



Qualité des antibiotiques vétérinaires utilisés en Afrique de l'Ouest et méthodes de détection de leurs résidus dans les denrées alimentaires

Sèmanou Robert Dognon^{1,2*}, Caroline Douny², Chakirath Folakè Arikè Salifou¹, Gbènanon Serge Ahounou¹, Jacques Dougnon³, Philippe Sessou⁴, Alassane Youssao Abdou Karim⁵, Issaka Youssao Abdou Karim¹, Marie-Louise Scippo²

¹ Département de Production et Santé Animales, Laboratoire de Biotechnologie Animale et Technologie des Viandes, École Polytechnique d'Abomey-Calavi, Université d'Abomey-Calavi, 01BP2009 Cotonou, République du Bénin

² Département sciences des Denrées Alimentaires, Laboratoire d'Analyse des Denrées Alimentaires, Faculté de Médecine vétérinaire, FARAH-Veterinary Public Health, Université de Liège, bât. B43bis, 10 Avenue de Cureghem, Sart-Tilman, B-4000 Liège, Belgique

³ Département de Santé et Production Animales, École Polytechnique d'Abomey-Calavi, Université d'Abomey-Calavi, 01BP2009 Cotonou, République du Bénin.

⁴ École Polytechnique d'Abomey-Calavi, Unité de Recherche en Biotechnologie de la Production et Santé Animales, Laboratoire de Recherche en Biologie Appliquée, 01 BP 2009 Cotonou, Bénin

⁵ Unité de Recherche en Écotoxicologie et Étude de Qualité, Laboratoire de Recherche en Chimie Appliquée, École Polytechnique d'Abomey-Calavi, Université d'Abomey-Calavi 01BP2009 Cotonou, République du Bénin.

*Auteur correspondant : E-mail : robertdognon@yahoo.fr; Tél : (+229) 97 22 09 97

Mots clés : médicament vétérinaire, résidus d'antibiotique, qualité, santé publique, Afrique de l'Ouest.

Keywords : veterinary pharmaceutical, antibiotic residues, quality, public health, West Africa.

1 RESUME

L'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire pour la prophylaxie, métaphylaxie et des traitements thérapeutiques a beaucoup favorisé l'intensification de la production animale au cours des dernières décennies. Mais, la mauvaise utilisation de ces antibiotiques vétérinaires surtout de qualité douteuse en Afrique de l'Ouest occasionne la présence de leurs résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale et crée ainsi des problèmes de santé publique. Cet article passe en revue la qualité des antibiotiques vétérinaires et leur usage en Afrique de l'Ouest d'une part, et d'autre part les sources des résidus d'antibiotiques dans les aliments avec leurs conséquences sur la santé des consommateurs. Les méthodes de contrôle de qualité des médicaments d'antibiotiques et les méthodes de détection et de dosage de leurs résidus dans les aliments sont aussi passées en revue avant une synthèse sur la législation en vigueur dans l'espace Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine sur les produits vétérinaires et l'exercice de la profession vétérinaire. Il en résulte que beaucoup de médicaments vétérinaires commercialisés sur le marché ouest-africain sont de mauvaise qualité. Le non-respect des exigences d'utilisation de ces médicaments engendre la présence de leurs résidus dans les aliments d'origine animale et peut occasionner des effets délétères sur la santé des consommateurs. Des dépistages et des méthodes analytiques physico-chimiques basées sur la chromatographie en phase liquide sont utilisés pour la recherche des résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale. Enfin, les pays de l'UEMOA ne disposent qu'un arsenal juridique limité en législation réglementant les médicaments vétérinaires et leurs résidus dans les aliments.



Quality of veterinary antibiotics used in West Africa and detecting methods of their residues in foods

ABSTRACT

The use of veterinary antibiotics for prophylaxis, metaphylaxis and therapeutic treatments has favoured intensification of animal farming during last decades. However, the misuse of these veterinary antibiotics, especially of poor quality in West Africa, causes the presence of their residues in foodstuffs of animal origin and thus creates public health problems. This article reviews the quality of veterinary antibiotics and their use in West Africa, on the one hand, and the sources of antibiotic residues in foods with their consequences on the health of consumers. The legislation of West African Economic and Monetary Union about veterinary medicine and veterinary profession was also reviewed. As a result, many veterinary drugs marketed in the West African market are of poor quality. Failure to meet the requirements for use of these drugs results in the presence of their residues in foods of animal origin and can have deleterious effects on the health of consumers. Screening and physico-chemical analytical methods based on liquid chromatography are used for the detection of antibiotic residues in foods of animal origin. Finally, WAEMU countries have a restricted legislation regulating veterinary drugs and their residues in foods.

2 INTRODUCTION

L'intensification de la production animale au cours des dernières décennies a été favorisée par l'emploi des médicaments vétérinaires, en particulier les antibiotiques en élevage (Giguère *et al.*, 2013). Ces derniers constituent la principale classe de médicaments utilisés en médecine vétérinaire. En élevage, les antibiotiques sont généralement utilisés pour la prophylaxie (traitements préventifs), la thérapie (traitements curatifs des animaux malades) et la métaphylaxie (traitements de contrôle) (Mensah *et al.*, 2014a). Les antibiotiques sont aussi utilisés comme additifs alimentaires ou promoteur de croissance chez les animaux (Nickell et White, 2010). A partir de la libéralisation de la profession vétérinaire en Afrique, les États ouest-africains ont cédé la commercialisation des produits vétérinaires aux structures privées (Abiola, 2001) qui importent la majorité de ces produits pharmaceutiques depuis l'Europe (Soumana, 2013). Parallèlement au circuit officiel de distribution, de faux médicaments de contrefaçon et de la contrebande provenant surtout du Nigéria sont commercialisés dans les pays ouest-africains (Messomo Ndjana, 2006). Ainsi, ces pays enregistrent des taux élevés de médicaments vétérinaires non-conformes qui sont des produits prohibés dont l'usage est dangereux non seulement aux animaux traités mais aussi à l'homme (Mensah *et al.*, 2014a). En outre, l'utilisation de ces médicaments vétérinaires est source de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale. Plusieurs études scientifiques ont

mis en relief les effets secondaires drastiques que pourraient engendrer ces résidus d'antibiotiques sur la santé humaine. Il s'agit de problèmes d'allergies et surtout le développement de bactéries résistantes responsables des échecs des antibiothérapies chez l'animal et chez l'homme (Chopra et Roberts, 2001 ; Sander *et al.*, 2011). Au regard de ces observations, le monde scientifique a développé plusieurs stratégies accompagnées de textes législatifs pour contrôler le circuit de distribution des antibiotiques vétérinaires, leur qualité et l'évaluation de l'exposition de l'homme à leurs résidus. Des méthodes d'analyse ont aussi été développées pour la détection des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale. Cet article passe d'abord en revue la qualité des antibiotiques vétérinaires et leurs utilisations en Afrique de l'Ouest avant d'aborder les sources de leurs résidus dans les aliments ainsi que les conséquences de la présence de ces résidus sur la santé des consommateurs. Les méthodes de contrôle de la qualité des médicaments d'antibiotiques et de détection et de dosage de leurs résidus dans les denrées alimentaires sont ensuite présentées. Enfin, une attention a été portée sur la législation en vigueur dans l'espace UEMOA (Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine) sur les produits vétérinaires et l'exercice de la profession vétérinaire.



3 MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES À BASE D'ANTIBIOTIQUES

3.1 Définition de médicament vétérinaire et d'antibiotique : Un médicament vétérinaire est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger voire modifier ses fonctions organiques (Tano, 2005). Il peut être composé d'un ou de plusieurs principes actifs associés à un ou plusieurs excipients. Le principe actif est la molécule dont les propriétés pharmacologiques sont responsables de l'effet thérapeutique du médicament alors que les excipients désignent les substances qui accueillent le principe actif. Les médicaments vétérinaires se présentent sous formes solides (les poudres, les bolus, les comprimés, les granulés), liquides (les collyres, les solutions injectables), pâteuses (les pommades, les pâtes dermiques) et gazeuses (les sprays) (Messomo Ndana, 2006). Selon la cible et la fonction de la matière active, on en distingue plusieurs classes thérapeutiques tels que les trypanocides (diminazène, isométiamidum), antiparasitaires comme les anthelminthiques et / endectocides (albendazole, lévamisole, ivermectine), antibiotiques (oxytétracycline, pénicilline), vaccins. Quant aux antibiotiques, ce sont toutes substances d'origine naturelle (fabriquées par des champignons, bactéries et rarement par des végétaux), ou encore des substances de synthèse capables de détruire des bactéries (bactéricides) ou d'arrêter leur multiplication (bactériostatiques) (Chardon et Brugere, 2014). Ils agissent sur des cibles (les bactéries) variées.

3.2 Grandes familles d'antibiotiques utilisés en élevage : En médecine vétérinaire, une gamme très variée d'antibiotiques est utilisée contre diverses maladies pour améliorer le rendement de production des animaux. Il s'agit des β -lactames, macrolides, aminoglycosides, tétracyclines, (fluoro)

quinolones, sulfamidés, lincosamides, phénicolés (Giguère *et al.*, 2013). Les sulfamidés sont des dérivés substitués du sulfamide (amine sulfurique) (figure 1a), les tétracyclines possèdent une structure chimique commune composée de quatre cycles hexacarbonés fusionnés en ligne (noyau naphtacène-carboxamide) (Figure 1b), les molécules de la famille des β -lactames sont caractérisées par un cycle β -lactame présent dans leur structure chimique (Figure 1c), les aminoglycosides contiennent dans leur structure des groupes aminés et hydroxyles (Figure 1d), les macrolides (Figure 1e) sont des antibiotiques à haut poids moléculaire composés d'une partie non sucrée (aglycone ou génine) et d'une partie sucrée (sucre aminé et sucre neutre) (Repère médical, 2016). Les β -lactames, les (fluoro) quinolones et la plupart des aminoglycosides et glycopeptides sont des bactéricides alors que les tétracyclines, les phénicolés et les macrolides sont des bactériostatiques (capables de stopper la multiplication bactérienne). Les principales classes d'antibiotiques utilisés en Afrique de l'Ouest sont les tétracyclines, les sulfamides, les macrolides et les β -lactames (Mensah *et al.*, 2014b ; Dognon *et al.*, 2018). Outre leur usage à but thérapeutique, les antibiotiques sont également utilisés en élevage comme facteurs de croissance (sous forme d'additifs alimentaires), en agriculture comme agents de protection des plantes et aussi en aquaculture (Pham Kim, 2011).

3.3 Mode d'action des antibiotiques : Le tableau 1 décrit les modes d'action de chacune des familles d'antibiotique utilisées en élevage. Les mécanismes d'action des antibiotiques diffèrent d'une famille à une autre. Les principaux modes d'action des antimicrobiens sont l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, la perturbation des fonctions de la membrane cellulaire, l'inhibition de la synthèse ou de la fonction de l'ADN et l'inhibition de la synthèse des protéines.

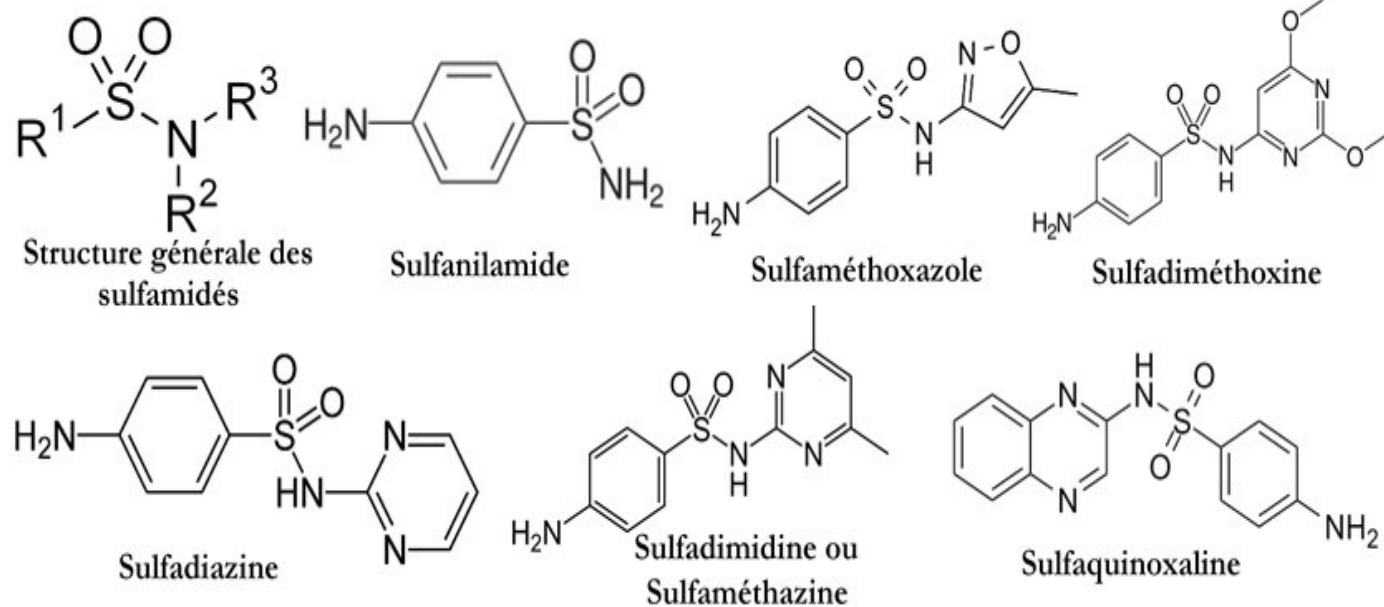


Figure 1a : Structure chimique des sulfamidés

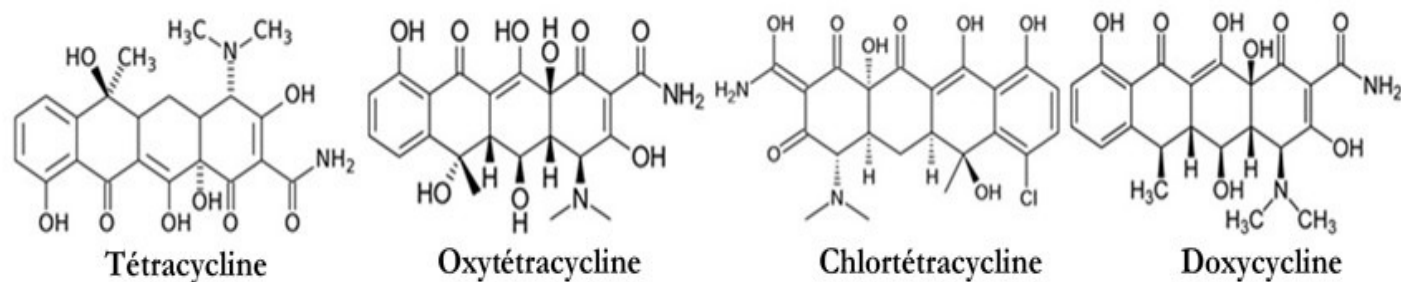


Figure 1b : Structure chimique des tétracyclines

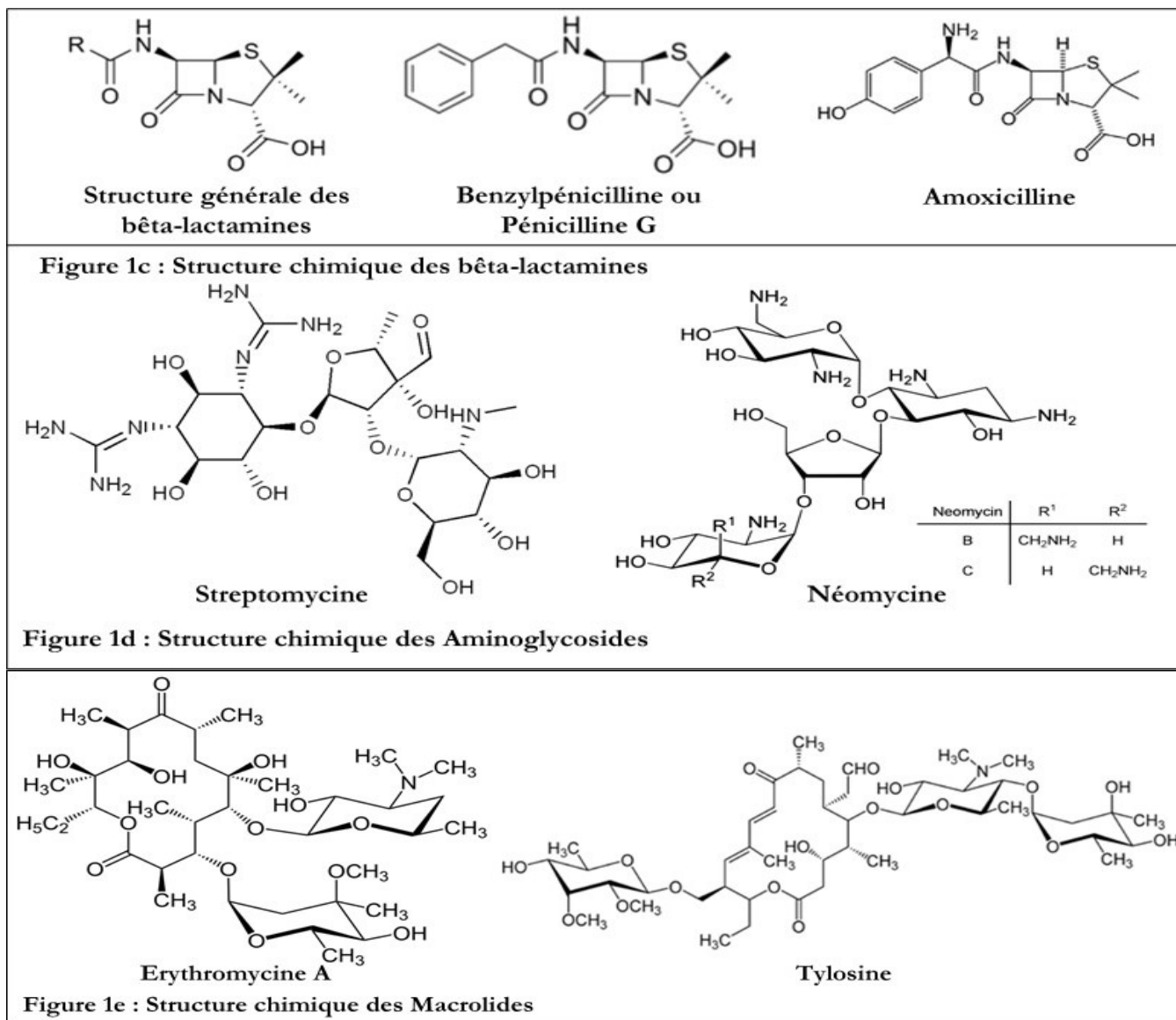


Figure 1 : Structures chimiques de quelques familles d'antibiotiques (Dognon, 2016)



Tableau 1 : Mode d'action des principales classes et molécules d'antibiotiques (UE, 2010 ; Mensah *et al.*, 2014b)

Classes	Molécules	Mode d'action antibactérien	Spectre d'activité
Sulfamidés	Toutes les substances appartenant au groupe des sulfamidés*	Ils inhibent la synthèse des folates par l'action des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate synthétase	Cocci à Gram positif
Quinolones	Acide oxolinique, difloxaciné, sarafloxaciné, danofloxaciné, enrofloxaciné*, flumequiné*, marbofloxaciné	Ils inhibent la gyrase de l'ADN bactérien ou la topoisomérase IV, et par conséquent inhibent la réplication et 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, céfacytrile, céfalonium, céfapirine, céfapérodone, céfquinone, céftiofur, céfazoline, cloxacilline, céfopérozone, pénéthamate, dicloxacilline, nafcilline, oxacilline	Ils perturbent la synthèse de la couche de peptidoglycane 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*	Ils 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	Ils se lient à la sous-unité 30S du ribosome bactérien (certains se lient à la sous-unité 50S) en inhibant la translocation du 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>
Phénolés	Thiamphénicol, florfenicol	Ils se lient aux sous-unités 50S du ribosome en empêchant la formation de la liaison peptidique	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Salmonella Typhi</i>
Macrolides	Erythromycine*, spiramycine*, tylosine*, tilmicosine, gamithromycine, tulathromycine, tylvalosine, tildipirosine	Ils 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	Ils 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>



Classes	Molécules	Mode d'action antibactérien	Spectre d'activité
Orthosomycines	Avilamycine		Bactéries à Gram positif
Rifamycines	Rifamycine SV, rifaximine, rifampicine	Ils bloquent 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



3.4 Approvisionnement et distribution des antibiotiques vétérinaires en Afrique de l'Ouest :

Au départ, l'importation des médicaments vétérinaires était assurée par des structures étatiques dans la plupart des pays ouest-africains (Messomo Ndjana, 2006). Avec la libéralisation de la profession vétérinaire, les États ont transféré l'activité de distribution des produits vétérinaires aux structures privées. Officiellement, les pays de l'Afrique de l'Ouest importent la majorité des produits pharmaceutiques vétérinaires depuis les pays de l'Union Européenne (UE) dont la France en particulier (Soumana, 2013). Une part du marché pharmaceutique vétérinaire africain est alimentée par des produits provenant d'Amérique du Nord (Canada), d'Amérique latine (Brésil), d'Asie (Inde, Pakistan, Chine) et d'Afrique (Nigéria, Ghana) (Soumana, 2013 ; Mensah *et al.*, 2014a). La mise en place des médicaments vétérinaires en Afrique de l'Ouest est assurée à la fois par les grossistes, les semi-grossistes et les détaillants qui sont des docteurs vétérinaires, des pharmaciens, des ingénieurs, des agents techniques d'élevage, des groupements d'éleveurs et des commerçants autorisés (Soumana, 2013). La distribution en détail est principalement assurée par des pharmacies et cabinets vétérinaires sous la responsabilité des docteurs vétérinaires assermentés. En plus de ce circuit officiel, il existe des marchés parallèles pour la vente illicite des produits vétérinaires dans la plupart des pays ouest-africains (Samandoulougou *et al.*, 2016 ; Dognon *et al.*, 2018). Les animateurs de ces marchés parallèles sont des techniciens et auxiliaires d'élevage, des ingénieurs d'élevage, des commerçants, des vendeurs ambulants et des éleveurs (Samandoulougou *et al.*, 2016). Les médicaments vétérinaires commercialisés dans ce circuit parallèle proviennent d'une part du marché officiel et du marché de la contrefaçon, et des contrebandes d'autre part (Dognon *et al.*, 2018). Ce dernier est majoritairement alimenté par des produits des laboratoires africains (Nigeria, Égypte, Soudan, Mauritanie, etc.) et asiatiques (Inde, Pakistan, Chine) (Messomo Ndjana, 2006 ; Dognon, 2016). Le coût de cession relativement faible de ces produits ainsi que les lacunes législatives des textes réglementaires en vigueur dans les pays ouest-africains favorisent ce marché. De plus, la difficulté du marché officiel à couvrir les

zones enclavées des pays ouest-africains renforce cette situation.

3.5 Utilisation des antibiotiques en élevage en Afrique de l'Ouest : En Afrique de l'Ouest, les soins aux animaux sont souvent délégués aux techniciens d'élevage, aux éleveurs, aux bergers et aux vendeurs ambulants des médicaments vétérinaires (Samandoulougou *et al.*, 2016 ; Dognon *et al.*, 2018). Plusieurs causes sont à l'origine de ce phénomène. Il s'agit surtout de l'absence de vétérinaires praticiens dans les campagnes à cause de leurs effectifs insuffisants dans la plupart des pays et des éleveurs qui ont rarement la possibilité de payer les honoraires dus aux vétérinaires (Dognon, 2016). Or en élevage, l'usage des antibiotiques est soumis à des prescriptions vétérinaires selon le peu de textes législatifs régissant ce secteur dans ces pays (PR, 2004 ; MRA-Niger, 2004). Ces mêmes textes renseignent que ces médicaments doivent être utilisés par les vétérinaires. Pourtant, les vétérinaires privés se font généralement aider par des assistants le plus souvent non qualifiés et auxquels ils confient la tâche d'administrer les soins aux animaux (Messomo Ndjana, 2006). Ces pratiques ne respectent pas la déontologie de la profession du vétérinaire.

3.6 Qualité des produits vétérinaires distribués en Afrique de l'Ouest : La qualité désigne l'« Ensemble des caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à répondre à des besoins, attentes explicites et implicites d'un client » (ISO 9000, 1994). Rapporté aux médicaments, il s'agit de la qualité à atteindre pour répondre aux besoins des malades initialement décrits dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) (Chardon et Brugere, 2014). Plusieurs indicateurs sont souvent utilisés pour apprécier la qualité des médicaments vétérinaires. Il s'agit de: l'étiquetage (présentant lisiblement le nom de la spécialité, sa composition qualitative et quantitative, le nom du fabricant, son pays d'origine, le numéro de lot, la date de fabrication, la date d'expiration et les principales indications), la composition (nature et quantité des principes actifs et des excipients), le numéro de lot (un élément de traçabilité), la durée de vie, la date de fabrication, la date d'expiration, conditions de stockage et conservation et le laboratoire fabricant (Tano, 2005). Le pays d'origine du laboratoire fabricant



peut donner une indication sur la qualité du médicament vétérinaire. Par exemple, le Nigéria est reconnu comme l'un des pays de production et de distribution de produits vétérinaires de contrefaçon (Mensah *et al.*, 2014a ; Dognon, 2016). En Afrique de l'Ouest, la présence de produits vétérinaires prohibés sur le marché ne date pas d'aujourd'hui. Des sondages ont révélé que 48 % des médicaments vétérinaires au Bénin et au Togo étaient non-conformes (Abiola, 2001). Ce taux était de 43 % (Abiola, 2002), 59 % (Abiola, 2002), 47 % (Abiola, 2001) et 61 % (Abiola, 2005) respectivement au Mali, en Mauritanie, au Cameroun et au Tchad. Au Cameroun, le taux de non-conformité des produits à base d'oxytétracycline était passé à 69 % en 2006 (Messomo Ndjana, 2006) alors qu'au Mali, ce taux était de 11 % Dicko (2010). Ces mêmes auteurs renseignent que les non-conformités retrouvées concernaient aussi bien les produits illégaux que les médicaments officiels. Il en résulte que beaucoup de médicaments vétérinaires utilisés en Afrique de l'Ouest sont de mauvaise qualité. L'emploi de tels produits n'offre aucune garantie pour la guérison des maux dont souffrent les animaux traités. De plus, les denrées alimentaires issues de ces animaux occasionnent des effets délétères sur la santé du consommateur (Mensah *et al.*, 2014a).

3.7 Méthodes de contrôle des médicaments vétérinaires : Plusieurs méthodes qualitatives et

quantitatives sont utilisées dans les laboratoires pour le contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires suivant les indicateurs de qualité. La plupart des méthodes qualitatives se basent sur des observations directes des produits à l'œil nu et la vérification de certains paramètres. Ces paramètres sont le plus souvent l'emballage, la couleur, l'étanchéité, l'aspect des conditionnements et le volume nominal (Dicko, 2010). D'autres paramètres évalués sont la limpidité, le pH et la densité pour les solutions injectables ; l'uniformité de masse pour les poudres, granulés, comprimés et bolus ; l'aptitude au délitement pour les bolus et comprimés ; le temps de dissolution pour les granulés et poudres destinés à la préparation de solutions injectables (Dicko, 2010). Quant à l'identification et le dosage des principes actifs constituant les médicaments, des méthodes analytiques physico-chimiques basées soit sur la chromatographie sur couche mince ou la chromatographie liquide couplée à un détecteur ultra-violet ou à la spectrométrie de masse (UPLC-MS/MS, HPLC-UV) sont utilisées (Dicko, 2010 ; Phu *et al.*, 2015). En Afrique de l'Ouest, les pays ne disposent pas suffisamment d'outils scientifiques de contrôle pour s'assurer de la validité des données fournies par le demandeur. Ainsi, peu de contrôles adéquats sont opérés sur les circuits de distribution des produits pharmaceutiques vétérinaires (Mensah *et al.*, 2014a).

4 RÉSIDUS D'ANTIBIOTIQUES

4.1 Sources des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires : Le règlement UE n°470/2009 définit les résidus de médicaments vétérinaires comme étant « toutes substances pharmacologiquement actives, exprimées en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids frais, qu'il s'agisse de substances actives, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les aliments produits à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré » (PE et CE, 2009). Les résidus sont donc des traces indésirables de médicaments ou métabolites qui restent dans le produit final (denrée alimentaire) suite au traitement de l'animal par des médicaments vétérinaires (Darwish *et al.*, 2013). Théoriquement, l'utilisation de substances antimicrobiennes en médecine vétérinaire peut engendrer la présence de leurs résidus dans les

produits d'origine animale. Cela est surtout favorisé par le non-respect des délais d'attente recommandés avant l'abattage des animaux traités et/ou la consommation des produits provenant de ces animaux (Mensah *et al.*, 2011 ; Samandoulougou *et al.*, 2016). Des résidus peuvent également provenir des erreurs de traitements, du surdosage ou de l'utilisation fautive et abusive des produits autorisés ou des substances prohibées. Par ailleurs, l'usage des promoteurs de croissance à travers l'alimentation animale est aussi une source de résidus de médicaments dans la chaîne alimentaire.

4.2 Conséquences ou effets indésirables liés à l'utilisation des antibiotiques en élevage

4.2.1 Phénomène d'antibiorésistance : En raison de son ampleur et de ses conséquences néfastes sur le traitement des infections chez l'homme et les animaux, le phénomène de



résistance bactérienne suscite de sérieuses inquiétudes à travers le monde car les médecines humaine et vétérinaire utilisent les mêmes familles d'antibiotiques (Sanders *et al.*, 2011, Mensah *et al.*, 2014b). Une espèce bactérienne est dite résistante à un antibiotique si les concentrations minimales inhibitrices vis-à-vis de la majorité de ses souches sont supérieures aux concentrations moyennes atteintes dans le milieu d'infestation par l'antibiotique en cours d'un traitement efficace pour éliminer l'infection (Sander *et al.*, 2011). Plusieurs auteurs ont mis en évidence la résistance développée par beaucoup de souches bactériennes pathogènes de l'homme, suite à l'utilisation des antibiotiques (Chopra et Roberts, 2001 ; Chadha, 2012). C'est le cas des bactéries *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, qui ont été isolées chez des hommes ayant suivi des traitements à base des tétracyclines (Chopra et Roberts, 2001). En réalité, tout traitement antibiotique crée une pression de sélection favorable au développement des bactéries résistantes. Cette pression de sélection s'exerce essentiellement sur les bactéries présentes dans le tube digestif qui sont en très grand nombre dans la partie terminale de l'intestin (Sander *et al.*, 2011). La figure 2 détaille le mécanisme d'acquisition de résistance des bactéries gram négatives aux antibiotiques. Cette acquisition de résistance se fait soit par mutation du génome bactérien soit par acquisition de gènes de résistance à partir de souches déjà résistantes (Sander *et al.*, 2011). La surconsommation d'antibiotiques en production animale et la présence dans la nature de ces composés potentiellement offensifs contre les bactéries sont favorables au développement rapide de ce phénomène d'antibiorésistance bactérienne (Allen *et al.*, 2010). Des microbes résistants peuvent passer de l'animal à l'homme via la chaîne alimentaire ou par contact direct. Ce dernier mode peut résulter d'une mutation génétique des bactéries animales en présence répétée d'antibiotiques, ou par transfert de plasmides entre les bactéries contaminantes présentes dans l'aliment d'origine animale (Delahaut, 2016) (Figure 3).

4.2.2 Risques d'allergie : En médecine humaine, l'allergie est une réaction immunologique délétère/exagérée contre un antigène (Epaulard, 2015). Elle est un effet secondaire reconnu des antibiotiques et en particulier des β -lactames dont la pénicilline. Ce dernier est l'antibiotique le plus allergisant parmi les plus utilisés et a causé des réactions anaphylactiques graves chez des consommateurs (Comte *et al.*, 2012). L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'érythromycine, la streptomycine, la néomycine, les nitrofuranes, la spiramycine, la novobiocine et la tétracycline sont d'autres molécules mises en cause pour des cas d'allergies chez l'homme (Pham Kim, 2011). La majorité de ces antibiotiques étant également utilisés en production animale, le risque potentiel de réaction allergique en cas d'ingestion d'une denrée alimentaire d'origine animale contenant un de ces antibiotiques est réel.

4.2.3 Risques de toxicité et autres conséquences : Les autres risques liés à la présence de substances antibiotiques dans les aliments sont relatifs à leur toxicité. Les nitrofuranes sont soupçonnés de tératogénicité, donc capables de provoquer des anomalies ou des déformations fœtales. Certains sulfamidés sont tératogènes à forte dose. Ces molécules passent dans le lait maternel et sont toxiques pour des nourrissons de moins d'un mois. Par ailleurs, l'oxytétracycline et la chlortétracycline peuvent, à une certaine concentration, perturber la stéroïdogenèse avec des effets significatifs sur la production de la testostérone et l'estradiol par des cellules humaines (H295R) (Kyunghee *et al.*, 2010). Sur le plan de la transformation agro-alimentaire, la présence de résidus d'antibiotiques dans les matières premières comme le lait, peut inhiber la croissance des cultures starters et interférer dans les procédés de fabrication des produits fermentés (Epp, 2016).

4.2.4 Effets des antibiotiques sur l'environnement : Suite à un traitement au moyen d'antibiotiques, l'homme et les animaux sont susceptibles de rejeter une grande quantité de résidus et de bactéries résistantes dans leurs fèces. A travers l'utilisation de ces matières fécales comme engrais en agriculture et par divers

phénomènes (ruissellements, cultures, etc.), les pâturages et les retenues d'eau de surface peuvent être contaminés non seulement par des bactéries résistantes mais aussi par des résidus de médicaments (Chadha, 2012). La faune aquatique

est ainsi exposée aux conséquences liées aux résidus d'antibiotiques. Les pâturages infestés seront aussi des réserves de bactéries résistantes qui pourront par la suite être transmises aux humains et autres animaux (Kumar *et al.*, 2005).

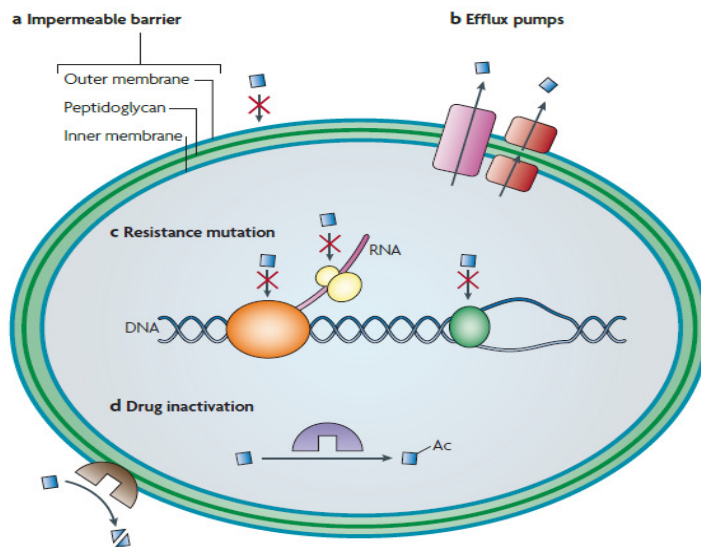
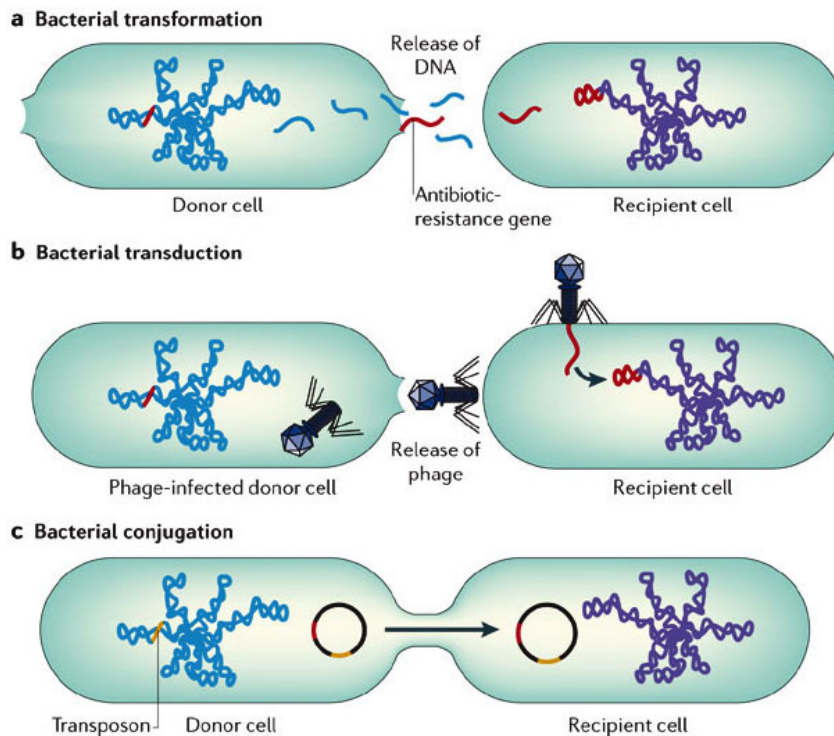


Figure 2: Mécanismes de résistance des bactéries gram négatives aux antibiotiques (Allen *et al.*, 2010).

Légende : (a) Barrières imperméables. Certaines bactéries sont résistantes à certains antibiotiques (représentés par des carrés bleus) parce qu'elles ont des membranes imperméables ou ne sont pas des cibles de ces antibiotiques. (b) Multi résistance pompes à efflux. Ces pompes rejettent les antibiotiques de la cellule par des transporteurs (en rose) qui pompent directement les antibiotiques à l'extérieur pendant que d'autres (en rouge) les excrètent dans le périplasme. (c) Résistance par mutations en modifiant la protéine cible (par exemple, en désactivant le site de liaison aux antibiotiques et laissant la fonction cellulaire de la protéine intacte). Des exemples spécifiques comprennent des mutations dans le gène codant pour la gyrase (en vert), qui provoquent une résistance aux (fluoro)quinolones, dans la sous-unité B d'ARN polymérase (en orange), qui provoquent une résistance à la rifampicine, et dans la sous-unité ribosomique 30S (en jaune), qui provoquent une résistance à la streptomycine. (d) Inactivation des antibiotiques par sa modification covalente, tel que celui catalysé par l'acétyltransférase (en violet) agissant sur les aminosides, ou par dégradation de l'antibiotique, tel que celui catalysé par la β -lactamase (en marron) qui agit contre les β -lactames ; Ac est un groupe acétyle.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Figure 3 : Mécanisme de transmission de gène de résistance entre bactéries (Delahaut, 2016)

Légende : La résistance bactérienne aux antibiotiques peut être facilement transmise par: a) Transformation bactérienne: les fragments d'ADN présents dans l'environnement avec des gènes de résistance peuvent s'introduire dans les bactéries; b) Transduction bactérienne: des gènes de résistance sont transférés d'une bactérie à une autre par des bactériophages ; c) Conjugaison bactérienne : transfert de plasmides de résistance entre bactéries.

4.3 Méthodes de détection et de dosage des antibiotiques dans les denrées alimentaires : La présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires préoccupe de plus en plus les chercheurs qui ont développé plusieurs méthodes pour leur détection. L'identification, la confirmation et la quantification des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires passent souvent par des étapes complexes et coûteuses. Pour la détection des résidus d'antibiotiques, des méthodes de screening utilisées varient selon la famille d'antibiotique recherchée et suivant la matrice à analyser. Ainsi, on dénombre des tests spécifiques rapides de type récepteurs essais, généralement présentés sous forme de tigettes. Il s'agit, entre autres, des kits β -STAR (NEOGEN, USA) TETRASENSOR ou le TWINSENSOR

(UNISENSOR, Belgique), SNAP Béta et le SNAP Tétra (IDEXX, USA), CHARM ROSA (CHARM Sciences, USA) qui ont été développés pour des dépistages rapides des β -Lactames et des Tétracyclines. Il en existe aussi pour dépister les résidus de sulfamidés. Ces kits indiquent l'absence ou la présence des molécules recherchées à des seuils supérieurs aux Limites Maximales de Résidus (LMRs) en vigueur. De plus, il existe des tests d'inhibition microbiologique sous plusieurs formats : tests sur boîtes de Pétri, en tube et en plaques multi-puits (Stead *et al.*, 2004 ; Pham Kim *et al.*, 2011). Le tableau 2 présente la synthèse des différentes méthodes microbiologiques validées pour la détection des résidus d'antibiotiques dans le rein et la viande de bovin en Belgique (AFSCA, 2012). Il s'agit, entre autres, du FAST (Fast

Antimicrobial Screen Test), NAT (Nouws Antibiotic Test), PREMITEST, NTPT (New Two-Plates Test), etc. Pour augmenter la sensibilité du screening, certains auteurs couplent avec ces tests, des méthodes d'extraction des matrices à analyser (Stead *et al.*, 2004 ; Pham Kim *et al.*, 2011). Ces méthodes ont de larges spectres de détection des résidus d'antibiotiques mais ne sont pas toutes spécifiques. Pham Kim *et al.* (2011) ont développé le NTPT qui, en plus du screening, utilise des solutions d'hydroxyde de sodium (pour l'identification des tétracyclines par réduction de sensibilité et des (fluoro)quinolones par augmentation de sensibilité) et l'acide para-aminobenzoïque comme antagoniste naturel pour identifier les sulfamidés. Le tableau 3 présente d'autres facteurs utilisés pour l'identification des résidus d'antibiotiques. Les méthodes développées pour le screening ont le mérite d'être non seulement rapides mais aussi moins coûteuses, accessibles et faciles dans leurs applications (Stead *et al.*, 2004 ; Pham Kim *et al.*, 2011). Les échantillons dépistés positifs sont soumis aux méthodes de confirmation pour l'identification et la quantification du composé

responsable de ce résultat positif. Il s'agit des méthodes analytiques physico-chimiques basées sur la chromatographie en phase liquide (LC) couplée à divers détecteurs (absorption ultra-violet (UV), fluorescence, spectrométrie de masse (MS)) (Merten, 2010 ; Pham Kim *et al.*, 2011). En Europe, seules les méthodes incluant la MS sont officiellement valables pour les analyses de confirmation de résidus d'antibiotiques (CE, 2002). Dans la plupart des pays développés, la stratégie d'analyse des résidus d'antibiotiques passe par le « screening », post-screening et confirmation par une méthode physico-chimique (Figure 4). En Afrique de l'Ouest, la plupart des études relatives à la recherche de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale ont utilisé des méthodes de dépistage qualitatives (Aning *et al.*, 2007 ; Fagbamila *et al.*, 2010, Donkor *et al.*, 2011 ; Mensah *et al.*, 2011 ; Mensah *et al.*, 2014c). Peu d'études ont utilisé des méthodes de confirmation (Abiola *et al.*, 2005 ; Olatoye et Basiru, 2013). Ceci se justifie par la difficulté d'accès aux méthodes d'analyse physico-chimiques dans la sous-région et leurs coûts relativement élevés.

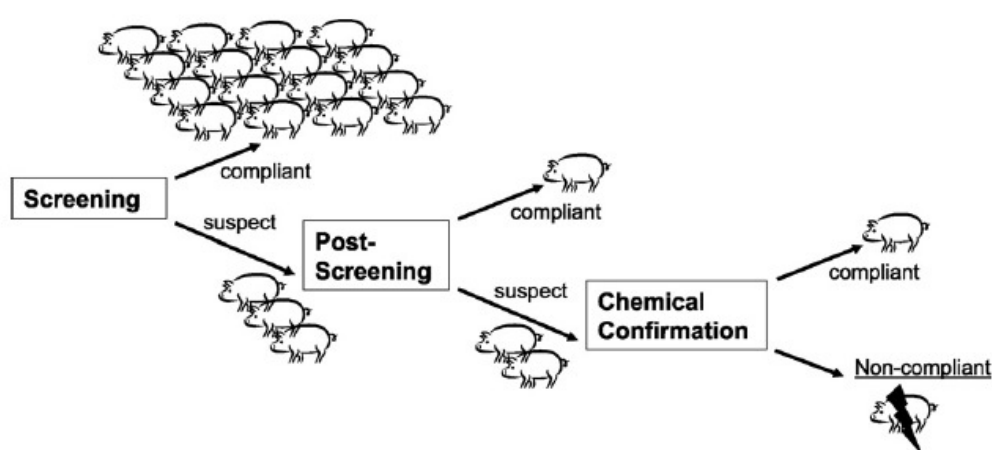


Figure 4 : Plan d'analyses des résidus d'antibiotique dans des produits d'origine animale (Merten, 2010).



Tableau 2: Exemples de tests de screening pour la détection de résidus d'antibiotiques dans la viande, le jus de viande ou un extrait de viande (AFSCA, 2012)

Test	Organisme utilisé par le test	vol échant.	pH milieu	Incubation	disque/puits	Cut-off	Groupe
Test rénal (One-Plate Screening Test)	<i>Bacillus subtilis</i> BGA	80 µL	7,0	18-24h - 30 °C	12,7 mm	15 mm	
FAST (Fast Antimicrobial Screen Test)	<i>Bacillus megaterium</i>	25 µL		7h (6-18h)			
KIS visual (Kidney Inhibition Swab)	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	100 µL		3-3,5h - 64 °C			
EXPLORER	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	100 µL		3,5-4h - 64 °C			
PREMITEST visual	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	100 µL		3-4h - 64 °C			
PREMITEST scanner	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	100 µL		3-4h - 64 °C			
PREMITEST after solvent extr.	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	100 µL*		3-4h - 64 °C			
NAT (Nouws Antibiotic Test) plate 1	<i>Bacillus cereus</i> ATCC11778	100 µL	6,0	16-18h - 30 °C	14 mm	15 mm	T
NAT (Nouws Antibiotic Test) plate 2	<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC9341	100 µL	8,0	16-18h - 37 °C	14 mm	15 mm	B&M
NAT (Nouws Antibiotic Test) plate 3	<i>Yersinia ruckeri</i> NCIM13282	100 µL	6,5	16-18h - 30 °C	14 mm	15 mm	Q
NAT (Nouws Antibiotic Test) plate 4	<i>Bacillus pumilus</i> CN607	100 µL	7,0	16-18h - 37 °C	14 mm	15 mm	S
NAT (Nouws Antibiotic Test) plate 5	<i>Bacillus subtilis</i> BGA	100 µL	8,0	16-18h - 37 °C	14 mm	15 mm	A
EU-Four Plate Test plate 1	<i>Bacillus subtilis</i> BGA		6,0		6 mm		
EU-Four Plate Test plate 2	<i>Bacillus subtilis</i> BGA		7,2		6 mm		
EU-Four Plate Test plate 3	<i>Bacillus subtilis</i> BGA		8,0		6 mm		
EU-Four Plate Test plate 4	<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC9341		8,0		6 mm		
STAR plate 1	<i>Bacillus cereus</i> ATCC11778	meat slice	6,0	18h - 30 °C	8 mm	12 mm	T
STAR plate 2	<i>Escherichia coli</i> ATCC11303	meat slice	8,0	18h - 37 °C	8 mm	12 mm	Q
STAR plate 3	<i>Bacillus subtilis</i> BGA	meat slice	8,0	18h - 30 °C	8 mm	12 mm	A
STAR plate 4	<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC9341	meat slice	8,0	24h - 37 °C	8 mm	12 mm	M
STAR plate 5	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC10149	meat slice	7,4	15-16h - 55 °C	8 mm	16 mm	B&S
New Two-Plate Test plate 1	<i>Bacillus subtilis</i> BGA	50 µL*	6,0	18h - 30 °C	12,7 mm	15,7 mm	
New Two-Plate Test plate 2	<i>Bacillus subtilis</i> BGA	50 µL*	7,5	18h - 30 °C	12,7 mm	15,7 mm	
TetraSensor Tissue	####	200 µL		15 min			T

tétracycline (T), bêta-lactames (B), macrolides (M), quinolones (Q), sulfonamides & diaminopyrimidines (S), aminoglycosides (A) ; vol échant. = volume de jus de viande ou d'extrait de viande (*).

**Tableau 3 :** Exemples de bactéries et de milieux utilisés pour l'identification des résidus d'antibiotiques (Pham Kim, 2011)

Bactérie/milieu/substance chimique	Propriété utilisée pour l'identification
Pénicillinase	Blocage de l'action des pénicillines
PABA (Para-aminobenzoic Acid)	Blocage de l'action des sulfamidés
Triméthoprim	Effet synergique avec les sulfamidés
MgSO ₄	Blocage de l'action de la tétracycline
Cystéine	Blocage de l'action de la streptomycine
<i>B. cereus</i> K 250	Résistance à la tétracycline
<i>M. luteus</i> ATCC 9341a	Résistance à la dihydrostreptomycine et à la streptomycine
<i>M. luteus</i> ATCC 15957	Résistance à l'érythromycine, la lincomycine et la spiramycine
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	Résistance à la Chlortétracycline et l'oxytétracycline
Staphylococcus spp. ATCC 12715	Résistance à la chlortétracycline et l'oxytétracycline
<i>E. coli</i> ATCC 128	Détection sélective des (fluoro)quinolones
Diminution du pH (8 → 6)	Augmentation de l'activité de la tétracycline et de la céphalexine
Augmentation du pH (6 → 8)	Augmentation de l'activité des aminoglycosides, des macrolides, des fluoroquinolones, du triméthoprim, de la sulfadoxine et de la sulfadiazine



5 Réglementations sur les médicaments vétérinaires dans l'espace UEMOA :

A partir de 2006, les pays de l'UEMOA ont opté pour une politique d'harmonisation des réglementations afin d'assurer le contrôle de qualité des produits vétérinaires. Ainsi, pour donner le pouvoir de décision à la commission de l'UEMOA en matière de réglementation, d'AMM et d'organisation du contrôle de la qualité des produits vétérinaires, une base juridique composée de quatre règlements et une directive a été adoptée par le Conseil des ministres de l'UEMOA le 23 mars 2006. Il s'agit du :

Règlement n°01/2006/CM/UEMOA portant création et modalités de fonctionnement d'un comité vétérinaire au sein de l'UEMOA qui précise aussi la procédure d'AMM des produits vétérinaires. Règlement n°02/2006/CM/UEMOA établissant des procédures communautaires pour l'AMM et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un Comité Régional du Médicament Vétérinaire. Ce texte est la base de la législation pharmaceutique vétérinaire des États membres de l'UEMOA. Il définit le cadre réglementaire, les procédures et les dispositifs institutionnels, nécessaires au fonctionnement du système centralisé d'AMM des médicaments vétérinaires, à l'organisation de leur contrôle et à la surveillance du marché du médicament vétérinaire. L'application de ce règlement a été détaillée par la Directive n° 07/2006/CM/UEMOA relative à la pharmacie vétérinaire.

Règlement n°03/2006/CM/UEMOA instituant des redevances dans le domaine des médicaments vétérinaires au sein de l'UEMOA. Ce texte précise aussi les différents types d'autorisations et de services pour lesquels une redevance est payée.

Règlement n°04/2006/CM/UEMOA instituant un réseau de laboratoires chargés du contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires dans la zone UEMOA.

En 2010, les dispositions de l'article 49 du Règlement N° 02/2006/CM/UEMOA ont été modifiées par le Règlement n°08/2010/CM/UEMOA (UEMOA, 2010). Deux ans plus tard, la Directive N°01/2012/CM/UEMOA relative à la libre

circulation et à l'établissement des docteurs vétérinaires ressortissants des états de l'UEMOA a été prise.

Jusqu'en 2017, l'UEMOA ne dispose que de six textes législatifs (quatre Règlements et deux Directives) réglementant le secteur de la médecine vétérinaire. Aucun texte juridique fonctionnel de recherche des résidus médicamenteux dans les aliments d'origine animale n'y existe encore (CEMAC-UEMOA, 2017).

En outre, chaque État membre de l'UEMOA dispose d'une procédure d'AMM des médicaments vétérinaires, mais l'arsenal juridique réglementant le secteur de la médecine vétérinaire y est très limité.

Au Bénin, l'importation des médicaments vétérinaires est réglementée par l'arrêté interministériel N°425 du 07 octobre 1998 pendant que les modalités d'exercice de la profession vétérinaire sont fixées par le décret N°2004-292 du 20 mai 2004. Récemment, le décret N°2014-352 du 02 juin 2014 portant régime des médicaments vétérinaires a été pris.

Au Niger, après la Loi N° 70-19 du 18 septembre 1970 portant Code de l'Élevage avec ses arrêtés et décrets d'application, la Loi n° 2004-048 du 30 juin 2004 portant loi cadre relative à l'élevage (MRA-Niger, 2004) est le principal texte de la réglementation vétérinaire de l'exercice de la médecine vétérinaire. Contrairement au Niger, la législation vétérinaire au Mali a été récemment actualisée par la Loi n°2016-004 du 12 février 2016 (abrogeant la Loi n°01-062 de 2001) régissant la pharmacie vétérinaire (ECOLEX, 2016).

Au Sénégal, il a fallu attendre 2008 avant que l'exercice de la profession de la médecine et de la pharmacie vétérinaires ne soit réglementé par la loi n°2008/07 du 24 janvier 2008 (JO, 2008).

En synthèse, l'Afrique de l'Ouest est pauvre en législation réglementant le marché des médicaments vétérinaires contrairement à l'Union européenne riche en textes réglementaires sur les antibiotiques vétérinaires et leurs résidus dans les denrées alimentaires. Il est indispensable que les pays de l'Afrique de l'Ouest se dotent de textes réglementaires pour limiter le taux des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires.



6 CONCLUSION

Somme toute, les médicaments d'antibiotiques sont indispensables pour le développement de l'élevage. Mais leur usage engendre plusieurs conséquences dont la présence de résidus de médicaments dans les aliments d'origine animale qui est responsable de cas d'allergie et surtout du développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques. En absence d'un mécanisme régulier et efficace de contrôle du circuit de distribution des médicaments vétérinaires renforcé par une législation

relativement limitée, beaucoup de médicaments vétérinaires prohibés sont commercialisés sur le marché ouest-africain. Ceci expose à des risques sanitaires à la fois les animaux traités et les consommateurs des denrées alimentaires qui en sont issues. Il est donc indispensable que les États de l'Afrique de l'Ouest renforcent leur arsenal juridique relatif au secteur de la médecine vétérinaire pour mieux préserver la santé des consommateurs.

7 CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs de l'article déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts.

8 CONTRIBUTION DES AUTEURS

SRD : Conception de la thématique, recherche bibliographique, rédaction de l'article ;

CD, CFAS, GSA, JD, PS et AYAK : Correction de l'article et lecture de la version finale ;

IYAK et M-LS : Conception de la thématique, correction et lecture de la version finale de l'article.

9 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abiola FA, Diop MM, Teko-Agbo A, Delepine B, Biao FC, Roudaut B, Gaudin V. et 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). *Revue de Médecine Vétérinaire* 156 : 264-268.

Abiola FA : 2001. Le marché mondial des médicaments vétérinaires. Acte du séminaire sur l'utilisation des médicaments vétérinaires en Afrique Subsaharienne. Tenu à Dakar, École inter-états des sciences et médecine vétérinaires de Dakar (EISMV) du 6 au 9 février 2001. 45-45.

Abiola FA : 2002. Qualité des anthelminthiques et des trypanocides en Mauritanie (étude préliminaire par un sondage limité). Rapport d'expertise, EISMV, Dakar (Sénégal). 13 pp.

Abiola FA : 2005. Qualité des médicaments vétérinaires prélevés au Tchad. Rapport d'expertise, EISMV, Dakar (Sénégal). 13 pp.

AFSCA (Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire) : 2012. Avis 25-2012 portant sur Examen bactériologique des

viandes et recherche de résidus de substances à effet bactériostatique lors d'abattages d'urgence et lors d'autres abattages lorsque c'est indiqué (dossier Sci Com 2011/09). Avis approuvé par le Comité scientifique le 14/09/2012. 14 pp.

Allen KH, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J. and Handelsman J : 2010. Call of the wild : antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews, Microbiology* 8: 251-259.

Aning KG, Donkor ES, Omore A, Nurah GK, Osafo ELK. and Staal S : 2007. Risk of Exposure to Marketed Milk with Antimicrobial Drug Residues in Ghana. *The Open Food Science Journal* 1 : 1-5.

CE (Commission Européenne) : 2002. Décision de la Commission Européenne 2002/657/CE du 12 août 2002 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. *Journal Officiel de la Commission Européenne L6* : 38-39.



- CEMAC-UEMOA : 2017. Les Bulletins Officiels de l'Union Économique et Monétaire Ouest-africaine (UEMOA). <http://www.izf.net/pages/les-bulletins-officiels-lunion-conomique-et-mon-taire-ouest-africaine-uemoa>.
- Chadha V : 2012. Antibiotic Resistant Genes in Natural Environment. *Agrotechnol* 1:104. doi:10.4172/2168-9881.1000104
- Chardon H. et Brugere H : 2014. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. Cahiers Sécurité Sanitaire Santé Animale du Centre d'Information des Viandes. 36 p. <http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2014/04/CIV-cahier-d%C3%A9f-internet-BD.pdf>
- Chopra I. and Roberts M : 2001. Tetracycline Antibiotics : Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 65 : 232-260. DOI : 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.
- Comte D, Petitpierre S, Spertini F. et Bart PA : 2012. Allergie aux β -lactamines. *Revue Médicale Suisse* 8 : 836-42.
- Daré I : 2007. Harmonisation de l'enregistrement et du contrôle des médicaments vétérinaires en Afrique ; l'exemple de l'Union économique et monétaire ouest-africaine (UEMOA). 17ème conférence de la commission régionale de l'O.I.E pour l'Afrique, tenue du 26 février au 1 mars 2007, Asmara, Erythrée. 133-147.
- Darwish WS, Eldaly EA, El-Abbasy MT, Ikenaka Y, Nakayama S. and Ishizuka M : 2013. Antibiotic residues in food : the African scenario. *Japanese Journal of Veterinary Research* 61(Supplement) : S13-S22.
- Delahaut P : 2016. Antibiotic, antibioresistance, method of detection : a challenge for the vet. Groupe CER Marloie. Personal Communication to congrès of EVERI (les vétérinaires de l'Enseignement, de la Recherche et de l'Industrie), held on Jun 2, 2016. 37 slides.
- Dicko SAA : 2010. La qualité en 2009 des Oxytétracyclines injectables à usage vétérinaire disponibles au Mali. Thèse de doctorat en pharmacie de la Faculté de Médecine de l'Université de Bamako (Mali). 49 pp.
- Dognon SR, Antoine-Moussiaux N, Douny C, Gustin P, Moula N, Scippo ML. and Youssao AKI : 2018. The use of antibiotics in cattle in North-East Benin : pharmaceutical inventory and risk practices of cattle breeders. *Tropical Animal Health and Production*. DOI : <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1612-9>
- Dognon SR : 2016. Impact des traitements vétérinaires sur la qualité sanitaire des viandes bovines consommées au nord du Bénin : inventaire des antibiotiques utilisés et recherche de leurs résidus dans le rein et muscle de bovins. Mémoire de Formation doctorale, Faculté de Médecine Vétérinaires de l'Université de Liège (Belgique), 103 pp.
- Donkor ES, Newmana MJ, Tay SCK, Dayie NTKD, Bannerman E. and Olu-Taiwo M : 2011. Investigation into the risk of exposure to antibiotic residues contaminating meat and egg in Ghana. *Food Control* 22: 869-873.
- ECOLEX : 2016. Le portail au droit de l'environnement. <https://www.ecolex.org/fr/details/legislation/loi-n2016-004-du-12-fevrier-2016-regissant-la-pharmacie-veterinaire-lex-faoc155341/>.
- Epaulard O : 2015. Les allergies aux anti-infectieux. Cours des maladies infectieuses du CHU de Grenoble, Université Joseph Fourier. [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre allergies OE](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre%20allergies%20OE%20epaulard.pdf)
- Epp M : 2016. 13 ways to avoid medicine residues in milk. <http://m2-magazine.org>
- Fagbamila I, Kabir J, Abdu P, Omeiza G, Ankeli P, Ngulukun S, Muhammad M. and



- Umoh J: 2010. Antimicrobial Screening of Commercial Eggs and Determination of Tetracycline Residue Using Two Microbiological Methods. *International Journal of Poultry Science* 9: 959-962.
- Giguère S, Prescott JF. and Dowling PM: 2013. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Wiley Blackwell (Editor), 5th Edition, Ames, Iowa, USA. 675 pp.
- ISO 9000: 1994. *Quality management and quality assurance standards-Vocabulary*, International Organization for Standardization. Geneva, Switzerland. 4 pp.
- JO (Journal Officiel sénégalais): 2008. Loi n° 2008-07 du 24 janvier 2008 organisant la profession et la pharmacie vétérinaires au Sénégal. J.O. N° 6402 du Samedi 19 avril 2008.
<http://www.jo.gouv.sn/spip.php?article6631>.
- Kumar K, Gupta SC, Chander Y. and Singh AK: 2005. Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment. *Advances in Agronomy* 87: 1-54.
- Kyunghee J, Kyungho C, Sangwoo L, Saerom P, Jong SK, Eun-Hye J, Kyunghee C, Xiaowei Z. and John PG: 2010. Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cell line and freshwater fish *Oryzias latipes*. *Journal of Hazardous Materials* 182: 494-502.
- Mensah SEP, Ahissou HY, Koudandé OD, Salifou S, Mensah GA. and Abiola FA: 2011. Detection of antibiotics residues in meat of reformed and marketed laying hens in southern Benin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 5 : 2195-2204.
- Mensah SEP, Laurentie M, Salifou S, Sanders P, Mensah GA, Abiola FA. and Koudandé OD : 2014a. Usage des antibiotiques par les éleveurs au Centre du Bénin, quels risques pour la santé publique ? *Bulletin de Recherches Agronomiques du Bénin* 75 : 1-16.
- Mensah SEP, Koudandé OD, Sanders P, Laurentie M, Mensah GA. and Abiola FA : 2014b. Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique : risques de santé publique. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 33 : 975-986.
- Mensah SEP, Aboh AB, Salifou S, Mensah GA, Sanders P, Abiola FA. and Koudandé OD: 2014c. Risques dus aux résidus d'antibiotiques détectés dans le lait de vache produit dans le centre Benin. *Journal of Applied Biosciences* 80 : 7102 – 7112.
- Merten C : 2010. Résidus d'antibiotiques dans la viande de zébus élevés et abattus en République Islamique de la Mauritanie. *Mémoire de Master Complémentaire en Médecine vétérinaire à l'Université de Liège (Belgique)*. 75 pp.
- Messomo Ndjana F: 2006. *Étude de la distribution et de la qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun*. Thèse de Docteur vétérinaire de l'EISMV de Dakar (Sénégal). 114 pp.
- MRA-Niger (Ministère des ressources animales du Niger) : 2004. Loi N° 2004-048 du 30 juin 2004 portant Loi cadre relative à l'élevage. République du Niger. 22 pp.
- Nickell JS. and White BJ. 2010. Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle. *Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice* 26: 285–301.
- Olatoye OI. and Basiru A: 2013. Antibiotic Usage and Oxytetracycline Residue in African Catfish (*Clarias gariepinus* in Ibadan, Nigeria). *World Journal of Fish and Marine Sciences* 5: 302-309.
- PE (Parlement Européen) et CE (Conseil Européen) : 2009. Règlement (CE) N° 470/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des



- substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) no 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Journal Officiel de la Commission Européenne L152: 11-22.
- Pham Kim D, Degand G, Douny C, Ton DV, Maghuin-Rogister G. and Scippo M-L: 2011. Optimisation of a new two-plate screening method for the detection of antibiotic residues in meat. International Journal of Food Science and Technology 46: 2070-2076.
- Pham Kim D: 2011. Étude de l'utilisation d'antibiotiques et de la présence de leurs résidus dans les produits d'origine animale commercialisés dans la région du Delta du Fleuve Rouge au Vietnam. Thèse de doctorat de l'Université de Liège (Belgique). 220 pp.
- Phu TM, Phuong NT, Scippo M-L. and Dalsgaard A: 2015. Quality of Antimicrobial Products Used in Striped Catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) Aquaculture in Vietnam. PLoS ONE 10: e0124267. doi:10.1371/journal.pone.0124267.
- PR (Présidence de la République) : 2004. Décret N°2004-292 du 20 mai 2004 fixant modalités d'exercice de la profession vétérinaire. République du Bénin. 8 pp.
- Repère médical : 2016. Liste des articles du n° 47, les macrolides. <http://www.repere-medical.com/article-231.html>.
- Samandoulougou S, Ilboudo AJ, Sanon/Ouédraogo G, Tindano K, Compaore H, Ouedraogo A, Savadogo A. and Traore AS: 2016. Utilisation de médicaments vétérinaires en production bovine et aviaire et sécurité sanitaire des aliments d'origine animale au Burkina Faso. The International Journal of Multi-disciplinary Sciences 4 : 50-79.
- Sanders P, Bousquet-Melou A, Chauvin C. et Toutain PL: 2011. Utilisation des antibiotiques en élevages et enjeux de santé publique. INRA Productions Animales 24: 199–204.
- Soumana BA : 2013. Étude de la distribution des médicaments vétérinaires et aspect réglementaire de la pharmacie vétérinaire au Niger. Thèse de doctorat en médecine vétérinaire à l'EISMV de Dakar (Sénégal). 135 pp.
- Stead S, Sharman M, Tarbin JA, Gibson E, Richmond S, Stark J. and Geijp E: 2004. Meeting maximum residue limits : an improved screening technical for the rapid detection of antimicrobial residues in animal food products. Food Additives and Contaminants 21: 216-221.
- Tano L: 2005. Indicateurs de qualité des médicaments vétérinaires. Communication à l'Atelier de sensibilisation sur la qualité des médicaments vétérinaires au Mali. Tenu du 22 au 25 février 2005 à Bamako, 7 pp.
- UE (Union Européenne) : 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. Journal Officiel de la Commission Européenne L15 : 1–72.
- UEMOA : 2010. Règlement n°08/2010/CM/UEMOA portant modification du règlement n°02 /2006/CM/UEMOA établissant des procédures communautaires pour l'autorisation de mise sur le marché et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un comité régional du médicament vétérinaire, 3 pp. <http://www.izf.net/pages/les-bulletins-officiels-lunion-conomique-et-mon-taire-ouest-africaine-uemoa>.