

Organisation
Mondiale
de la Santé
Animale

World
Organisation
for Animal
Health

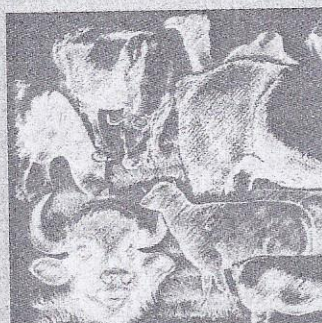
Organización
Mundial
de Sanidad
Animal



Plurithematic issue of the *Scientific and Technical Review*, 2014

Numéro plurithématique
de la *Revue scientifique et technique*, 2014

Número pluritemático
de la *Revista científica
y técnica*, 2014



Vol. 33 (3), 2014



Revue scientifique et technique



Organisation
Mondiale
de la Santé
Animale

World
Organisation
for Animal
Health

Organización
Mundial
de Sanidad
Animal

REVUE

SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

SCIENTIFIC AND TECHNICAL
REVIEW

REVISTA

CIENTÍFICA Y TÉCNICA

Plurithematic issue of the
Scientific and Technical Review, 2014

Numéro plurithématique de la
Revue scientifique et technique, 2014

Número pluritemático de la
Revista científica y técnica, 2014

VOL. 33 (3)

DECEMBER – DÉCEMBRE – DICIEMBRE
2014

12, rue de Prony – 75017 Paris – France
Tél. : 33 (0)1 44 15 18 88 – E-mail : oiie@oiie.int – Fax : 33 (0)1 42 67 09 87

Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique : risques de santé publique

S.E.P. Mensah ^{(1)*}, O.D. Koudandé ⁽¹⁾, P. Sanders ⁽²⁾, M. Laurentie ⁽²⁾,
G.A. Mensah ⁽¹⁾ & F.A. Abiola ⁽³⁾

(1) Institut national des recherches agricoles du Bénin, Centre de recherches agricoles d'Agonkanmey, Laboratoire des recherches zootechnique, vétérinaire et halieutique (INRAB/CRA-Agonkanmey/LRZVH), 01 BP 884 Recette principale, Cotonou, Bénin

(2) Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Laboratoire de Fougères, 10B rue Claude Bourgelat, 35133 Javené, France

(3) Université d'Abomey-Calavi, Faculté des sciences et techniques (FAST/UAC), 01 BP 2009, Cotonou, Bénin

* Auteur chargé de la correspondance : egidemensah@yahoo.fr

Résumé

Les auteurs font le point sur les travaux traitant des résidus de médicaments vétérinaires et en particulier des résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale. Cette synthèse est axée sur le contexte des résidus d'antibiotiques vétérinaires, les antibiotiques utilisés en élevage, la notion de résidus et les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale. Une substance d'antibiotique est homologuée dans l'espace de l'Union économique et monétaire ouest-africaine (UEMOA), contre 16 substances au Bénin et 56 substances dans les pays de l'Union européenne (UE). Contrairement au contexte européen, la présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale a rarement fait l'objet d'une préoccupation sérieuse dans les pays en développement. Le taux de prévalence des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale est inférieur à 1 % en Europe, alors qu'il atteint 94 % dans certains pays d'Afrique. La présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale peut être à l'origine d'allergies, de cancers, de modifications de la flore intestinale, de résistances bactériennes et d'inhibitions des phénomènes de fermentation en industrie laitière. Une harmonisation des réglementations en Afrique peut réduire la circulation d'antibiotiques prohibés et permettre la mise en place d'un plan de contrôle et de surveillance des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

Mots-clés

Afrique – Aliments d'origine animale – Antibiotiques – Résidus d'antibiotiques.

Introduction

L'intensification de la production animale au cours des dernières décennies a été favorisée par l'emploi des médicaments vétérinaires, en particulier les médicaments anti-infectieux en élevage moderne (1, 2). Ces médicaments sont utilisés soit en tant que traitement curatif appliqué de manière individuelle ou collective à des animaux atteints d'affections microbiennes, soit en tant que traitement préventif pour éviter l'apparition de certaines pathologies ou encore, dans certains cas extrêmes, pour pallier des insuffisances en matière d'hygiène dans l'élevage (3). L'utilisation des anti-infectieux en tant que médicaments est récente dans l'histoire contemporaine ; elle est considérée

comme l'un des progrès majeurs de la médecine, car elle a permis de réduire de manière spectaculaire la morbidité et la mortalité dues aux nombreuses maladies infectieuses d'étiologie bactérienne (4). Cependant, elle modifie l'écologie des bactéries et contribue à la sélection des bactéries résistantes (5).

Après leur administration aux animaux, ces traitements donnent lieu à la présence des résidus dans les tissus et aliments produits par ces animaux (6). La présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale liée au non-respect des conditions d'utilisation (posologie et temps d'attente) ou à des erreurs dans la conduite de l'élevage peut avoir de graves conséquences sur la santé des consommateurs (7, 8).

Dans le cadre de la réglementation sur la pharmacie vétérinaire, une démarche d'évaluation *a priori* du risque a été mise en place avec l'évaluation des principes actifs et la fixation de limites maximales de résidus (LMR). Puis lors de l'évaluation pour l'autorisation de mise sur le marché de chaque formulation de médicaments, un temps d'attente entre la dernière administration du produit et la commercialisation des denrées issues des animaux traités est défini pour la posologie autorisée. Enfin, lors de leur utilisation, des mesures de gestion (bonnes pratiques vétérinaires, identification des animaux, prescription vétérinaire et temps d'attente, registre d'élevage) sont préconisées pour réduire ce risque.

Avec la mondialisation, l'agriculture des pays en développement, pour percer le marché international, doit être compétitive à travers les produits offerts en qualité et en quantité. Ainsi, la création d'un cadre de normalisation et d'assurance qualité visant à renforcer l'environnement de production des entreprises et l'innocuité des aliments en matière de présence de produits dangereux pour la santé humaine et animale, est une nécessité (9) pour le développement d'un élevage durable. En effet, la durabilité des systèmes d'élevage des pays en développement doit répondre à la demande en produits d'origine animale sans compromettre à l'avenir les besoins nutritionnels des populations et la sauvegarde de l'environnement. Cependant, il convient d'analyser comment le potentiel des petites exploitations peut être modifié par la trajectoire de l'intensification selon le type de production animale et les circonstances des mutations économiques. Les modes d'alimentation et de gestion qui visent à accroître la productivité et à atténuer les impacts négatifs sur l'environnement doivent être considérés de façon réaliste et pratique. Ces évolutions s'effectuent dans un contexte changeant de la demande du marché, de la production et de l'efficacité des technologies qui valorisent des approches innovantes et des pratiques incluant des solutions aux plans institutionnel, politique et commercial, mises en œuvre le plus souvent dans un contexte de chaîne de valeur (10).

Actuellement, avec le développement de l'économie de marché, une libéralisation de la profession vétérinaire est observée. Cependant, aucun contrôle n'est exercé sur le circuit de distribution des produits pharmaceutiques vétérinaires et phytosanitaires dans la plupart des pays africains. Pire, jusqu'à ce jour aucune législation appropriée n'existe pour garantir la qualité des divers produits livrés sur le marché africain (11).

Outre les risques sanitaires pour les populations locales, la présence des résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale peut compromettre les échanges internationaux suite aux accords sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) instituant la globalisation

des marchés et ceux de l'Union économique et monétaire ouest-africaine (UEMOA) instituant le marché des États ouest-africains. Le respect des normes fixées par le Codex Alimentarius en matière de résidus de produits vétérinaires devrait être un gage de qualité pour permettre aux éleveurs africains d'accéder à d'autres marchés.

Le présent article de synthèse bibliographique passe en revue le contexte scientifique et réglementaire en matière de médicaments vétérinaires, les antibiotiques disponibles et utilisés en tant que médicaments vétérinaires en Afrique, les résidus de médicaments, la législation sur les résidus au niveau international et en Afrique, les facteurs de risque de présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale et les plans de contrôle des résidus.

Contexte

Toute une série de dangers biologiques et chimiques d'origine alimentaire, connus ou nouveaux, posent des risques d'ordre sanitaire (12). Dans l'Union européenne (UE), suite à une série de crises sanitaires, le dispositif de sécurité sanitaire a évolué dans le cadre du concept d'analyse des risques. Cette évolution a abouti à une démarche d'évaluation et de gestion des risques de l'étable à la table (13), conduisant à la création d'agences de sécurité sanitaire au niveau européen. Concernant les médicaments vétérinaires utilisés en production animale, les risques associés à la présence de résidus ont été pris en compte dès les années 80, notamment dans le cadre de l'harmonisation européenne des réglementations sur le médicament vétérinaire. L'UE a fait évoluer ces dix dernières années son cadre réglementaire afin de mieux veiller, évaluer, surveiller et contrôler les productions alimentaires dans le contexte de la « Food Law ». Plus récemment, l'usage des anti-infectieux en élevage et sa contribution dans le développement de l'antibiorésistance a fait l'objet de beaucoup d'attention avec la mise en place de programmes de surveillance communautaires et nationaux de la résistance chez les bactéries zoonotiques (14).

En Afrique, et particulièrement en Afrique de l'Ouest, seuls les agents microbiens pathogènes, les résidus de pesticides et les aflatoxines ont fait l'objet d'une démarche de protection de la sécurité sanitaire des aliments destinés à la consommation humaine. Ces dangers ont été les plus relatés comme menaçant la santé publique. En avril 2007, les huit pays de l'UEMOA (Bénin, Burkina-Faso, Côte d'Ivoire, Mali, Niger, Guinée-Bissau, Sénégal et Togo) ont adopté le règlement 07/2007/CM/UEMOA relatif à la sécurité sanitaire des végétaux, des animaux et des aliments dans l'espace UEMOA (15). Récemment, en 2010 et en 2011, deux sessions de formation ont eu lieu au Bénin pour familiariser les différents pays au cadre théorique de

l'analyse des risques sanitaires (16, 17). En ce qui concerne les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, l'UEMOA ne dispose pas encore d'un système fonctionnel de recherche des résidus médicamenteux dans les aliments d'origine animale. Toutefois, les experts chargés de valider les dossiers sont plutôt regardants sur les délais d'attente afin de réduire au maximum les résidus médicamenteux dans les aliments. Très peu d'études se sont penchées sur les résidus d'antimicrobiens affectant la sécurité sanitaire des aliments (9). Cependant, le non-respect des délais d'attente dans les pays en développement (7) a pour conséquence une exposition à des taux élevés de résidus d'antimicrobiens dans ces pays (18).

Antibiotiques utilisés en élevage

Antibiotiques facteurs de croissance

Les promoteurs de croissance sont des antibiotiques qui, administrés à faibles doses dans l'alimentation animale ont un effet préventif sur certaines infections bactériennes et modifient la composition du microbiote intestinal entraînant une meilleure assimilation des aliments par les animaux. Ces effets protecteurs entraînent un effet zootechnique sous forme d'une augmentation de la vitesse de croissance (3). Par souci de protection du consommateur, les instances européennes responsables de l'autorisation de mise sur le marché des additifs destinés à l'alimentation animale ont considéré que le bénéfice zootechnique ne justifiait pas cette utilisation. En effet, il existe un risque de sélection de bactéries résistantes pouvant avoir un effet désastreux sur la santé publique. Cependant aux États-Unis, un grand nombre d'antibiotiques reste autorisé à faible dose comme facteurs de croissance (3). Dans l'UE, seuls les antibiotiques ionophores (monensin, narasin, salinomycine et lasalocid A) sont encore autorisés comme coccidiostatiques et en tant qu'additifs alimentaires (19).

Antibiotiques vétérinaires

Les antibiotiques sont la principale classe de médicaments vétérinaires utilisés depuis les années 50 pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne chez les animaux producteurs de denrées alimentaires et les animaux de compagnie. Les substances utilisées appartiennent aux mêmes familles que celles utilisées en médecine humaine (4). Ces médicaments sont utilisés pour prévenir et traiter des maladies infectieuses pouvant entraîner une morbidité importante et être associées à la mortalité. Les affections les plus souvent traitées sont digestives et respiratoires (20). Pour plusieurs types d'élevages intégrés où les animaux (volaille, porc, veau et poisson) sont élevés en groupe dans des bâtiments, les conditions d'élevage amènent les vétérinaires à prescrire des traitements de groupe à des fins préventives et curatives. Pour d'autres types de production,

les traitements sont individuels et sont le plus souvent prescrits à des fins curatives.

Les trois modes d'intervention utilisés en médecine vétérinaire (4) sont les suivants : les traitements préventifs (prophylaxie) administrés à un moment de la vie de l'animal où l'apparition d'infections bactériennes est considérée comme très probable ; les traitements curatifs administrés aux animaux malades ; les traitements de contrôle (métaphylaxie) prescrits à des groupes d'animaux en contact avec les animaux malades (21).

Antibiotiques vétérinaires autorisés

Dans l'UE, la liste des antibiotiques pouvant être utilisés comme médicaments vétérinaires fait partie des substances répertoriées dans l'annexe 1 du règlement de la Commission (UE) 37/2010 (22). Les médicaments utilisables en médecine vétérinaire, contenant ces antibiotiques autorisés, sont ceux ayant satisfait au processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Autorité compétente à l'échelle nationale ou européenne. Ainsi, après l'évaluation des données scientifiques prouvant l'efficacité du produit et son innocuité pour la santé humaine et animale ainsi que pour l'environnement, l'Autorité compétente autorise son importation, sa distribution, et son utilisation (11).

Dans la plupart des pays africains, la disposition légale d'AMM est pratiquement identique. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché s'il n'a reçu au préalable une autorisation de l'Autorité en charge. Toutefois, la mise en œuvre présente d'énormes lacunes car l'évaluation technique d'une demande d'AMM se limite à une procédure uniquement administrative. En effet, ces pays ne disposent pas d'outils scientifiques de contrôle pour s'assurer de la validité des données fournies par le demandeur. De plus, ces procédures ne couvrent pas toutes les spécialités vétérinaires commercialisées dans ces pays (11). Dans l'espace de l'UEMOA, le système d'homologation des médicaments vétérinaires a été mis en place en 2006, mais son fonctionnement n'a débuté qu'en 2010.

Les principales classes d'antibiotiques et d'anti-infectieux autorisés dans l'UE, dans l'UEMOA et au Bénin sont résumées dans le Tableau I.

Antibiotiques vétérinaires prohibés

Les antibiotiques prohibés sont des substances pour lesquelles il n'est pas possible de déterminer la LMR. Ils font partie de l'annexe 2 du Règlement 37/2010 de la Commission européenne (22). Il faut également prendre en compte le fait que les substances antibiotiques qui ne sont pas listées dans l'annexe 1 de ce règlement ne sont pas utilisables chez les animaux producteurs de denrées alimentaires.

Tableau I
Principales classes et molécules d'antibiotiques et d'anti-infectieux autorisées dans l'Union européenne (22)

Classe	Molécules	Mode d'action antibactérien	Spectre d'activité
Sulfamides	Toutes les substances appartenant au groupe des sulfonamides*	Inhibition de la synthèse des folates par l'action des inhibiteurs compétitifs de la dihydropteroate synthétase	Cocci à Gram positif
Quinolones	Acide oxolinique, difloxacin, sarafloxacin, danofloxacin, enrofloxacin**, flumequin**, marbofloxacin	Inhibe la gyrase de l'ADN bactérien ou la topoisomérase IV, par conséquent l'inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN	Large spectre sur <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (fluoroquinolones, en combinaison avec d'autres antimycobactériens)
Bêta-lactamines	Amoxicilline*, ampicilline, benzylpénicilline*, céfalexine, céfadril, céfalonium, céfapirine, céfapéradone, cefquinone, ceftiofur, céfazoline, cloxacilline, céfoperazone, pénéthamate, dicloxacilline, nacilline, oxacilline	Les bêta-lactamines perturbent la synthèse de la couche des peptidoglycanes des parois cellulaires bactériennes en se liant aux protéines contribuant à cette synthèse	Cocci à Gram positif Bactéries à Gram positif et Gram négatif, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia</i>
Tétracyclines	Chlortétracycline*, doxycycline*, oxytétracycline**, tétracycline*	Se lient aux sous-unités ribosomales 30S en inhibant la liaison de l'aminocyl-ARNt au complexe ARNm-ribosome	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>
Aminoglycosides	Dihydrostreptomycine*, gentamicine, kanamycine, néomycine*, streptomycine, paromomycine, apramycine, spectinomycine	Se lient à la sous-unité 30S du ribosome bactérien (certains se lient à la sous-unité 50S) en inhibant la translocation de la peptidyl-ARNt du site A au site P et en causant une lecture erronée de l'ARNm	Bactéries à Gram positif et Gram négatif (comportant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Phénicolés	Thiamphénicol, florfenicol	Se lient aux sous-unités 50S du ribosome en empêchant la formation de liaison peptidique	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Samonella Typhi</i>
Macrolides	Erythromycine*, spiramycine*, tylosine*, tilmicosine, gamithromycine, tulathromycine, tylvalosine, tildipirosine	Se lient réversiblement aux sous-unités 50S du ribosome de la bactérie en inhibant la translocation du peptidyl-ARNt	Cocci à Gram positif, <i>Treponema pallidum</i> , pathogènes intracellulaires, <i>Mycoplasma</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>
Lincosamides	Lincomycine, pirlimycine	Se lient aux sous-unités 50S du ribosome en inhibant la transpeptidation/translocation	Cocci à Gram positif, anaérobies (clindamycine), <i>Plasmodium falciparum</i> (clindamycine)
Polypeptides	Bacitracine, colistine, tyrothricine	Ils réagissent fortement sur les phospholipides membranaires et perturbent le fonctionnement et la perméabilité de ces membranes	Bactéries à Gram positif et Gram négatif, <i>Bacillus polymyxa</i> , <i>Bacillus subtilis</i>
Orthosomycines	Avilamycine		Bactéries à Gram positif
Rifamycines	Rifamycine SV, rifaximine, rifampicine	Blocage de la synthèse des ARN-messagers	Coques à Gram positif et à Gram négatif, bacilles à Gram positif large spectre
Ionophores	Salinomycine, monensin		Bactéries à Gram positif, coccidiostatique
Novobiocine	Novobiocine	Ils inhibent la réplication de l'ADN	Coques à Gram positif et à Gram négatif, bacilles à Gram positif, <i>Haemophilus</i> , <i>Pasteurella</i>
Pleuromutilines	Tiamuline, valnemuline	Ils inhibent la synthèse protéique au niveau de l'unité 50S des ribosomes	Large spectre

* Molécule homologuée au Bénin

** Molécule homologuée dans l'Union économique et monétaire ouest-africaine et au Bénin

Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre actif contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Il est un agent thérapeutique efficace pour le traitement de nombreuses infections animales. Mais, les données épidémiologiques historiques ont montré que son utilisation chez l'homme pouvait être associée à des troubles hématologiques, notamment des anémies aplasiques. Lors de son évaluation, il n'a pas été possible de fixer une valeur seuil sur la base des données disponibles. Cette impossibilité de fixer la valeur seuil et les lacunes du dossier ont conduit à un classement en substance interdite d'usage chez les animaux producteurs de denrées alimentaires dans la Communauté européenne depuis 1994.

Les nitrofuranes sont interdits d'utilisation comme médicament vétérinaire et comme additifs dans l'UE depuis 1998.

La dapsonne utilisée contre la lèpre chez l'homme, n'est pas autorisée chez les animaux producteurs de denrées alimentaires en Europe par insuffisance de données dans le dossier toxicologique, ce qui n'a pas permis de déterminer la dose journalière admissible.

Utilisation des médicaments antibiotiques

Selon la réglementation de l'UE, les antibiotiques, médicaments vétérinaires, sont soumis à une prescription vétérinaire. La délivrance du médicament peut s'effectuer selon différentes modalités en fonction des États membres (4).

En Afrique subsaharienne, d'énormes lacunes existent dans l'organisation du marché des médicaments vétérinaires. Au nombre de ces lacunes on peut citer l'absence de législation spécifique adaptée au nouveau contexte de libéralisation de la pharmacie vétérinaire, l'absence d'application de la réglementation en vigueur, l'absence d'inspection, de procédures d'AMM et d'enregistrement des médicaments vétérinaires et l'existence de circuits parallèles au circuit officiel de vente de médicaments vétérinaires (11). Ces lacunes suscitent beaucoup d'interrogations quant à la détention, la commercialisation, la prescription et la qualité des médicaments vétérinaires en circulation.

Outre les médicaments vétérinaires importés de l'occident, des produits fabriqués par des laboratoires installés en Afrique et en Asie, en particulier ceux installés en Inde et au Nigeria sont retrouvés sur le marché africain. Le Nigeria approvisionne le Niger, le Cameroun et le Bénin (11). Cet environnement fait de ces pays, des pays à haut risque dans le domaine de la distribution des produits vétérinaires dangereux et prohibés. Au plan de l'efficacité, les traitements avec de tels produits n'offrent aucune garantie pour la guérison des maladies et des carences visées. Au plan de l'innocuité, la consommation de denrées

animales provenant d'animaux mal traités peut avoir des conséquences désastreuses chez l'homme et au sein des cheptels. On assiste ainsi à de réels problèmes de santé publique.

Analyse des usages

Une étude sur la qualité des médicaments a révélé que 48 % des médicaments en circulation au Bénin et au Togo sont de faux médicaments (23). Ces résultats sont confortés par les sondages réalisés au Bénin, au Togo, au Mali, en Mauritanie, au Cameroun et au Tchad où près de 61 % des médicaments vétérinaires contrôlés sont non conformes (24, 25, 26). Au Sénégal, l'utilisation anarchique des antibiotiques même interdits dans les exploitations avicoles de la zone des Niayes par un personnel non qualifié a été rapportée (27).

La conduite d'études dans les élevages bovins et avicoles permettra d'identifier et de collecter les antibiotiques en circulation. Le Bénin dispose d'une procédure d'AMM des médicaments vétérinaires depuis 2004 (28). Une liste des médicaments vétérinaires a été élaborée et actualisée jusqu'en 2011. Cette identification des antibiotiques permettra de vérifier s'ils sont conformes à ceux autorisés par l'UE ou par l'UEMOA. L'analyse microbiologique et physico-chimique des antibiotiques utilisés en élevage bovin renseignerait sur leur qualité et leur conformité par rapport aux recommandations de l'AMM et permettrait de déceler les contrefaçons. Il est aussi nécessaire de déterminer les modalités d'usage des antibiotiques en décrivant quantitativement la fréquence des utilisations en termes d'indications thérapeutiques, d'explorer la variabilité de ces modalités d'usages entre les exploitations et de rechercher les paramètres qui lui sont associés. En effet, ces usages peuvent être liés à la structure de l'exploitation ou de l'élevage, aux pratiques zootechniques et sanitaires ainsi qu'aux facteurs humains.

Résidus de médicaments

Notion de résidus

Les résidus sont définis comme étant tous 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 (29). Le règlement 470/2009 du Parlement européen et du Conseil définit les résidus 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.

Le concept de résidus de traitement dans les denrées alimentaires a évolué au cours de la seconde partie du xx^e siècle pour aboutir à la démarche de fixation d'une dose sans effet, de la dose journalière admissible et des LMR dans les denrées alimentaires (30). Cette évolution a suivi le progrès des connaissances en matière d'évaluation des risques toxicologiques, ainsi que ceux des sciences analytiques et du domaine de la pharmacocinétique (Fig. 1).

Pour la plupart des antibiotiques et des anti-infectieux, les résultats des études microbiologiques permettent de déterminer la plus faible dose sans effet. Pour quelques autres substances, le risque est de nature toxique (Tableau II).

Sur la base des études d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination réalisées chez l'animal de laboratoire et l'animal de destination, la cinétique des résidus totaux, de la fraction extractible par rapport à la fraction liée, la nature des métabolites et leurs principaux effets sont étudiés. Ces données conduisent à définir le résidu marqueur (substance parentale, métabolite ou combinaison de substances) dont la déplétion tissulaire est corrélée à celle des résidus totaux. Les LMR dans les différentes denrées (muscle, foie, rein, graisse, lait et œuf) sont déterminées pour minimiser le risque d'exposition du consommateur en tenant compte des consommations alimentaires. En outre, l'établissement des LMR peut aussi prendre en compte des considérations liées à la technologie alimentaire ou les bonnes pratiques d'élevage et d'utilisation des médicaments vétérinaires.

Méthodes de contrôle des résidus

Dans l'UE, l'autocontrôle et le contrôle des résidus sont basés sur le recours à des méthodes analytiques, mises en œuvre de manière standardisée. Une bonne part de ces analyses se réalise au laboratoire. Le cadre réglementaire en vigueur au sein de l'UE est basé sur la directive 96/23/CE qui structure le réseau des laboratoires officiels en fixant les exigences en termes de qualité et de performances analytiques (décision 2002/657) (32). Ce cadre a contribué à l'harmonisation des contrôles.

Par contre, dans les pays de l'UEMOA, le recueil des références des méthodes harmonisées d'analyse des produits alimentaires n'a pas pris en compte les méthodes d'analyse des résidus de médicaments vétérinaires. Les méthodes d'analyse utilisées sont différentes d'un pays à un autre et même d'un laboratoire à un autre, du fait de l'inexistence de méthodes homologuées par l'UEMOA. Avec la mondialisation des échanges, les méthodes d'analyse doivent être standardisées et appliquées par les différents laboratoires avec des niveaux de performance équivalents.

La stratégie de contrôle des résidus est en général basée sur une approche en deux étapes : l'étape de la détection des résidus avec des méthodes sensibles (faible taux de résultats « faux négatifs ») ; et l'étape de confirmation nécessitant une quantification par rapport à la LMR et une identification avec un faible taux de résultats « faux positifs ».

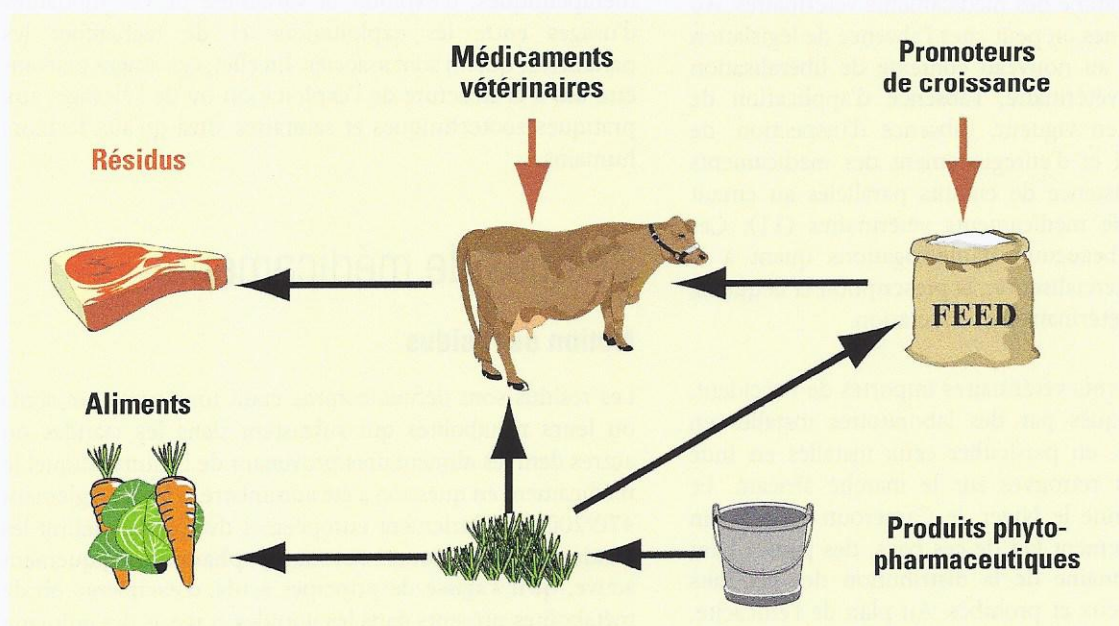


Fig. 1
Processus de formation de résidus dans les aliments (31)

Tableau II
Principales classes d'antibiotiques et les risques potentiels (22)

Classe	Risques pour la santé
Sulfamides	Allergie (avec des éruptions cutanées), syndrome de Sweet, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS*), leucopénie
Quinolones	Réactions immédiates d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique), exanthème, syndrome de Sweet
Bêta-lactamines	Réactions immédiates: urticaire, œdème de Quincke, rhinite, bronchospasme et choc anaphylactique, anémie hémolytique, neutropénie, éosinophilie. Éruptions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Tétracyclines	Syndrome d'hypersensibilité du médicament, lupus érythémateux d'origine médicamenteuse comme l'éruption, l'anaphylaxie, syndrome DRESS, syndrome de Sweet
Aminoglycosides	Dermatite de contact allergique
Phéniols	Rare suppression de la moelle osseuse: anémie aplasique
Macrolides	Rares
Lincosamides	Blocage neuromusculaire avec paralysie post-anesthésique, dépression cardiaque après injection par voie intraveineuse trop rapide, des allergies et une dégénérescence hépatique modérée

*DRESS : drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

Méthodes de détection

Les méthodes les plus utilisées pour la détection des résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale sont les méthodes officielles, qui varient le plus souvent en fonction de la matrice. Pour la détection des résidus d'antibiotiques dans le lait et le muscle, les méthodes microbiologiques et immunologiques sont utilisées. Deux types de tests microbiologiques sont utilisés, l'un basé sur les tubes à essai (Delvotest/DSM, Charm I/Charm II, Eclipse/Zeus-Inmunotec) et l'autre sur les combinaisons de boîtes de Petri (33). Les techniques immunologiques (épreuve immuno-enzymatique [ELISA], dosages radio-immunologiques [RIA]) et de liaison à des récepteurs sont également utilisées avec différents dispositifs de mesure (34, 35).

Méthodes de confirmation

Les échantillons détectés positifs sont analysés au moyen de méthodes de confirmation recourant à différentes techniques d'analyse physico-chimique comme la chromatographie liquide associée à une détection UV, par fluorimétrie ou couplée à des spectromètres de masse. Les méthodes sont conçues pour atteindre un certain nombre de critères de performance qui sont vérifiés lors des études de validation requises avant leur utilisation pour le contrôle réglementaire, en vertu des décisions 2002/657/EC (32, 36).

Plusieurs méthodes physicochimiques de confirmation ont été développées (37, 38, 39, 40, 41).

Facteurs de risque de présence de résidus d'antibiotiques associés aux pratiques

L'accès à un arsenal thérapeutique proposé par l'industrie pharmaceutique, l'usage croissant de produits antiparasitaires et des antibiotiques pour prévenir et traiter les maladies accroissent la probabilité d'une présence de résidus de ces substances dans les produits d'origine animale (42). Les facteurs favorisant la présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale sont, entre autres, le non-respect des délais d'attente après l'administration des antibiotiques, la non-consultation des vétérinaires avant l'utilisation d'antibiotiques, l'absence de formation préalable en production animale et le type d'élevage, intensif ou extensif, pratiqué par l'exploitation (9).

Le délai d'attente correspond à la durée consécutive à la dernière administration du traitement pendant laquelle les denrées produites par l'animal ayant reçu le traitement ne peuvent pas être commercialisées. Sa détermination se base sur des études expérimentales menées sur des animaux de destination représentatifs des conditions d'utilisation, mais en bonne santé. La fixation du temps d'attente tient compte de la variabilité pharmacocinétique entre individus dans les différents processus d'absorption, distribution, métabolisation et excrétion des résidus (principe actif et métabolites). Ces processus sont fonction à la fois du statut physiologique de l'animal et des caractéristiques génétiques influençant le métabolisme ou l'excrétion. Ces études sont pour la plupart menées pour des races représentatives des grandes productions des pays développés et ne tiennent pas

compte des particularités des espèces animales africaines qui peuvent différer au niveau de leur patrimoine génétique (par exemple : différence dans les vitesses d'acétylation) mais également en matière de régulation de leur physiologie, adaptée aux conditions climatiques locales (consommation en eau, volume de distribution et clairance rénale). Ces différences influent sur la cinétique des résidus et pourraient nécessiter d'adapter les temps d'attente requis lorsque les médicaments sont administrés à des races locales. À ce stade de développement des médicaments vétérinaires, ces variations ne sont pas prises en compte.

Plans de contrôle des résidus d'antibiotiques dans la viande, les abats et les œufs

En Europe, les taux de prévalence de la contamination des aliments d'origine animale par les résidus de médicaments sont inférieurs à 1 % (43). En Afrique, les études actualisées relatives à la présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale sont très limitées. Par exemple, une étude sur les résidus d'antibiotiques dans la viande et les abats de poulets à Dakar au Sénégal a montré la présence de résidus de substances interdites comme le nitrofurane et le chloramphénicol dans les différentes matrices (44). Au Ghana, les taux de prévalence des résidus d'antibiotiques sont de 30,8 % pour la viande bovine, de 29,3 % pour la viande de chevreau, de 28,6 % pour la viande de porc, de 24 % pour la viande de mouton et de 6,8 % pour les œufs (9). Au Nigeria, les taux de prévalence des résidus d'antibiotiques sont de 0,1 % à 1 % pour les œufs (7, 45), de 23,6 % pour les poules pondeuses, de 4,8 % pour les poulets de race locale et de 21,8 % pour les déjections de poulets (45). Des taux plus élevés, de 33,1 % ont été signalés au Nigeria, pour les poulets de chair (45), de 52 % dans les gésiers et de 81 % dans les foies de poulets au Sénégal (44) ainsi qu'au Kenya (46) et en Tanzanie (47).

Plans de contrôle des résidus d'antibiotiques dans le lait

Dans l'UE, les fréquences de contrôle des résidus d'antibiotiques par les transformateurs sont très élevées et les contrôles sont systématiques au niveau des citernes de camions de collecte pour déceler la présence d'inhibiteurs (48).

L'absence d'inhibiteur est un critère de qualité qui conditionne le prix du lait payé à l'éleveur. C'est certainement pour cette raison que le taux de non-conformité en matière de résidus dans le lait est très faible dans l'UE.

Très peu d'études ont été consacrées à l'évaluation des résidus d'antibiotiques dans le lait cru dans les pays d'Afrique, à l'exception de ceux de l'Afrique du Nord, du fait que le lait n'est pas une denrée de base dans ces pays (9).

Au Maroc, la présence de substances inhibitrices a été détectée dans le lait cru, le lait pasteurisé, le yaourt et le lait caillé appelé « Raïbi » dans les régions de Rabat et Kénitra (49). Les auteurs de cette étude avancent que 42,87 % de lait cru, 6,65 % de lait pasteurisé et 3,33 % de « Raïbi » pourraient être contaminés par des résidus d'antibiotiques.

En Algérie, 89,09 % des laits provenant des élevages de Blida, d'Alger, de Tipaza et de Médéa ont donné des résultats positifs lors du contrôle de résidus de tétracyclines et 65,46 % lors du contrôle de résidus de bêta-lactamines (50). Par ailleurs, environ 29 % des échantillons de lait produit dans l'Ouest algérien contiennent des résidus d'agents antibactériens (51). Dans l'Algérois, 9,87 % des échantillons de lait cru étaient contaminés par des résidus de pénicillines et/ou tétracyclines pour 97,33 % des échantillons positifs et de macrolides et/ou d'aminosides pour 2,67 % des prélèvements testés positifs (52).

Au Mali, un taux de prévalence des résidus d'antibiotiques a été révélé dans le lait cru de vache compris entre 6 % et 16 % d'échantillons positifs (53), contre 24,7 % en Côte d'Ivoire (54).

Conclusion

La présente synthèse a permis de mettre en exergue les différentes lacunes existant en Afrique en ce qui concerne les résidus d'antibiotiques. Elle a également révélé la présence de résidus de divers antibiotiques dans les différentes matrices d'origine animale à de fortes prévalences. Ces constats reflètent une mauvaise utilisation des antibiotiques en élevage. Cette mauvaise utilisation a pour conséquence un risque accru de sélections bactériennes résistantes aux antibiotiques pouvant occasionner des infections graves chez l'homme.

Les résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale est préoccupante en raison des risques toxicologiques pour le consommateur et du risque de non-conformité aux exigences réglementaires lors d'échanges commerciaux. Pour répondre à ces préoccupations, la mise en place d'un cadre législatif national, sous-régional et régional en Afrique est obligatoire et doit continuer à progresser. Le contrôle et la surveillance des antibiotiques et de leurs résidus dans les aliments d'origine animale sont particulièrement importants pour garantir l'innocuité des denrées d'origine animale et protéger le consommateur. Toutefois, pour mettre en place ces contrôles il convient préalablement de procéder à la réactualisation des textes législatifs et d'élaborer une réglementation à l'image de celle de l'UE. L'absence de programmes de surveillance conduit au manque de données scientifiques nécessaires pour informer les décideurs politiques, communiquer avec

les vétérinaires et les éleveurs et soutenir les politiques de développement durable. Des programmes d'études doivent être élaborés pour documenter tous ces aspects afin de développer des dispositifs réglementaires, des formations professionnelles destinées à atteindre des objectifs de

sécurité alimentaire, de sécurité sanitaire des aliments et de développement durable des productions agro-alimentaires des pays en développement, tant en Afrique que dans d'autres régions du monde.

Residuos de antibióticos y alimentos de origen animal en África: riesgos de salud pública

S.E.P. Mensah, O.D. Koudandé, P. Sanders, M. Laurentie, G.A. Mensah & F.A. Abiola

Resumen

Los autores repasan los estudios dedicados a los residuos de medicamentos veterinarios, y en particular a los residuos de antibióticos en los alimentos de origen animal. Esta síntesis se centra en temas vinculados a los residuos de antibióticos veterinarios, los antibióticos utilizados en ganadería, la noción de residuo y los residuos de antibióticos en los productos alimentarios de origen animal. En el espacio de la Unión Económica y Monetaria de África Occidental (UEMOA) solo hay una sustancia antibiótica homologada, por 16 en Benin y 56 en los países de la Unión Europea (UE). En los países en desarrollo, contrariamente a lo ocurrido en el contexto europeo, la presencia de residuos de antibióticos en los alimentos de origen animal rara vez ha suscitado especial preocupación. La tasa de prevalencia de residuos medicamentosos veterinarios en los alimentos de origen animal es inferior al 1 % en Europa, cuando en ciertos países africanos puede llegar al 94 %. La presencia de residuos de antibióticos en dichos alimentos puede dar lugar a alergias, cánceres, modificaciones de la flora intestinal, resistencias bacterianas e inhibición de los fenómenos de fermentación en la industria láctea. Tal vez una armonización de las reglamentaciones vigentes en África pueda reducir la circulación de antibióticos prohibidos y permita instituir un plan de control y vigilancia de los residuos medicamentosos veterinarios en los alimentos de origen animal.

Palabras clave

África – Alimentos de origen animal – Antibióticos – Residuos de antibióticos.

Références

- Moretain J.P. (2005). – Les résidus d'antibiotiques dans les aliments. Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants, Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), Fougères, France, 18 pp.
- Tatsadjieu Ngoume L., Tanedjieu K.S. & Mbofung C.M.F. (2009). – Impact de l'utilisation des antibiotiques sur la sensibilité des bactéries pathogènes de poules dans la ville de Ngaoundéré. *Cameroun J. experim. Biol.*, **5** (2), 52–61.
- Sanders P. (2005). – L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. *Bull. Acad. vét. Fr.*, **158** (2), 137–142.
- Sanders P., Bousquet-Melou A., Chauvin C. & Toutain P.L. (2011). – Utilisation des antibiotiques en élevages et enjeux de santé publique. *INRA Prod. anim.*, **24** (2), 199–204.
- Baquero F. & Garau J. (2010). – Prudent use of antimicrobial agents: revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm. infect. Microbiol. clín.*, **28**, 487–488.
- Wassenaar T.M. (2005). – The use of antimicrobial agents in veterinary medicine and implications for human health. *Crit. Rev. Microbiol.*, **31**, 155–169.
- Fagbamila I., Kabir J., Abdu P., Omeiza G., Ankeli P., Ngulukun S., Muhammad M. & Umoh J. (2010). – Antimicrobial screening of commercial eggs and determination of tetracycline residue using two microbiological methods. *Int. J. Poult. Sci.*, **9** (10), 959–962.
- Hsieh M.K., Shyu C.L., Liao J.W., Franje C.A., Huang Y.J., Chang S.K., Shih P.Y. & Chou C.C. (2011). – Correlation analysis of heat stability of veterinary antibiotics by structural degradation, changes in antimicrobial activity and genotoxicity. *Vet. Med.*, **56** (6), 274–285.
- Donkor E.S., Newman M.J., Tay S.C.K., Dayie N.T.K.D., Bannerman E. & Olu-Taiwo M. (2011). – Investigation into the risk of exposure to antibiotic residues contaminating meat and egg in Ghana. *Food Control*, **22**, 869–873.
- Tarawali S., Herrero M., Descheemaeker K., Grings E. & Blümmel M. (2011). – Pathways for sustainable development of mixed crop livestock systems: taking a livestock and pro-poor approach. *Livest. Sci.*, **139**, 11–21.
- Messomo Ndjana F. (2006). – Étude de la distribution et de la qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun. Thèse de doctorat de l'École inter-États des sciences et médecine vétérinaires de Dakar (EISMV), Sénégal, 114 pp.
- Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) (2007). – Analyse des risques relatifs à la sécurité sanitaire des aliments. Guide à l'usage des autorités nationales responsables de la sécurité sanitaire des aliments. Série Études FAO alimentation et nutrition, n° 87, FAO, Rome, 145 pp. Disponible en ligne : <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/010/a0822f/a0822f.pdf>.
- Lefeuvre C. (2003). – La gestion des risques sanitaires induits par le médicament vétérinaire : place de la traçabilité. Mémoire de l'École nationale de santé publique, France, 53 pp.
- Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) (2012). – The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA J.*, **10** (3), 233 pp.
- Union économique et monétaire ouest-africaine (UEMOA) (2007). – Règlement n° 007/2007/CM/UEMOA relatif à la sécurité sanitaire des végétaux, des animaux et des aliments dans l'UEMOA. Disponible en ligne : www.uemoa.int/Documents/Actes/Reglement_07_relatif_a_la_securite_sanitaire.pdf.
- Mensah G.A. & Houssou P.A. (2010). – Atelier technique sur l'analyse des risques sanitaires des aliments. In Rapport final de l'atelier. Cotonou-Bénin, 24 pp.
- Mensah G.A. (2011). – Atelier technique sur l'analyse des risques sanitaires des aliments. In Rapport final de l'atelier. Cotonou-Bénin, 14 pp. Disponible en ligne : www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/pdf/Rapport_atelier_FAO_OMS_INRAB_Cotonou_dec_2011.pdf.
- Aning K.G., Donkor E.S., Omore A., Nurah G.K., Osafo E.L.K. & Staal S. (2007). – Risk of exposure to marketed milk with antimicrobial drug residues in Ghana. *Open Food Sci. J.*, **1**, 1–5.
- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) (2006). – Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport du Groupe de travail de l'AFSSA sur l'antibiorésistance. AFSSA, Maison-Alfort, 214 pp.
- Cazeau G., Chazel M., Jarrige N., Sala C., Calavas D. & Gay E. (2010). – Utilisation des antibiotiques par les éleveurs en filière bovine en France. In 17^e Journées Rencontres Recherche Ruminants, 71–74. Disponible en ligne : www.journees3r.fr/spip.php?article2978.
- Labro M.T. (2012). – Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. *Expert Rev. anti-infect. Ther.*, **10** (3), 319–340.
- Commission européenne (CE) (2010). – Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. *J. off. Union eur.*, **L 15**, 1–72.
- Teko-Agbo A., Biaou F.C., Akoda K., Faure P. & Abiola F.A. (2003). – Contrefaçons et malfaçons de trypanocides à base de diminazène et d'anthelminthiques contenant de l'albendazole au Bénin et au Togo. *Rev. afr. Santé Prod. Anim.*, **1** (1), 39–47.

24. Abiola F.A. (2001). – Qualité des anthelminthiques et des trypanocides au Cameroun (étude préliminaire par sondage limité). In Rapport d'expertise, École inter-États des sciences et médecine vétérinaires (EISMV), Dakar, Sénégal, 12 pp.
25. Abiola F.A. (2002). – Qualité des anthelminthiques et des trypanocides en Mauritanie (étude préliminaire par sondage limité). In Rapport d'expertise, École inter-États des sciences et médecine vétérinaires (EISMV), Dakar, Sénégal, 13 pp.
26. Abiola F.A. (2005). – Qualité des médicaments vétérinaires prélevés au Tchad. In Rapport d'expertise, École inter-États des sciences et médecine vétérinaires (EISMV), Dakar, Sénégal, 13 pp.
27. Biagui C. (2002). – Utilisation des médicaments vétérinaires en élevage avicole dans la région de Dakar ; qualité de la viande à travers la recherche de résidus de substances à activité antimicrobienne (antibiotiques). Thèse de doctorat en médecine vétérinaire, École inter-États des sciences et médecine vétérinaires (EISMV), Dakar, Sénégal, 153 pp.
28. Anonrin S. (2004). – Enregistrement des médicaments vétérinaires : une commission technique installée. *Le Matinal*, du lundi 18 octobre 2004. Page web : http://nt7.h2com/Imo_article.cfm?article_num=18253 (consultée le 18 octobre 2004).
29. Commission européenne (1981). – Directive 81/852/CEE. Rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires. *J. off. Communautés eur.*, L 317, 0016–0028.
30. Commission du Codex Alimentarius (CAC) (2011). – Liste des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. CAC, Rome, 36 pp.
31. André F. (2003). – Interpretation of EC testing requirements as described in Directive 96/23. Communication. Pretoria, 93 diapositives.
32. Commission européenne (2002). – Décision de la Commission du 12 août 2002 (2002/657/CE) portant modalités d'application de la directive 96/23/CE du Conseil en ce qui concerne les performances des méthodes d'analyse et l'interprétation des résultats. *J. off. Communautés eur.*, L 221, 8–36.
33. Pikkemaat M.G., Rapallini M.L.B.A., Oostra-Van Dijk S. & Elferink J.W.A. (2009). – Comparison of three microbial screening methods for antibiotics using routine monitoring samples. *Analyt. chim. acta*, 637, 298–304.
34. Ferguson J.P., Baxter G.A., McEvoy J.D.G., Stead S., Rawlings E. & Sharman M. (2002). – Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical biosensor. *Analyst*, 127, 951–956.
35. Gaudin V., Cadieu N. & Sanders P. (2005). – Results of a European proficiency test for the detection of streptomycin/dihydrostreptomycin, gentamicin and neomycin in milk by ELISA and biosensor methods. *Analyt. chim. acta*, 529, 273–283.
36. Stolker A.A.M. & Brinkman U.A.T. (2005). – Analytical strategies for residue analysis of veterinary drugs and growth-promoting agents in food-producing animals – A review. *J. Chromatogr. A*, 1067 (1–2), 15–53.
37. Msagati T.A.M. & Nindi M.M. (2007). – Determination of β -lactam residues in foodstuffs of animal origin using supported liquid membrane extraction and liquid chromatography mass spectrometry. *Food Chem.*, 100, 836–844.
38. McGlinchey T.A., Rafter P.A., Regan F. & McMahon G.P. (2008). – A review of analytical methods for the determination of aminoglycoside and macrolide residues in food matrices. *Analyt. chim. acta*, 624, 1–15.
39. Cristofani E., Antonini C., Tovo G., Fioroni L., Piersanti A. & Galarini R. (2009). – A confirmatory method for the determination of tetracyclines in muscle using high-performance liquid chromatography with diode-array detection. *Analyt. chim. acta*, 637, 1–2.
40. Mamani M.C.V., Reyes F.G.R. & Rath S. (2009). – Multiresidue determination of tetracyclines, sulphonamides and chloramphenicol in bovine milk using HPLC-DAD. *Food Chem.*, 117, 545–552.
41. Spisso B.F., de Araujo Jr M.A.G., Monteiro M.A., Lima A.M.B., Pereira M.U. & Luiz R.A. (2009). – A liquid chromatography tandem mass spectrometry confirmatory assay for the simultaneous determination of several tetracyclines in milk considering keto-enol tautomerism and epimerization phenomena. *Analyt. chim. acta*, 656, 72–84.
42. Form G. (2003). – Les résidus inhibiteurs dans le lait. Évolution des méthodes de détection. Facteurs de risque en région Rhône-Alpes. Thèse de doctorat en médecine vétérinaire, Université Claude Bernard-Lyon 1, 102 pp.
43. Commission européenne (CE) (2005). – Report on the results of residue monitoring in food of animal origin in the Member States. CE, Bruxelles.
44. Abiola F.A., Diop M.M., Teko-Agbo A., Delepine B., Biaoou F.C., Roudaut B., Gaudin V. & Sanders P. (2005). – Résidus d'antibactériens dans le foie et le gésier de poulets de chair dans les régions de Dakar et de Thiès (Sénégal). *Rev. Méd. vét.*, 156 (5), 264–268.
45. Kabir J., Umoh V.J., Audu-Okoh E., Umoh J.U. & Kwaga J.K.P. (2004). – Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State, Nigeria. *Food Control*, 15, 99–105.
46. Kang'ethe E.K., Aboge G.O., Arimi S.M., Kanja L.W., Omoro A.O. & McDermott J.J. (2005). – Investigation of risk of consuming marketed milk with antimicrobial residues in Kenya. *Food Control*, 16, 349–355.

47. Kurwijila L.R., Omoro A., Staal S. & Mdoe N.S.Y. (2006). – Investigation of the risk of exposure to antimicrobial residues present in marketed milk in Tanzania. *J. Food Protec.*, **69** (10), 2487–2492.
48. Commission européenne (CE) (2010). – Staff working document on the implementation of national Residue Monitoring Plans in the Members States. Council Directive 96/23/EC., 216 pp.
49. Zinedine A., Faid M. & Benlemlih M. (2007). – Détection des résidus d'antibiotiques dans le lait et les produits laitiers par méthode microbiologique. *Rev. Microbiol. indust. sanit. environ.*, **1**, 1–9.
50. Tarzaali D., Dechicha A., Gharbi S., Bouaissa M.K., Yamnaine N. & Guetarni D. (2008). – Recherche des résidus des tétracyclines et des bêta-lactamines dans le lait cru par le MRL Test (ROSA TEST) à Blida, Algérie. In 6^e Journées scientifiques vétérinaires sur le médicament vétérinaire : nouvelles approches thérapeutiques et impact sur la santé publique, École nationale supérieure vétérinaire d'Alger, Algérie, 23–24.
51. Aggad H., Mahouz F., Ahmed Ammar Y. & Kihal M. (2009). – Évaluation de la qualité hygiénique du lait dans l'Ouest algérien. *Rev. Méd. vét.*, **160** (12), 590–595.
52. Ben-Mahdi M.H. & Ouslimani S. (2009). – Mise en évidence de résidus d'antibiotiques dans le lait de vache produit dans l'Algérois. *Eur. J. sci. Res.*, **36** (3), 357–362.
53. Bonfoh B., Dem S., Keita O., Delorenzi S., Traore H., Simbe C.E., Alfaroukh I.O., Farah Z., Nicolet J. & Zinsstag J. (2003). – Assessment of antibiotic residues by microbial inhibitor tests in fresh cow milk sold in Bamako (Mali). *Milchwissenschaft*, **58**, (5–6), 304–307.
54. Kouame-Sina S.M., Bassa A., Dadie A., Makita K., Grace D., Dje M. & Bonfoh B. (2010). – Analyse des risques microbiens du lait cru local à Abidjan (Côte-d'Ivoire). *Rev. afr. Santé Prod. Anim.*, **8**, 36–42.