicitaires contiennent obligatoirement des mentions légales décrivant les caractéristiques essentielles du médicament.

Depuis quelques années, l'industrie du médicament vétérinaire s'est engagée à ne plus faire de publicité des médicaments antibiotiques dans la presse professionnelle d'élevage. Au sein du SIMV, un "observatoire de la publicité" permet d'assurer un auto-contrôle des publicités de ses adhérents (Source : SIMV, 2006).

Les Industriels assurent de plus en plus la formation et l'information des vétérinaires, mais aussi des utilisateurs quant au bon usage des antibiotiques vétérinaires.

Toutes ces mesures de bonnes pratiques, d'information et d'auto-contrôle contribuent à l'utilisation rationnelle et raisonnée des antibiotiques chez les animaux ainsi qu'à une maîtrise du danger lié à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale.

2. La pharmacovigilance de leurs médicaments commercialisés

Tout au long de la vie de chacun de leurs médicaments, c'est-à-dire pendant toute la période de leur commercialisation, les Industriels réalisent la pharmacovigilance de leurs médicaments. Les données de pharmacovigilance provenant du terrain sont compilées et analysées dans un rapport transmis périodiquement à l'AFSSA. Ce rapport, appelé PSUR (Periodic Safety Update Report pour rapport périodique actualisé de pharmacovigilance), est réglementairement réalisé tous les six mois après l'octroi de l'AMM et pendant les deux premières années de commercialisation du nouveau médicament, puis tous les ans pendant les deux années suivantes. La périodicité passe ensuite à un tous les trois ans. Ce rythme de soumission des PSUR, décrit à l'article R. 5141-105 du CSP, est très récent puisqu'il fait suite à la publication du décret n°2008-118 du 7 février 2008 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire et modifiant le code de la santé publique (Source : ANMV, (d) 2008).

Ces rapports peuvent faire remonter à l'AFSSA des données du terrain dans le cas, par exemple, d'un problème systématique de résidus avec une spécialité antibiotique, problème

déte t  sur le terrain et non pendant les études du produit. Ce cas est heureusement extrêmement rare, voire théorique.

3. Dossier d'AMM et recherche-développement de nouveaux médicaments

Nous avons vu que le dossier d'AMM, tel que l'a conçu la législation française et européenne, est extrêmement complet et codifié. Il permet de garantir la mise sur le marché de médicaments très sûrs dans leur qualité et leur sécurité notamment pour le consommateur des denrées alimentaires.

Le corollaire de cela est que le dossier d'AMM est également extrêmement coûteux à établir car les nombreuses études qui le composent sont très chères à réaliser. De plus, l'autorisation de mise sur le marché obtenue après une évaluation positive du dossier d'AMM, est restreinte dans son application : chaque indication pathologique dans chaque espèce de destination doit avoir fait l'objet d'études et d'évaluations dans le dossier d'AMM. Il n'est pas question de donner une AMM pour un groupe d'espèces, par exemple les ruminants, ou pour un ensemble de pathologies.

Ainsi, les Industriels ne travaillent essentiellement que sur des espèces dites majeures comme les bovins, les volailles ou les porcins, espèces dans lesquelles ils peuvent espérer rentabiliser l'investissement que représente le dossier d'AMM. De même, les Industriels ne travaillent essentiellement que sur des indications ou des pathologies dites majeures.

Ceci pose un problème préoccupant pour la Santé Publique car la santé humaine est liée à la santé animale, dans les espèces majeures et dans les espèces mineures ainsi que pour les pathologies fréquentes ou pour les pathologies rares pouvant parfois être graves.

Au cours de ces dernières années, des dispositions réglementaires ont été prises afin d'alléger, dans des cas bien précis, les exigences réglementaires pour les espèces mineures. Ceci devrait permettre à certains médicaments vétérinaires antibiotiques d'obtenir une indication pour des espèces mineures.

Néanmoins, la législation du dossier d'AMM du médicament v t rinair  est un très bon outil permettant de garantir pour le consommateur et pour la Santé Publique, la mise sur le marché de médicaments vétérinaires sûrs du point de vue des résidus et de leurs risques.

B. Les obligations des vétérinaires praticiens

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

- Interdiction de tenir officine ouverte et délivrance de médicaments après rédaction d'une ordonnance pour les animaux auxquels le praticien donne personnellement ses soins (pour les médicaments contenant des substances visées à l'article L. 5144-1 du CSP). Un assouplissement récent de la législation permet au praticien de rédiger une ordonnance et délivrer les médicaments pour des animaux n'ayant pas fait l'objet d'une visite mais dont les soins lui sont régulièrement confiés (VANDAELE, 2005).
- Respect des règles de prescription, notamment s'il utilise la cascade chez des espèces mineures.
- Indication claire des temps d'attente viande et lait sur les ordonnances et respect des règles de fixation de ceux-ci si la prescription se fait selon la cascade.
- Respect des règles d'archivage des duplicata d'ordonnance.

En particulier, les vétérinaires doivent mieux gérer les cas particuliers de prescription hors AMM et renforcer leur rôle de conseiller privilégié des éleveurs, non seulement pour traiter les animaux, mais aussi pour garantir des productions animales sans résidus (FABRE et al., 2002). Le vétérinaire a un rôle primordial lors de la prescription de médicaments vétérinaires antibiotiques pour rappeler aux éleveurs que ces médicaments ne sont pas dénués de risque et que leur utilisation doit se faire de manière raisonnée avec professionnalisme et rigueur (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

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

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

C. Les obligations des coopératives

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

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

Dans son arrêt rendu le 24 janvier 2007, le Conseil d'Etat a mis un terme à une bataille juridique des coopératives. Ainsi, dans « l'Arrêt Riaucourt », du nom du vétérinaire salarié d'une coopérative et qui a fait l'objet d'une procédure disciplinaire de la part de la chambre supérieure de discipline du Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires (avec notamment une peine de suspension temporaire du droit d'exercer la profession pour une durée de six mois sur l'ensemble du territoire national, peine assortie du sursis pour une durée de cinq mois), le Conseil d'Etat confirme que le Docteur Riaucourt en ayant prescrit et délivré pour le compte de la coopérative qui l'employait, des médicaments vétérinaires en dehors de ceux autorisés pour l'exécution du plan sanitaire d'élevage et facilité, ainsi, les ventes de médicaments par la coopérative elle-même, a couvert de son titre l'exercice illégal de la pharmacie vétérinaire et a procédé à des actes déloyaux (Source : Conseil d'Etat, 2007). Cet « Arrêt Riaucourt » met donc un terme aux dérives des coopératives dans l'application de la loi sur la pharmacie vétérinaire.

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

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

D. Les obligations des éleveurs

1. L'administration des médicaments vétérinaires aux animaux

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

2. Le bon emploi des médicaments vétérinaires antibiotiques

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

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

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

3. L'amélioration des pratiques d'élevage

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

L'amélioration des pratiques d'élevage passe par :

- L'amélioration de l'état sanitaire des animaux, et notamment des reproducteurs,
- La sélection génétique d'animaux plus robustes sur le plan immunitaire,
- L'application rigoureuse de mesures zootechniques et hygiéniques, comprenant par exemple, l'amélioration des bâtiments et des conditions d'hébergement des animaux, l'amélioration qualitative et quantitative des rations alimentaires, le contrôle de l'origine des animaux intégrant l'élevage et l'application de mesures de quarantaine,
- La mise en place de mesures vaccinales au sein du PSE,
- L'utilisation de suppléments vitaminiques et minéraux pouvant aider l'organisme à se défendre (action de la vitamine E et du sélénium sur le fonctionnement du système immunitaire) (GIADINIS, KOPTOPOULOS, 2000),
- Utilisation des flores de barrière ou des additifs alimentaires (acides organiques ou probiotiques) (KRITAS, MORRISON, 2005).

Dans le cadre de la gestion du risque lié aux résidus, l'amélioration des pratiques d'élevage passe par une tenue rigoureuse du registre d'élevage, le marquage des animaux traités et le passage des consignes entre les différentes personnes intervenant dans l'élevage (LAURENTIE, SANDERS, 2002).

Cependant, l'éleveur demeure le maître de son élevage et conserve son pouvoir décisionnel. Celui-ci peut être parfois très éloigné des bonnes pratiques thérapeutiques et dans ces conditions, l'encadrement technique et vétérinaire est essentiel. A cet effet, de nombreux guides de bonnes pratiques en antibiothérapie ont été édités. Leur principal objectif est de définir et promouvoir un usage raisonné des antibiotiques (CHAUVIN et al., 2002).

De plus, certains éleveurs conduisent leur élevage selon des cahiers des charges précis en vue d'obtenir un label pour leur production, exemple : les productions « Label Rouge ». Ces cahiers des charges définissent des clauses spéciales pour l'utilisation des traitements

antibiotiques, avec une codification pour chaque espèce du nombre maximum de traitements à base d'antibiotiques autorisés en un an ou par cycle de vie productive, nombre au delà duquel les animaux ne peuvent être commercialisés sous cette appellation.

II. Le contrôle des matières premières par les Industriels

A. Le contrôle laitier

1. Historique du contrôle laitier

Le contrôle de la présence de résidus d'antibiotiques, plutôt appelés « inhibiteurs » par les professionnels de l'Industrie agroalimentaire laitière, est une pratique très ancienne. La mise au point et l'utilisation de tests de détection des inhibiteurs s'est généralisée quelques années après l'apparition des antibiotiques en élevage (1948 : utilisation de la pénicilline pour le traitement des mammites et 1952 : développement d'un test de recherche des inhibiteurs dans le lait) (FABRE et al., 2002).

2. Fréquence et méthode des contrôles

La première méthode officielle interprofessionnelle de recherche des inhibiteurs a été définie en 1983 et les contrôles se sont généralisés 3 à 5 fois par mois dans chaque élevage, soit une surveillance de 20 à 30 % de la production laitière française, avec plus de cinq millions d'analyses chaque année dans les laboratoires interprofessionnels. La présence d'inhibiteurs dans le lait est le plus souvent due aux médicaments vétérinaires, essentiellement les antibiotiques à usage intramammaire.

Le 1^{er} janvier 2002, la méthode interprofessionnelle de recherche des inhibiteurs dans le lait a changé (LEMOINE, 2001). La nouvelle méthode de dépistage (Delvotest MCS®) vise à garantir la sensibilité et la répétabilité.

Aujourd'hui, toutes les citernes de collecte sont contrôlées à leur arrivée en usine, avec plus de deux millions d'analyses réalisées chaque année. Les prélèvements à chaque ramassage dans les élevages se généralisent de plus en plus. Ces prélèvements sont analysés si la citerne de collecte est positive en inhibiteurs ce qui permet alors à l'entreprise laitière de retrouver l'élevage responsable parmi les échantillons prélevés (FABRE et al., 2002).

Certaines entreprises laitières proposent également des tests d'inhibiteurs réalisables à la ferme afin d'intégrer le contrôle laitier le plus en amont possible (BROUILLET, (a) 2002). Ces tests sont réalisés depuis de nombreuses années dans certains pays comme les Etats-Unis (« farm test ») (BROUILLET, (b) 2002). Cependant, ce type de test ne devrait être réservé qu'à deux usages (FABRE et al., 2002) :

- En cas « d'accident », lorsque l'éleveur est conscient d'une erreur, afin de savoir si le lait est livrable ou non.
- En cas de traitement hors AMM, sur recommandation du vétérinaire.

3. Objectifs des contrôles

Les entreprises laitières souhaitent d'abord contrôler l'aptitude technologique à la transformation du lait collecté. Aujourd'hui, leurs préoccupations ont beaucoup évolué, l'aspect technologique est pratiquement maîtrisé. Le principal objectif est maintenant de collecter 100 % du lait conforme en matière d'inhibiteurs, d'intégrer la maîtrise des résidus dans les démarches qualité, de promouvoir l'image de marque de leurs produits et de limiter les coûts des non conformités (BROUILLET, (b) 2002).

L'évolution de la méthode officielle interprofessionnelle de recherche des inhibiteurs permet de rapprocher les seuils de pénalisation des producteurs des LMR pour assurer la sécurité du consommateur (FABRE et al., 2002). Ainsi, après adoption du nouveau test, le nombre de cas positifs en inhibiteur a été multiplié par 2,5. Ceci est dû à la meilleure sensibilité du nouveau test, qui ne laisse plus passer les cas « limites », liés parfois à des pratiques non autorisées, comme par exemple la non élimination du lait des quatre quartiers lors du traitement d'un seul quartier infecté. Le changement de test ne change donc rien pour les éleveurs et les vétérinaires qui respectent les bonnes pratiques mais constitue un moteur puissant à l'évolution vers le respect systématique des bonnes pratiques et vers une conduite plus raisonnée de l'utilisation des médicaments (FABRE, LEPOUTRE, 2002).

B. Le contrôle des viandes

Les professionnels qui contrôlent la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes sont essentiellement ceux de la charcuterie salaison car la présence de résidus d'antibiotiques peut par la suite perturber les processus de transformation des denrées à l'aide de ferments.

Les professionnels achetant des lots d'animaux élevés sous label, comme par exemple un lot de volailles Label Rouge, peuvent également contrôler la présence de résidus

d'antibiotiques dans quelques carcasses du lot, lorsque celui-ci est à l'abattoir et ceci, afin de s'assurer que les bonnes pratiques d'élevage ont bien été respectées ainsi que le cahier des charges du label pendant la période d'élevage des animaux.

Ces professionnels ont à leur disposition de nombreux tests permettant de tels contrôles, comme par exemple le Premi®Test utilisant une méthode bactériologique reposant sur le principe de l'inhibition de croissance et ayant été testé avec succès sur de nombreux lots de carcasses de porc ou de volaille (FABRE et al., 2004).

D'une manière générale, les autres professionnels ne contrôlent pas la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes après leur sortie de l'abattoir.

III. La communication auprès des consommateurs : un domaine sensible

A. Résidus d'antibiotiques et crise de peur alimentaire

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

B. Perception du risque par le consommateur

Alors que la sécurité alimentaire a fait des progrès spectaculaires dans le contrôle des denrées, dans la gestion des risques et dans la traçabilité des produits, alors que les problèmes sanitaires liés à l'alimentation sont en nette diminution, une angoisse est toujours présente de manière latente dans l'esprit des consommateurs. Une phrase revient constamment « on ne sait plus ce qu'on mange » (SCIENCE ET VIE, 1999).

L'angoisse du « savoir ce qu'on mange » est fondamentale, anthropologique, liée à la croyance universelle que le mangeur est transformé par le mangé, qu'il acquiert certaines de ses caractéristiques essentielles. Savoir ce que l'on mange, c'est savoir ce que l'on est, qui l'on est. Dire qu'on « ne sait plus ce qu'on mange », c'est manifester une inquiétude

fondamentale et générale, une sensation de dissolution de l'identité et d'insécurité radicale, une perte de confiance généralisée (SCIENCE ET VIE, 1999).

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

C. Des articles qui dénoncent

Des enquêtes et des articles sont régulièrement publiés dans la presse grand public dénonçant les menaces voire le scandale que représente la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires. Le plus souvent publiés dans les magazines d'associations de consommateurs, ces articles peuvent parfois dresser un tableau peu flatteur de la situation, tel un article publié dans le magazine « Que Choisir » en 1997 qui titre « Antibiotiques dans la viande : la menace » (MALEYSSON, 1997).

Les risques que représente la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes sont en général bien cernés par ces articles qui décrivent les trois principaux : risque toxique, risque allergique et risque d'apparition d'antibiorésistance. Néanmoins, la réalité de ces risques n'est que peu souvent mise en corrélation avec le danger réel qu'ils représentent et un lecteur non averti aura sans doute tendance à largement surestimer leur danger réel.

Probablement aussi dans le souci de se préserver de la suspicion de défendre tel ou tel secteur, ces articles grand public accusent pêle-mêle les éleveurs, qui chercheraient à augmenter la productivité au mépris de la Santé Publique, les vétérinaires pharmaciens, qui chercheraient à augmenter leurs ventes de médicaments en poussant les éleveurs à la consommation, les Industriels, qui chercheraient à réaliser d'énormes profits sur leurs spécialités antibiotiques et l'Etat, qui fermerait les yeux sur des « fraudes en roue libre » et n'appliquerait aucune sanction.

D. La « pression » sur l'Etat et les Professionnels de l'agroalimentaire

Le principal intérêt de ces articles peut être un rôle de pression sur à la fois la filière de l'élevage, la filière des médicaments vétérinaires et sur l'Etat afin d'aller dans le sens d'un progrès dans la transparence de l'utilisation des antibiotiques en productions animales, dans la qualité des denrées alimentaires et dans le taux de contamination par des résidus des denrées alimentaires et de l'environnement en général (WADMAN, 2001).

Les Pouvoirs Publics l'ont bien compris et aujourd'hui, la maîtrise des résidus occupe une place importante dans la Santé Publique Vétérinaire.

CONCLUSION

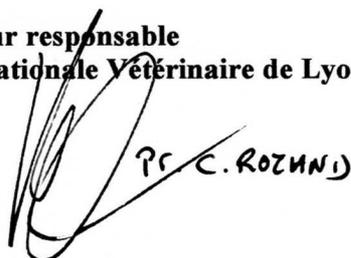
L'élevage intensif moderne des animaux de rente s'accompagne de l'emploi d'antibiotiques. Une législation très complète encadre leur utilisation, de la conception et production du médicament vétérinaire jusqu'à son utilisation chez l'animal de rente.

Les dangers liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires pour les consommateurs ou pour l'Industrie laitière sont aujourd'hui bien maîtrisés par l'Etat et les Industriels, notamment avec une réglementation arrivée aujourd'hui à maturité.

Les plans de surveillance et de contrôle montrent un niveau de contamination très acceptable des denrées. Les axes d'amélioration se portent aujourd'hui vers la filière de l'élevage avec une formation et une information toujours plus technique des éleveurs qui restent le maillon principal pour la qualité des denrées alimentaires d'origine animale.

Le vétérinaire a une place centrale dans la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques en santé animale. Il intervient notamment au stade de la conception, du développement, de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire antibiotique, mais aussi et surtout dans sa distribution, son administration ainsi que dans le contrôle des bonnes pratiques de son utilisation.

**Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

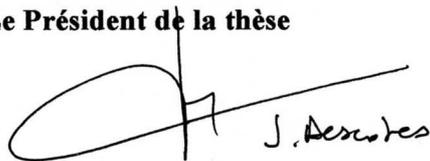

P. C. ROZMAN

**Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

LE DIRECTEUR

Stéphane MARTINOT

Le Président de la thèse


J. Desroses

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 24 NOV. 2008

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY**



Bibliographie

- 1 Aerts M.M.L., Hogenboom A.C., Brinkman U.A.T.**
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), p1-40
- 2 AFSSA**
Programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale. Rapport FARM 2003-2004 (French antimicrobial resistance monitoring in bacteria of animal origin)
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2006, 66p
- 3 AFSSA**
Usage vétérinaire des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2006, 214p
- 4 AFSSA-ANMV**
Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2002
Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2004
- 5 ANMV (a)**
Procédures d'autorisation de mise sur le marché nationale, européennes décentralisée et centralisée
<http://www.anmv.afssa.fr/procedures/proceduresAMM.asp>, 2008
- 6 ANMV (b)**
Département Inspections et Contrôle : Missions
<http://www.anmv.afssa.fr/Inspectionetcontroles/Présentation.asp>, 2008
- 7 ANMV (c)**
La pharmacovigilance vétérinaire
<http://www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/>, 2008
- 8 ANMV (d)**
Cycle de soumission des rapports périodiques de sécurité (PSUR)
<http://www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/>, 2008
- 9 ANMV (e)**
Sélection des LMR pour la décision suivante : Annexe I
<http://www.anmv.afssa.fr/>, 2008
- 10 ANMV (f)**
Sélection des LMR pour la décision suivante : Annexe II
<http://www.anmv.afssa.fr/>, 2008
- 11 ANMV (g)**
Sélection des LMR pour la décision suivante : Annexe III
<http://www.anmv.afssa.fr/>, 2008

- 12 **ANMV (h)**
Sélection des LMR pour la décision suivante : Annexe IV
<http://www.anmv.afssa.fr/>, 2008
- 13 **Association des Enseignants de Pharmacologie**
Cours de Pharmacologie
Ellipses Ed., Paris, 1987, 523p
- 14 **Ballet A.C.**
L'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires
Thèse de Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées Droit et Santé, Université de Bordeaux IV, 1999, 112p
- 15 **Bernard A.**
Nitrofurans residues in Belovo egg products : evaluation of the health risks for the consumer
Rapport d'expert, Université Catholique de Louvain (Belgique), 2003, 3p
- 16 **Black W.D.**
The use of antimicrobial drugs in agriculture
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 1984, 62, (8), p1044-1048
- 17 **Brouillet P. (a)**
Résidus de médicaments dans le lait et tests de détection
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 2002, 15, p171
- 18 **Brouillet P. (b)**
Les tests rapides de détection des antibiotiques dans le lait
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 2002, 15, p183-189
- 19 **Burgat-Sacaze V., Petit C.**
Antibiothérapie intramammaire : notions pratiques de pharmacocinétique
Rec. Méd. Vét., 1983, 159, (6), p561-573
- 20 **Burgat-Sacaze V.**
Risque d'accidents allergiques dus aux résidus
Rec. Méd. Vét., 1981, 157, (2), p187-190
- 21 **Carman R.J., Simon M.A., Petzold H.E., Wimmer R.F., Batra M.R., Fernandez A.H., Miller M.A., Bartholomew M.**
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), p168-180
- 22 **Cerniglia C.E., Kotarski S.**
Approaches in the safety evaluations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2005, 28, (1), p3-20

- 23 Chataigner B.**
Etude de la qualité sanitaire des viandes bovines et ovines à Dakar (Sénégal). Contamination par des résidus d'antibiotiques
Thèse de Doctorat vétérinaire, Toulouse, 2004, n°4019, 103p
- 24 Chauvin C., Madec F., Le Bouquin S., Sanders P.**
Analyse pharmaco-épidémiologique de l'utilisation des antibiotiques. Relation avec la résistance aux antibiotiques
Bull. Acad. Vét. de France, 2002, 155, p277-282
- 25 Chiesa O.A., Von Bredow J., Heller D., Nochetto C., Smith M., Moulton K., Thomas M.**
Use of tissue-fluid correlations to estimate gentamicin residues in kidney tissue of Holstein steers
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2006, 29, (2), p99-106
- 26 Code de la Santé Publique**
<http://www.legifrance.gouv.fr/>, 2008
- 27 Code Rural**
<http://www.legifrance.gouv.fr/>, 2008
- 28 Combs M.T., Ashraf-Khorassani M., Taylor L.T.**
HPLC/atmospheric pressure chemical ionization - mass spectroscopy of eight regulated sulfonamides
J. Pharm. Biomed. Anal., 1999, 19, (3-4), p301-308
- 29 Conseil d'Etat**
Décision n°285652 du 24 janvier 2007
<http://www.legifrance.gouv.fr/>, 2007, Inédit au recueil Lebon, 5^{ème} et 4^{ème} sous-sections réunies
- 30 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
- 31 Corpet D.E., Lumeau S.**
Effects of low levels of antimicrobials on drugs resistant populations of intestinal bacteria in gnotobiotic mice
Adv. Vet. Med., 1989, 42, p27-34
- 32 Creff-Froger C.**
Détection des résidus à activité antibiotique dans le muscle. Méthode des quatre boîtes
Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, 2002, Rapport DGAI - LMV/90/01, 11p
- 33 CVMP**
Guideline on injection site residues
<http://www.emea.europa.eu/>, 2004, EMEA/CVMP/542/03-FINAL, 11p

- 34 CVMP**
Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk
<http://www.emea.europa.eu/>, 2000, EMEA/CVMP/473/98-FINAL, 26p
- 35 CVMP**
Note for guidance : approach towards harmonisation of withdrawal periods
<http://www.emea.europa.eu/>, 1996, EMEA/CVMP/036/95-FINAL, 37p
- 36 CVMP-VICH**
Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance
<http://www.emea.europa.eu/>, 2004, CVMP/VICH/644/01-FINAL, 11p
- 37 CVMP-VICH**
Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food : general approach to establish a microbiological ADI
<http://www.emea.europa.eu/>, 2004, CVMP/VICH/467/03-FINAL-corr, 23p
- 38 Dayan A.D.**
Allergy to antimicrobial residues in food : assessment of the risk to man
Veterinary Microbiology, 1993, 35, (3-4), p213-226
- 39 Delepine B., Hurtaud-Pessel D., Sanders P.**
Les méthodes récentes d'analyse physico-chimique des résidus d'antibiotiques dans le lait
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 2002, 15, p191-196
- 40 Delomenie P., Guibe J., Lacaze D., Manfredi A.**
Rapport sur la distribution au détail du médicament vétérinaire
Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, Ministère de l'emploi et de la solidarité, 2002, Rapport 2002-Ri-tem n°018, 81p
- 41 Demoly P., Bousquet J., Godard P., Michel F.B.**
Actualité des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments anti-rétroviraux
Bull. Acad. Nationale Méd., 2000, 184, (4), p761-774
- 42 Dewdney J.M., Maes L., Raynaud J.P., Blanc F., Scheid J.P., Jackson T., Lens S., Verschueren C.**
Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential
Food and Chemical Toxicology, 1991, 29, (7), p477-483
- 43 Direction Générale de l'Alimentation (DGAl)**
Bilan des plans de surveillance et de contrôle mis en œuvre par la DGAl en 2006 dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments
Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, 2007, 54p

- 44 Direction Générale de l'Alimentation (DGAI)**
Bilan des plans de surveillance et de contrôle mis en œuvre par la DGAI en 2005 dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments
Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, 2006, 67p
- 45 Dziedzic E.**
Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques
Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 1988, n°99, 192p
- 46 Enriquez B.**
La pharmacovigilance vétérinaire : objectifs, missions, mise en oeuvre et résultats
Bull. Acad. Vét. France, 2008, 161, (1), p35-40
- 47 Enriquez B.J., Boulouis H.J.**
Pharmacocinétique des anti-infectieux
Rec. Méd. Vét., 1990, 166, (3), p205-223
- 48 Fabre J.M., Lepoutre D.**
Changement de méthode de détection des inhibiteurs : les conséquences pour les vétérinaires et les éleveurs
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 2002, 15, p179-180
- 49 Fabre J.M., Mircovich C., Geijp E., Moretain J.P., Beneteau E., Martineau G.P.**
Résidus d'antibiotiques dans la viande de porc et de volaille en France : situation actuelle et évaluation d'un nouveau test de détection
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 2004, 23, p21-25
- 50 Fabre J.M., Moretain J.P., Berthelot X.**
Evolution de la méthode interprofessionnelle de recherche des résidus d'antibiotiques dans le lait
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 2002, 15, p172-178
- 51 Fergusson J.P., Baxter G.A., Mac Evoy J.D.G., Stead S., Rawling E., Sharman M.**
Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical biosensor
The Analyst, 2002, 127, p951-956
- 52 Fiscus-Mougel F.**
Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande
Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon, 1993, n°53, 84p
- 53 Foucaud C., Cain A.H., Le Tarnec M.C., Rousseau M.**
La fabrication du fromage
<http://www.inra.fr/>, 2007
- 54 Galer D.M., Monro A.M.**
The safety assessment of drug residues at injection sites
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1996, 19, (4), p312-312

- 55 Giadinis N., Koptopoulos G.**
Selenium and vitamin E effect on antibody production of sheep vaccinated against enzootic abortion (*Chlamydia psittaci*)
Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases, 2000, 23, (2), p129-137
- 56 Giraudet C.**
Etude de la prophylaxie des accidents de fromagerie dus à une contamination du lait à la ferme par des germes de souillure
Thèse de Doctorat vétérinaire, Toulouse, 1978, n°93, 77p
- 57 Haughey S.A., Baxter C.A.**
Biosensor screening for veterinary drug residues in foodstuffs
Journal of AOAC International, 2006, 89, (3), p862-867
- 58 Heeschen W.H., Blüthgen A.**
Veterinary drugs and pharmacologically active compounds
Residues and contaminants in milk and milk products, 1990, IDF special issue 9101, p16-39
- 59 Huet A.C., Charlier C., Tittlemier S.A., Singh G., Benrejeb S., Delahaut P.**
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), p2822-2827
- 60 Jaussaud P.**
Cours de pharmacologie de première année de deuxième cycle
Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 2002
- 61 Jeon M., Kim J., Paeng K.J., Park S.W., Paeng I.R.**
Biotin-avidin mediated competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect residues of tetracyclines in milk
Microchemical Journal, 2008, 88, (1), p26-31
- 62 Jouy E., Meunier D., Martel J.L., Kobisch M., Coudert M., Sanders P.**
Méthodologie du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des animaux de rente (RESAPATH)
Bull. Acad. Vét. de France, 2002, 155, p259-266
- 63 Kennedy D.G., Mac Cracken R.J., Cannavan A., Hewitt S.A.**
Use of LC/MS in the analysis of residues of antibiotics in meat and milk
Journal of Chromatography A, 1998, 812, p77-98
- 64 Klein G.**
Food as a potential vector for antibiotic resistances. 1. Relevance of residues and selected foodborne pathogens
Berliner und Munchener Tierärztliche Wochenschrift, 1999, 112, (10-11), p365-369

- 65 Kritas S.K., Morrison R.B.**
Evaluation of probiotics as a substitute for antibiotics in a large pig nursery
The Veterinary Record, 2005, 156, (14), p447-448
- 66 Labie C.**
Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale
2nd Entretien de Bourgelat, ENVL, 21-23 octobre 1982, Edition du Point vétérinaire, (2), p149-160
- 67 Laurentie M., Creff-Froger C., Gaudin V.**
Surveillance des résidus d'antibiotiques. Apport des méthodes de spectrométrie de masse à l'identification des contaminants
Bull. Acad. Vét. de France, 2002, 155, p283-294
- 68 Laurentie M., Sanders P.**
Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 2002, 15, p197-201
- 69 Lebek G., Egger R.**
The effects of low levels of antibiotics on the selection of resistance in intestinal bacteria. In vitro observations
Adv. Vet. Med., 1989, 42, p21-26
- 70 Leitner A., Zöllner P., Lindner W.**
Determination of the metabolites of nitrofurantoin antibiotics in animal tissue by high-performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry
Journal of Chromatography A, 2001, 939, (1-2), p49-58
- 71 Lemoine R.**
Détection des antibiotiques : l'interprofession fait évoluer la méthode
Revue Laitière Française, 2001, 615, p28-30
- 72 Mac Cracken R.J., Kennedy D.G. (a)**
Determination of furazolidone in animal feeds using liquid chromatography with U.V. and thermospray mass spectrometric detection
Journal of Chromatography A, 1997, 771, p349-354
- 73 Mac Cracken R.J., Kennedy D.G. (b)**
The bioavailability of residues of the furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in porcine tissues and the effect of cooking upon residue concentrations
Food Additives and Contaminants, 1997, 14, p507-513
- 74 Maillard R.**
Antibiothérapie respiratoire
La Dépêche Vétérinaire, 2002, 80, p15-17
- 75 Maleysson F.**
Antibiotiques dans la viande. La menace
Que Choisir, 1997, 335, p36-40

- 76 Milhaud G., Person J.M.**
Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait
Rec. Méd. Vét., 1981, 157, (2), p179-185
- 77 Moulin G.**
Surveillance of antimicrobial consumption – Activities in France
2nd OIE International Conference on Antimicrobial Resistance, 2-4 october 2001, Paris, France
- 78 Mourot D., Loussouarn S.**
Sensibilité des ferments lactiques aux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire
Rec. Méd. Vét., 1981, 157, (2), p175-177
- 79 Myllyniemi A.L., Sipila H., Nuotio L., Niemi A., Honkanen-Buzalski T.**
An indirect conductimetric screening method for the detection of antibiotic residues in bovine kidneys
The Analyst, 2002, 127, (9), p1247-1251
- 80 Nouws J.F.M.**
Injections sites and withdrawal times
Ann. Rech. Vet., 1990, 2, p145-150
- 81 Nouws J.F.M.**
Techniques de dosage des résidus d'antibiotiques et méthodes de fixation des délais d'attente
Revue Méd. Vét., 1979, 130, (8-9), p1193-1206
- 82 Okolo M.I.**
Bacterial drug resistance in meat animals : a review
International Journal of Zoonoses, 1986, 13, (3), p143-152
- 83 Ormerod A.D., Main R.A., Reid T.M.**
Penicillin in milk – its importance in urticaria
Clin. Allerg., 1987, 17, (3), p229-234
- 84 Page S.W.**
Chloramphenicol. 1. Hazards of use and the current regulatory environment
Australian Veterinary Journal, 1991, 68, (1), p1-2
- 85 Perrin-Guyomard A., Cottin S., Corpet D.E., Boisseau J., Poul J.M.**
Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the human-flora-associated (HFA) mice model
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2001, 34, (2), p125-136
- 86 Perrin-Guyomard A., Poul J.M., Corpet D.E., Sanders P., Fernandez A.H., Bartholomew M.**
Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2005, 42, (2), p151-160

- 87 Pinault L.**
Prescription des médicaments et délivrance au détail des médicaments vétérinaires
Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 2003, 38, p495-500
- 88 Prandl O.**
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, p33-36
- 89 Reeves P.T.**
Residues of veterinary drugs at injection sites
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2007, 30, (1), p1-17
- 90 Reig M., Toldra F.**
Veterinary drug residues in meat : Concerns and rapid methods for detection
Meat Science, 2008, 78, (1-2), p60-67
- 91 Reyes-Herrera I., Schneider M.J., Cole K., Farnel M.B., Blore P.J., Donoghue D.J.**
Concentrations of antibiotic residues vary between different edible muscle tissues in poultry
Journal of Food Protection, 2005, 68, (10), p2217-2219
- 92 Richou-Bac L.**
Qualité du lait et résidus
Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, 1986, 2, p55-67
- 93 Rossat-Mignot G.**
Les limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires : réglementation et conséquences
Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 1995, n°45, 92p
- 94 Sachot E., Puyt J.D.**
Les différents calculs du temps d'attente
Le Point Vétérinaire, 2001, 32, (212), p48-51
- 95 Sanders P., Gicquel M., Humbert F., Perrin-Guyomard A., Salvat G.**
Plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et de la volaille 1999-2001
Bull. Acad. Vét. de France, 2002, 155, p267-276
- 96 Sanquer A., Wackowicz G., Havrileck B. (a)**
Qualitative assessment of human exposure to consumption of injection site residues
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2006, 29, (5), p345-353
- 97 Sanquer A., Wackowicz G., Havrileck B. (b)**
Critical review on the withdrawal period calculation for injection site residues
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2006, 29, (5), p355-364

- 98 Schwarz S., Kehrenberg C.**
Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production
International Journal of Antimicrobial Agents, 2001, 17, (6), p431-437
- 99 Science & Vie**
Alimentation : faut-il avoir peur de manger ?
Science & Vie Excelsior publications S.A., 1999, HS n°208, 160p
- 100 SIMV**
L'utilisation des médicaments antibiotiques en médecine vétérinaire
<http://www.simv.org/Publications/Dossier4/Index.htm>, 2006
- 101 SIMV**
Réunion du groupe de réflexion CAMMV : Résidus au site d'injection
<http://www.simv.org/>, 2007
- 102 Tancrede C., Azizi P., Raibaud P., Ducluzeau R.**
Conséquences de la destruction des barrières écologiques de la flore du tube digestif par les antibiotiques. Perturbations des relations entre l'hôte et les bactéries potentiellement pathogènes
Med. Mal. Infect., 1977, 7, p145-149
- 103 Tancrede C., Barakat R.**
Ecological impact of low doses of oxytetracycline on human intestinal microflora
Adv. Vet. Med., 1989, 42, p35-39
- 104 Tao S.H., Poumeyrol M.**
Méthodes de détection des antibiotiques dans les viandes par électrophorèse
Rec. Méd. Vét., 1985, 161, (5), p457-463
- 105 Teale C.J.**
Antimicrobial resistance and the food chain
Journal of Applied Microbiology, 2002, 92, p85S-89S
- 106 Van Den Bogaard A.E.**
Human health aspects of antibiotic use in food animals : a review
Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 2001, 126, (18), p590-595
- 107 Vandaele E.**
Vendre des médicaments oblige à la surveillance sanitaire
La Semaine Vétérinaire, 2005, 1202, p28-33
- 108 Vanderwaaij D.**
History of recognition and measurement of colonization resistance of the digestive tract as an introduction to selective gastrointestinal decontamination
Epidemiol. Infect., 1992, 109, (3), p315-326
- 109 Veyssier P.**
Effets secondaires des antibiotiques
Rev. Prat. Médecine Générale, 1988, 3, p15-19

- 110 Vollaard E.J., Clasener H.A.L.**
Colonization resistance
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1994, 38, (3), p409-414
- 111 Wadman M.**
Group urges survey of antibiotics in animals
Nature, 2001, 409, (6818), p273-273
- 112 Wal J.M.**
Evolution of the concept of residues in the products of animals raised with the use of antibiotics
Ann. Nutr. Aliment., 1979, 33, (3), p325-341
- 113 Whittam T.**
Pharmacokinetics and milk discard time of pirlymicin after intramammary infusion ; a population approach
Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1999, 22, p41-51
- 114 WHO**
Evaluation of certain veterinary drug residues in food
Sixty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2006, 80p
- 115 Zanditenas M.**
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, 1999, n°88, 124p

Annexes

Sélection des LMRs pour la décision suivante :

ANNEXE 1

167 principes actifs concernés

Principe Actif	Décision	Règlement	Marqueur	Espèce	Dentée	LMR	Commentaires
ABAMECTINE (BOVINS)	ANNEXE 1	508/1999	AVERMECTINE B 1A	BOVINS	GRAISSE	10 µg/kg	
					FOIE	20 µg/kg	
ABAMECTINE (OVINS)	ANNEXE 1	868/2002	AVERMECTINE B1A	OVINS	MUSCLE	20 µg/kg	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine.
					GRAISSE	50 µg/kg	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine.
					FOIE	25 µg/kg	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine.
					REIN	20 µg/kg	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine.
ACETATE DE CHLORMADINONE	ANNEXE 1	2584/2001	CHLORMADINONE	BOVINS	GRAISSE	4 µg/kg	Uniquement à usage zootechnique.
					FOIE	2 µg/kg	Uniquement à usage zootechnique.
					LAIT	2,5 µg/kg	Uniquement à usage zootechnique.
ACETYLISOVALERYLTYSOSINE -> TYLVALOSINE	ANNEXE 1	1353/2007	SOMME DE TYLVALOSINE ET DE 3-O-ACETYLTYSOSINE	PORCINS	MUSCLE	50 µg/kg	
					GRAISSE	50 µg/kg	(1) Pour les porcins, cette LMR concerne "peau et graisse dans les proportions naturelles"
					FOIE	50 µg/kg	
					REIN	50 µg/kg	
ACETYLISOVALERYLTYSOSINE -> TYLVALOSINE	ANNEXE 1	1353/2007	SOMME DE TYLVALOSINE ET DE 3-O-ACETYLTYSOSINE	VOLAILLES	GRAISSE	50 µg/kg	(2) Ne pas utiliser chez les animaux dont les oeufs sont destinés à la consommation humaine. (3) Pour les volailles, cette LMR concerne "peau et graisse dans des proportions naturelles".
					FOIE	50 µg/kg	(2) Ne pas utiliser chez les animaux dont les oeufs sont destinés à la consommation humaine.
ACIDE CLAVULANIQUE	ANNEXE 1	1553/2001	ACIDE CLAVULANIQUE	BOVINS	MUSCLE	100 µg/kg	
					GRAISSE	100 µg/kg	
					FOIE	200 µg/kg	
					REIN	400 µg/kg	
					LAIT	200 µg/kg	
				PORCINS	MUSCLE	100 µg/kg	
					GRAISSE + PEAU	100 µg/kg	
					FOIE	200 µg/kg	
					REIN	400 µg/kg	
ACIDE OXOLINIQUE	ANNEXE 1	1356/2005	ACIDE OXOLINIQUE	TOUTES ESPECES	MUSCLE	100 µg/kg	(1) Ne pas utiliser chez les animaux dont le lait ou les oeufs sont destinés à la consommation humaine; les LMR pour la graisse, le foie et les reins ne s'appliquent pas aux poissons. (2) Pour les poissons, cette LMR concerne "le muscle et la peau en proportions naturelles".
					GRAISSE	50 µg/kg	(1) Ne pas utiliser chez les animaux dont le lait ou les oeufs sont destinés à la consommation humaine; les LMR pour la graisse, le foie et les reins ne s'appliquent pas aux poissons. (3) Pour les porcins et les volailles, cette LMR concerne "la peau et la graisse en proportions naturelles".
					FOIE	150 µg/kg	(1) Ne pas utiliser chez les animaux dont le lait ou les oeufs sont destinés à la consommation humaine; les LMR pour la graisse, le

STOLTZ Rémi

LES RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES DENREES D'ORIGINE ANIMALE : EVALUATION ET MAITRISE DE CE DANGER

Thèse Vétérinaire : Lyon , 17 décembre 2008

RESUME :

Les médicaments vétérinaires antibiotiques font partie de l'arsenal thérapeutique indispensable dans l'élevage d'aujourd'hui car ils permettent de prévenir ou de traiter un grand nombre de maladies infectieuses. Cependant, ces antibiotiques peuvent se retrouver sous forme de résidus en quantité supérieure à la limite maximale de résidus autorisée dans les denrées alimentaires issues des animaux traités.

Les dangers liés à la présence de ces résidus sont d'ordre toxicologique, allergique, microbiologique mais aussi technologique pour l'Industrie agro-alimentaire.

Les autorités sanitaires protègent la Santé Publique grâce à une réglementation aujourd'hui arrivée à maturité qui encadre le médicament vétérinaire antibiotique de sa conception à son utilisation. Des plans de surveillance et de contrôle des résidus dans les denrées alimentaires sont réalisés chaque année par l'Etat. Tous les acteurs de la filière des productions animales ont par ailleurs des obligations permettant de garantir au consommateur des denrées alimentaires saines vis-à-vis des résidus.

MOTS CLES :

- Résidu
- Antibiotique
- Réglementation
- Lait
- Viande

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES
1er Assesseur :	Madame le Professeur Christine ROZAND
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Yves RICHARD

DATE DE SOUTENANCE : 17 décembre 2008

ADRESSE DE L'AUTEUR : Route de Corréo
05400 LA ROCHE DES ARNAUDS