

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Dr. Tahar Moulay Saïda
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME

DE MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Biotechnologie végétale

Présentée par :

Melle. BOULGHITI Halima

Melle. KHALFAOUI Khadidja

Sur le thème intitulé :

Recherche des résidus antibactériens dans le lait de vache au niveau de la laiterie Giplait de Saida

Soutenu le 15/09/2020 devant le jury composé de:

Président : Mr AMMAM Abdelkader

MCA Université Dr Moulay Tahar Saida

Examineur: Mr BELLIL Yahia

MCB université Dr Moulay Tahar Saida

Encadrant: Mr KEBIR Nasr-Eddine

MCB Université Dr Moulay Tahar Saida

Année Universitaire : 2019-2020

لا يزال ضمان الأمن الغذائي موضوعاً رئيسياً وتحدياً رئيسياً لتنمية صناعة الأغذية الزراعية العالمية. أصبح الحد من المخاطر الهدف الأساسي للرقابة على صناعة الأغذية ، مما دفع الحكومات إلى الاستمرار في زيادة الاتجاهات المهمة لكثافة إدارة الإشراف الإداري على سلامة الأغذية. حظيت بقايا مضادات الميكروبات في الغذاء باهتمام كبير في السنوات الأخيرة بسبب المخاوف المتزايدة بشأن سلامة الأغذية والصحة العامة. يشكل وجودهم في الأطعمة ذات الأصل الحيواني تحدياً اجتماعياً واقتصادياً في التجارة الوطنية والدولية في المنتجات الحيوانية.

حليب البقر هو أغنى مصدر طبيعي للعناصر الغذائية وأيضاً الأكثر استهلاكاً في العالم. ومع ذلك ، يحتوي الحليب المتاح حالياً في السوق على مخلفات كيميائية مثل المبيدات الحشرية والمضادات الحيوية. لا يؤثر وجود بقايا المضادات الحيوية في الحليب على جودته فحسب ، بل إنه يشكل أيضاً خطراً كبيراً على صحة المستهلكين ، مثل مقاومة المضادات الحيوية ، تفاعل فرط الحساسية ، السرطنة ، الطفريات ، المسخ ، تثبيط نخاع العظام وتعطل الجراثيم المعوية الطبيعية .

في معظم المزارع التقليدية ، تُعالج الأبقار بانتظام بالمضادات الحيوية للوقاية ، والميتافيلاكسيس ، وتعزيز النمو ، لكن الحقل داخل الثدي أثبت أنه أحد أكبر مصادر التلوث. ومع ذلك ، فإن الاستخدام المفرط للمضادات الحيوية ضد العدوى في قطعان الألبان يؤثر على جودة الحليب المنتج ، وبالتالي على صحة المستهلكين ، بسبب وجود هذه المخلفات في الحليب. السبب الأكثر احتمالاً لوجود المخلفات هو عدم الالتزام بفترات الانسحاب. يمكن لبقايا المضادات الحيوية أن تتداخل مع عمليات تصنيع بعض منتجات الألبان ، مثل الزبادي والجبن ، عن طريق تأخير معالجات التخمير التي تتداخل مع تصنيع منتجات الألبان ، مما يقلل من إنتاج الأحماض والجبن. النكهات المرتبطة بإنتاج الزبدة وتقليل تخثر اللبن وتسبب ضعف نضج الجبن.

كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم وجود مخلفات المضادات الحيوية في اللبن الخام الذي تم جمعه من المزارع التابعة لمدينة المنبع لولاية سعيدة على مدى ستة أشهر في 2019-2020 والتوصل إلى توصية للتغلب على هذه المشكلة.

الكلمات الأساسية: الحليب؛ بقايا المضادات الحيوية في الحليب، مثبطات، مجموعة بيتا ستار، بكتيريا

حمض الاكتيك

Résumé

Garantir la sécurité alimentaire reste à la fois un sujet clé et un défi majeur pour le développement de l'industrie agroalimentaire mondiale. La réduction des risques est devenue l'objectif de contrôle fondamental de l'industrie alimentaire, ce qui incite les gouvernements à continuer à accroître les directions importantes de l'intensité de la gestion de la supervision administrative de la sécurité alimentaire. Les résidus d'antimicrobiens dans les aliments ont reçu beaucoup d'attention ces dernières années en raison des préoccupations croissantes concernant la sécurité sanitaire des aliments et la santé publique. Leur présence dans les aliments d'origine animale pose un défi socio-économique dans le commerce national et international des produits animaux. Le lait de vache, étant la source naturelle de nutriments la plus riche et aussi la plus consommée au monde. Cependant, le lait actuellement disponible sur le marché contient des résidus chimiques tels que des pesticides et des antibiotiques. La présence de résidus d'antibiotiques dans le lait affecte non seulement sa qualité, mais pose également un risque important pour la santé des consommateurs, comme la résistance aux antibiotiques, la réaction d'hypersensibilité, la cancérogénicité, la mutagénicité, la tératogénicité, la dépression médullaire et la perturbation de la flore intestinale normale (microbiote). Dans la plupart des fermes conventionnelles, les vaches sont régulièrement traitées avec des antibiotiques pour la prophylaxie, la métaphylaxie et la promotion de la croissance, mais l'injection intra-mammaire s'est avérée être l'une des plus grandes sources de contamination. Cependant, l'utilisation excessive d'antibiotiques contre les infections dans les troupeaux laitiers affecte la qualité du lait produit, et donc la santé des consommateurs, du fait de la présence de ces résidus dans le lait. La cause la plus probable de la présence de résidus est le non-respect des délais d'attente. Les résidus d'antibiotiques peuvent interférer avec les processus de fabrication de certains produits laitiers, tels que le yogourt et le fromage, en retardant les processeurs de fermentation qui interfèrent avec la fabrication des produits laitiers, ce qui diminue la production d'acide et d'arôme associés dans la production de beurre, réduire le caillage du lait et provoquer une mauvaise maturation des fromages.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la présence de résidus d'antibiotiques dans le lait cru collecté auprès des fermes affiliées à la laiterie Giplait à Saida sur une période de six mois en 2019-2020 et de conclure une recommandation pour surmonter ce problème.

Mots clés : lait, résidus antibiotiques, inhibiteurs, beta star combo, bactéries lactiques.

ABSTRACT

Guaranteeing food security remains both a key subject and a major challenge for the development of the global agri-food industry. Risk reduction has become the fundamental control objective of the food industry, prompting governments to continue to increase the important directions of the management intensity of administrative supervision of food safety. Antimicrobial residues in food have received a lot of attention in recent years due to growing concerns about food safety and public health. Their presence in foods of animal origin poses a socio-economic challenge in national and international trade in animal products. Cow's milk, being the richest natural source of nutrients and also the most consumed in the world. However, the milk currently available on the market contains chemical residues such as pesticides and antibiotics. The presence of antibiotic residues in milk not only affects its quality, but also poses a significant risk to the health of consumers, such as antibiotic resistance, hypersensitivity reaction, carcinogenicity, mutagenicity, teratogenicity, bone marrow depression and disruption of normal intestinal flora (microbiota). On most conventional farms, cows are regularly treated with antibiotics for prophylaxis, metaphylaxis, and growth promotion, but intra-mammary injection has proven to be one of the biggest sources of contamination. However, the excessive use of antibiotics against infections in dairy herds affects the quality of the milk produced, and therefore the health of consumers, due to the presence of these residues in the milk. The most likely cause for the presence of residue is failure to meet withdrawal periods. Residues of antibiotics can interfere with the manufacturing processes of some dairy products, such as yogurt and cheese, by delaying the fermentation processors that interfere with the manufacturing of dairy products, decreasing the production of acid and d aroma associated in the production of butter, reduce curdling of milk and cause poor maturation of cheeses.

The objective of this study was to assess the presence of antibiotic residues in raw milk collected from farms affiliated with the Giplait dairy in Saida over a period of six months in 2019-2020 and to conclude a recommendation to overcome this problem.

Key words: raw milk, antibiotic residue, inhibitors, beta star combo, lactic acid bacteria.

Remerciement

Je voudrais avant tout remercier le puissant DIEU qui m'a donné le courage et l'aide pour faire ce travail modeste.

Je souhaite sincèrement remercier Monsieur KEBIR Nasr-Eddine en tant qu'encadrant, pour son aide, sa patience, ces orientations tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Je remercie tous les responsables de la laiterie Giplait Saida et, à leur tête, la directrice du laboratoire, Madame Nacera, qui m'ont aidé et n'ont pas hésité à m'orienter pour faire ce travail.

Mes vifs remerciements sont adressés aux membres du jury: MR AMMAM Abdelkader MCA Université Dr Moulay Tahar Saida qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce travail.

Nos remerciements vont également à MR BELLIL Yahia MCB Université Dr Moulay Tahar Saida, pour le temps qu'il a consacré à la révision de ce modeste travail.

Enfin je tiens à remercier les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Table des matières

Résumé	
Remerciement	
Dédicace	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	01

Partie 01 : Synthèse bibliographique

Chapitre I : généralité sur le lait

1. Le lait	05
1.1 Définition	05
1.2 Composition du lait.....	06
1.3 Valeur nutritive du lait.....	06
1.3.1 Apport en lipides.....	06
1.3.2 Apport en glucides.....	06
1.3.3 Apport en protéines.....	07
1.3.4 Apport en vitamine.....	07
1.3.5 Apport en minéraux et oligoéléments.....	07
1.3.6 Apport en eau.....	08
1.4 Qualité nutritionnelle du lait de vache par rapport aux autres espèces laitières.....	09
1.5 Les méthode de conservation.....	10
1.6 Importance de la consommation.....	10
1.6.1 Dans le monde.....	10
1.6.2 En Algérie.....	12
1.7 produits laitiers.....	13
1.7.1 Lait fermenté.....	14
1.7.2 Le yaourt.....	14
1.7.3 Le fromage.....	15
1.7.4 La crème et le beurre.....	15

Chapitre II: les antibiotiques

1. Antibiotiques.....	16
1.1 Définition.....	16

Table des matières

1.2	Classifications des antibiotiques.....	16
1.2.1	selon leur importance.....	16
1.2.2	selon leur structure ou leur mécanisme d'action.....	16
1.3	mode d'action des antibiotiques.....	18
1.3.1	action sur la paroi membranaire.....	19
1.3.2	action sur la synthèse protéique.....	19
1.3.3	action sur les voies métaboliques.....	20
1.3.4	action sur la membrane interne.....	20

Chapitre III: résidus d'antibiotique

1.	Les résidus d'antibiotique.....	22
1.1	Définition.....	22
1.2	Origine des résidus d'antibiotique.....	22
1.2.1	Utilisation des antibiotiques à titre thérapeutiques curatif.....	22
1.2.2	Utilisation en metaphylaxie.....	23
1.2.3	Utilisation en anti bio prévention.....	23
1.2.4	Utilisation des antibiotiques comme aditifs alimentaires.....	23
2.	Les causes de contamination du lait par les résidus d'antibiotiques	23
2.1	les erreurs commises par l'éleveur.....	23
2.2	la mauvaise utilisation du médicament	24
2.3	La contamination par le matériel de traite	24
2.4	L'absence d'identification des animaux.....	24
2.5	La mauvaise hygiène lors de la traite	24
2.6	L'adjonction volontaire d'antibiotiques dans le lait	24
2.7	Le non respect du délai d'attente	24
3.	Conséquence économique.....	24
4.	Risque engendrés par la présence d'antibiotique dans le lait pour l'industrie laitière.....	25
4.1	risques technologiques.....	25
4.2	risques économiques.....	26
4.3	risques de toxicité directe.....	26
4.4	risques cancérigène.....	27
4.5	risques bactériologiques.....	27
4.6	modification de la flore digestive du consommateur.....	27
5.	Limite maximale des résidus.....	27
5.1	définition.....	27
5.2	Principe généraux des LMR.....	28

Table des matières

5.3	réglementation algérienne.....	28
6.	Délai d'attente.....	29
7.	Resistance des résidus à la température.....	30
8.	Effet des antibiotiques sur la fermentation.....	30
9.	Bactéries lactiques dans la transformation des produits laitiers.....	31
10.	Effet des antibiotiques sur les bactéries responsables d'arôme dans le fromage.....	33
11.	Résidus d'antibiotiques et acide lactique.....	34
12.	Résidus d'antibiotiques et conservation des aliments	35
13.	Perte économique due aux résidus d'antibiotique.....	35
14.	Antibiotiques et l'antibiorésistance	35
14.1	définition d'antibiorésistance.....	35
14.1.1	résistance naturelle.....	36
14.1.2	résistance acquise.....	36
 <i>Partie 02 : Expérimentale</i>		
1.	matériel et méthode.....	37
1.1	kit beta star.....	37
1.2	principe de kit.....	38
1.3	incubateur à sec.....	38
2.	protocole d'analyse.....	39
3.	résultat et discussion.....	41
Conclusion		46
Recommandation.....		48
Référence bibliographique.....		50

Liste des tableaux

Tableau 01: concentration de minéraux et vitamines dans le lait.....	08
Tableau 02: Composition du lait chez différentes espèces	09
Tableau 03: composition chimique moyenne du lait de différentes espèces.....	10
Tableau 04: les quantités disponibles de lait et de produits laitiers.....	11
Tableau 05: classifications des principales molécules antibiotiques utilise en buiatrie	17
Tableau 06: les principaux antibiotiques utilisés.....	20
Tableau 07: nombre de collecteur dont le lait est positif à la présence de résidus/mois.....	41
Tableau 08: quantité de lait en litre refusé par mois de décembre 2019 au mai 2020.....	42

Liste des figures

Figure 01: lait écrémé ; lait entier ; lait demi écrémé, lait UHT.....	13
Figure 02: lait fermenté.....	14
Figure 03: yaourt.....	14
Figure 04: fromage.....	15
Figure 05: beurre.....	15
Figure 06: crème.....	15
Figure 07: Mode d'action des antibiotiques.....	19
Figure 08: traitement intra mammaire.....	25
Figure 09: fermentation gazeuse dans le caillé en faisant apparaître de multiples petits trous et gonfler la pâte.....	34
Figure 10: kit beta star.....	37
Figure 11: incubateur à sec.....	38
Figure 12: des échantillons de lait.....	39
Figure 13: résultat présente les cas des résultats obtenus.....	40
Figure 14: graphe présente le nombre de collecteur dont le lait est positif à la présence de résidus/mois.....	41
Figure 15: quantité de lait en litre refusé par mois de décembre 2019 au Mai 2020	42
Figure 16 : delvotest	44
Figure 17,18, 19, 20 : résultat obtenus par delvotest	44-45

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Aa : acide amine

ADN : acide désoxyribonucléique

AGPI : acide gras polyinsaturé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARNT : acides ribonucléiques de transfert

c° : degré Celsius

Ca : calcium

FAO : organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

g : gramme

g/l : gramme / litre

LAB : fermentation avec des bactéries lactiques

LMR : limite maximal des résidus

MG : matière grasse

mg/l : milligramme/litre

ml : millilitre

ng/g : nanogramme/ gramme

OMS : organisation mondial de la santé

p : phosphore

pen. G : pénicilline G

ph : potentiel hydrogène

ppb : partie par billion

ppm : partie par million

Kcal/l : kilo calorie/ litre

Kg : kilo gramme

s : seconde

Liste des abréviations

TB : taux butyreux

Ug : microgramme

Introduction

Le problème de la satisfaction des besoins alimentaires d'une population mondiale croissante devient de plus en plus aigu. Les médicaments qui améliorent le taux de prise de poids, améliorent l'efficacité alimentaire ou préviennent et traitent les maladies chez les animaux destinés à l'alimentation sont indispensables pour relever le défi de fournir des quantités adéquates de nourriture à cette population. Mais le bénéfice d'une production améliorée grâce à l'utilisation de médicaments pour animaux chez les espèces productrices d'aliments n'est pas obtenu sans risque, suite aux dangers associés aux résidus de médicaments qui restent dans les tissus des animaux traités au moment de l'abattage, ou dans leurs productions. Si les médicaments d'origine animale n'étaient pas absorbés ou étaient métabolisés en produits inoffensifs, il n'y aurait pas de problème. Malheureusement, ce n'est généralement pas le cas. Il est donc nécessaire de collecter des données sur les résidus et leur innocuité pour établir des concentrations de résidus sûres et des délais d'attente pour les médicaments destinés aux animaux destinés à l'alimentation. Et, il est tout aussi important que les animaux abattus, ainsi que leurs productions tel que le lait les œufs soient surveillés pour d'éventuels résidus dangereux **Bruchi, F et al ,2011.**

L'objectif du développement de systèmes alimentaires durables est considéré comme hautement prioritaire par plusieurs organisations intergouvernementales. Différents systèmes de gestion agricole peuvent avoir un impact sur la durabilité des systèmes alimentaires, car ils peuvent affecter la santé humaine ainsi que le bien être des animaux, la sécurité alimentaire et la durabilité environnementale **Mie, A, Andersen, et al, 2017.**

Les résidus d'antimicrobiens dans les aliments ont reçu beaucoup d'attention ces dernières années en raison de préoccupations croissantes en matière de sécurité alimentaire et de santé publique. Leur présence dans les aliments d'origine animale constitue un défi socio-économique dans le commerce international des produits animaux. Les principales implications pour la santé publique des résidus antimicrobiens comprennent le développement de la résistance aux antimicrobiens, la réaction d'hypersensibilité, la cancérogénicité, la mutagénicité, la tératogénicité, la dépression de la moelle osseuse et la perturbation de la flore intestinale normale **Okacha RC et al , 2018.**

Il semble y avoir une hiérarchie des préoccupations concernant la consommation des médicaments destinés aux animaux et la santé humaine. La résistance aux antibiotiques est un problème mondial rencontré dans les environnements humains et animaux, et est favorisée par une sur-utilisation, une surveillance inadéquate et une utilisation inappropriée dans tous les domaines de la médecine humaine et animale. Seul un effort multilatéral peut contenir la présence de résidus médicamenteux. L'utilisation inappropriées d'antibiotiques doit être

Introduction

contrôlée dans tous les environnements bien que la résistance se développe chez tout animal, y compris l'homme, chez qui des antibiotiques sont administrés, la résistance elle-même ne peut pas être automatiquement liée à un état pathologique. Les données actuelles indiquent que la contamination microbienne des aliments cause beaucoup plus de cas de maladie humaine que les organismes résistants aux antibiotiques transmis des animaux aux humains. **National Research Council (US) Academies Press (US); 1999**

Les consommateurs insistent sur la production de produits laitiers surs et sains. La profession vétérinaire participe depuis longtemps à l'élaboration et à la mise en œuvre de pratiques médicales destinées à garantir que la sécurité alimentaire commerce dans la ferme laitière; cette prémisse est un axe majeur de la production matière. Ainsi la sécurité sanitaire des aliments issus de la production animal est une compréhension clé entre le consommateur et le producteur. ceux qui sont impliqués dans la production de lait ou de viande doivent disposer des outils et des informations nécessaires pour protéger la chaîne alimentaire. Cependant. Les outils nécessaires (tests fiables de résidus d'antibiotiques) ne sont pas disponibles dans la plus part des cas, et le manque de tests fiable souligne un besoin sérieux de protéger le producteur et le consommateur dans le développement futur du produit **Mufizur Rahmanet al, 2013.**

Un bon contrôle réglementaire des pesticides et des médicaments vétérinaires est la première ligne de défense contre l'apparition des résidus indésirables dans les produits agricoles.les procédure de contrôle doivent être conçues pour garantir que chaque nouveau produit est adapté à l'usage auquel il est destiné et qu'il ne donnera pas lieu à des résidus inacceptables dans les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux s'il est utilisé conformément aux instructions sur l'étiquette enregistrée.il devrait y avoir une législation pour ériger en infraction le vente ou la mise en vente de tout produit non enregistré.de cette manière. On peut faire en sorte que les agriculteurs n'aient accès qu'à des produits approuvés et correctement étiquettes. tout résidus trouvé dans les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux peut alors être considéré comme une preuve de mauvaise utilisation. Un contrôle efficace de l'utilisation à la ferme est une question beaucoup plus difficile et pour cette raison, de nombreuses autorités ne sont pas convaincues de la valeur d'une législation donnant le pouvoir de contrôler l'utilisation.**L. M, 1985**

Les organismes de réglementation des états doivent surveiller les activités de l'industrie en effectuant des inspections inopinées sur place pour prélever des échantillons du lait des camions-citernes et pour examiner les dossiers et instaurer un programme d'échantillonnage aléatoire.si les tests révèlent que le lait est positif pour les résidus de médicaments, le lait est retiré de la

Introduction

chaîne alimentaire humaine ou animale, sauf s'il est reconditionné de manière acceptable conformément aux directives de la politique de conformité **Stokestad et al 1950**.

Deux facteurs majeurs ont agi pour augmenter le risque perçu pour la santé humaine en raison de la présence de résidus dans les animaux ou leurs produits dérivés. Le premier facteur concerne les progrès technologiques qui permettent la détection des résidus en quantités de plus en plus petites, par exemple au niveau de la partie par milliard et partie par billion (ppb). Le deuxième facteur concerne les activités des médias et des groupes de consommateurs pour porter les informations concernant ces dangers perçus à l'attention du public consommateur. Cela a amplifié la nécessité de définir systématiquement le risque associé aux niveaux actuellement détectés.

Dans la technologie laitière les résidus d'antibiotique dans le lait cru perturbent la fermentation microbienne des ferments ou même l'arrêtent, affectent la qualité des produits laitiers et cause d'énormes pertes économiques. La production de fromage dépend principalement du degré d'acidité développé ainsi que de la quantité totale d'acide produit. Si ceux-ci sont réduits par rapport à l'optimum, la qualité du fromage en souffre.

Les cultures de démarrage actives sont la clé de la fabrication réussie de produits laitiers fermentés, mais leur activité peut être anéantie s'il y a des traces de résidus d'antibiotiques.

Un tel lait contaminé présente un risque économique important pour la laiterie. Le fromage cheddar par exemple à base de lait contenant des résidus de pénicilline développe une saveur fermentée, un corps faible et pâteux après 3 mois de vieillissement et le camembert devient gazéifié **Albright et al., 1961**.

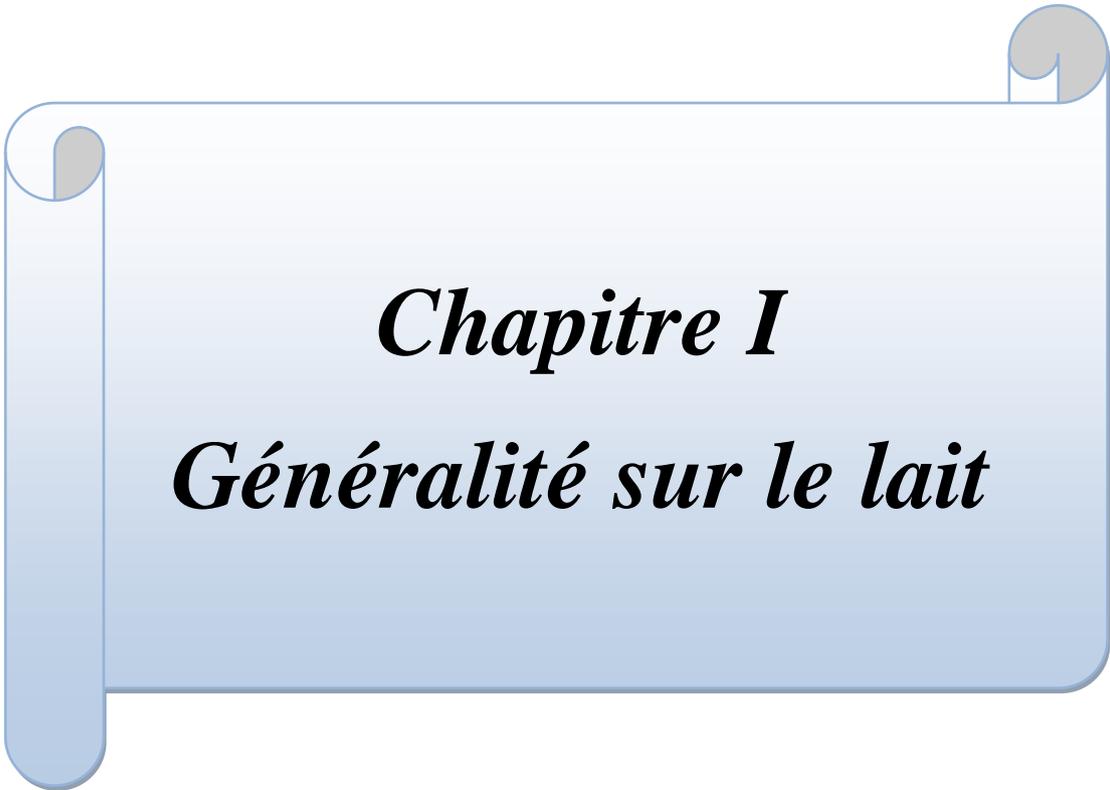
Il est également temps que les organisations nationales et internationales commencent à reconnaître les médicaments à usage vétérinaire en tant que partie intégrante des programmes de santé animale. La plupart des programmes de santé animale ont été mis en place avant l'avènement des médicaments vétérinaires et du contrôle des résidus de ces médicaments.

On peut en effet affirmer que les résidus de médicaments animaux représentent un plus grand potentiel pour le mal que certaines zoonoses.



Synthèse bibliographique





Chapitre I
Généralité sur le lait

Le lait est produit par les cellules sécrétrices des glandes mammaires des mammifères. Il est destiné à l'alimentation des nourrissons. Il est riche en protéines et en glucides. De nombreux produits industriels. Le lait de vache est un allergène à déclaration obligatoire.

Le lait et les produits laitiers occupent une place prépondérante dans l'alimentation humaine.

GUERRAB et al 2012.

1. Le lait

1.1. Définition:

Selon le congrès international des répressions des fraudes en 1909, le lait est le produit intégral de la traite total et ininterrompue d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée, il doit être recueilli proprement et ne pas contenir de colostrum. **Freund, 1996.**

Le décret de 25 mars 1924 précise : la définition lait sans indication de l'espèce animal de provenance est réservé au lait de vache, tout lait provenant d'une femelle laitière autre que la vache, doit être désigné par la dénomination « lait » suivi de l'indication de l'espèce animal dont il provient :lait de chèvre, lait de brebis.....

Selon l'article 2 du décret du 25 Mars 1924 modifié et complété par le décret N 71-6 du 04 janvier 1971 Ne peut pas être considéré comme propre à la consommation humaine :

- 1 Le lait provenant d'animaux atteints de maladies bien définies ;
- 2 Le lait coloré, malpropre ou malodorant ;
- 3 Le lait provenant d'une traite opérée moins de sept jours après le part et d'une manière générale le lait contenant du colostrum ;
- 4 Le lait provenant d'animaux mal nourris et manifestement surmenés ;
- 5 Le lait contenant des antibiotiques ou des antiseptiques ;
- 6 Le lait coagulant à l'ébullition.

Le code FAO/OMS donne comme définition du lait « la dénomination lait » est réservée exclusivement au produit de la sécrétion mammaire normale obtenu par une ou plusieurs traites sans aucune addition ou soustraction ».

Le lait est un liquide physiologique extrêmement fragile à l'état naturel « lait cru » car il renferme des germes dont le nombre et la nature dépendent :

- De l'hygiène des animaux et des personnes qui le recueillent ;
- De la propreté de la traite et des ustensiles machine à traire, seaux, tanks ;
- De la température ambiante ;
- Du délai de livraison à l'usine. **kebir et al 2017.**

Les traitements industriels ont pour but l'assainissement du lait et sa meilleure conservation **Boudier et Luquet ;1981.**

1.2. Composition du lait:

Le lait de vache est un liquide opaque de couleur blanchâtre, plus en moins jaunâtre selon la teneur en β -carotène de sa matière grasse. Sa saveur est douce et son odeur faible mais identifiable. C'est un liquide légèrement visqueux dont la composition et les caractéristiques physicochimiques varient sensiblement selon les espèces animales et selon les races .

Ces caractéristiques varie également au cours de la période de lactation ainsi qu'au cours de la traite. **Boultif latifa,2014.**

D'après **Florence courtet,2010 ;** Le lait est un mélange complexe constitué à 90% d'eau et qui comprend :

- une solution vraie contenant les sucres, les protéines solubles, les minéraux et les vitamines hydrosolubles ;
- une solution colloïdale contenant les protéines, en particulier les caséines ;
- une émulsion de matières grasses dans l'eau.

La densité du lait est de 1,030 à 1,034 g/mL.

Le pH du lait est proche de la neutralité : 6,6 à 6,8.

1.3. Valeurs nutritives du lait :

Le lait est généralement considéré comme un aliment très complet du point de vue nutritionnel car il apporte à la fois des protéines, des glucides, des lipides et des minéraux.

1.3.1. Apports en lipides :

Les matières grasses sont présentes dans le lait sous forme d'une émulsion de globules gras. La teneur en matières grasses du lait est appelée taux butyreux (TB).

La teneur en lipides du lait de consommation courante est standardisée à un taux minimum de 36 g par litre de lait entier (peut varier de 35 à 45 g par litre). Cette teneur en lipides confère au lait entier une valeur énergétique importante (700 Kcal /litre). Le lait demi écrémé et écrémé apportent respectivement 15 à 18 g/L et 1 g/L de lipides.

1.3.2. Apports en glucides :

Le lactose, glucide essentiel du lait, favorise l'absorption du calcium contenu dans cet aliment. Un litre de lait, qu'il soit entier ou écrémé, apporte 50 g de lactose.

1.3.3. Apports en protéines :

Un litre de lait de vache, qu'il soit entier ou écrémé apporte 35 g de protéines. Il s'agit principalement de caséine, de lactalbumine et de lactoglobuline. Tous les acides aminés indispensables sont présents, ces protéines sont très bien assimilées par l'organisme. **Boultif Latifa,2014.**

1.3.4. Apports en vitamines :

Le lait entier est une source appréciable en vitamine A, la teneur en vitamine D est variable (plus élevée dans le lait d'été que dans le lait d'hiver). Presque toutes les vitamines du groupe B sont présentes, en particulier la vitamine B12 .

1.3.5. Apports en minéraux et oligo-éléments :

Les minéraux contenus dans le lait, prennent plusieurs formes ; ce sont les plus souvent des sels, des bases et des acides. A cette liste s'ajoutent certains éléments, comme le soufre présent dans les protéines et les oligo-éléments suivants, qui sont présents à de faibles concentrations à l'état de trace : manganèse, bore, fluor, silicium, brome, molybdène, cobalt, baryum, titane, lithium et probablement certains autres. **BENZAOUI Khadidja,2016.**

Michel A.wattiaux présente La concentration de minéraux et vitamines dans le lait selon le tableau n°01.

Tableau 01 : concentration de minéraux et vitamines dans le lait

MINERAL	mg/100ml	VITAMINE	µg/100ml
potassium	138	Vit A	30.0
Calcium	125	Vit D	0.06
Chlore	103	Vit E	88.0
Phosphore	96	Vit K	17.0
Sodium	58	Vit B1	37.0
Soufre	30	Vit B2	180.0
Magnésium	12	Vit B6	46.0
Micro minéraux	<0,1	Vit B12	0.4
		Vit C	1.7

µg = 0,001 gramme.

Micro minéraux Inclut : le cobalt, le cuivre, le fer, le manganèse, le molybdène, le zinc, le sélénium, l'iode, etc.

1.3.6. Apports en Eau :

La valeur nutritive du lait est particulièrement élevée grâce à l'équilibre entre les nutriments qu'il contient. La qualité d'eau dans le lait reflète cet équilibre. Chez tous les animaux, l'eau est le nutriment requis en quantité élevée, et le lait contient beaucoup d'eau (90%). La quantité d'eau dans le lait est contrôlée par la quantité de lactose synthétisé par les cellules sécrétrices de la glande mammaire. L'eau nécessaire pour la formation du lait est prélevée du sang. La production de lait diminue rapidement lorsque l'eau n'est pas disponible : elle chute le jour même que la vache ne peut consommer la quantité d'eau requise. Il est donc important de fournir aux vaches laitières une source d'eau potable continuellement. **Michel A. wattiaux.**

La composition des différents laits d'animaux varie considérablement d'une espèce à l'autre, mais aussi à l'intérieur d'une même espèce, voire à l'intérieur des types ou des races d'espèces l'époque de l'année et du débit lacté. **Florence courtet,2010.**

Tableau 2 : Composition du lait chez différentes espèces(quantité par 100g)(Michel A.wattiaux ; institut babcock)

Composants	vache	buffle	humain
Eau (g)	88.0	84.0	87.5
Energie(kcal)	61.9	97.0	70.0
Protéine (g)	3.2	3.7	1.0
Matière grasse(g)	3.4	6.9	4.4
Lactose(g)	4.7	5.2	6.9
Minéraux(g)	0.72	0.79	0.20

1.4. Qualité nutritionnelle du lait de vache par rapport aux autres espèces laitières :

La vache assure de loin la plus grande part de la production mondiale de lait (90%), même en pays tropicaux (70%). Ce lait est de tous le plus connu et les données qui le caractérisent sont sans doute les plus exactes. Il est logiquement aussi le produit laitier le plus consommé et étudié en nutrition humaine.

Les laits sécrétés par les différentes espèces de mammifères présentent des caractéristiques communes et contiennent les mêmes catégories de composants. Cependant, les proportions respectives de ces composants varient largement d'une espèce à l'autre (Tableau3). **Florence courtet,2010.**

Tableau 3 : Composition chimique moyenne du lait de différentes espèces (g/L)

	Matière sèche	Matière protéique	Lipides (MG)	Lactose	Cendres (MM)	Calcium (Ca)	Phosphore (P)
Vache	132	35	38	50	7,2	1,25	0,95
Chèvre	115	34	35	45	8	1,35	1
Brebis	185	60	70	45	8,7	1,9	1,5
Buffle	174	38	77	48	7,8	1,8	1,8
Jument	105	25	16	61	4,5	1	0,6
Femme	120	13	39	70	2	0,3	0,15

1.5. Les méthodes de conservation

Avant la commercialisation, les laits subissent plusieurs traitements physiques : la Standardisation pour harmoniser la composition de laits, l'homogénéisation pour stabiliser la matière grasse et le traitement thermique pour assurer sa conservation. Le lait stérilisé ultra haute température (UHT), est chauffé de 140 à 150 °C pendant 1 à 2 s, le lait pasteurisé de 63°C à 95°C pendant 30 minutes à 1 s. Le lait peut également être concentré, en poudre, fermenté ou caillé . Les techniques industrielles appliquées au lait et aux produits laitiers sont relativement douces et n'ont pas ou peu d'impact sur l'allergénicité .**Guerrab djilali 2012.**

1.6. Importance de la consommation

1.6.1 dans le monde :

La consommation du lait et des produits laitiers n'est connue avec précision que pour les pays développés. Par contre , la FAO dispose pour tous les pays des statistiques sur les quantités disponibles par personne et par ans, de lait et produits laitiers(le beurre étant exclu) exprimés en équivalent lait, ainsi que la quantité de beurre. **Boultif 2014.**

Tableau 04 : les quantités disponibles de lait et de produits laitiers (beurre exclu) par pays(kg/personne/an)

Pays	Quantité disponible
Quantité supérieure à 243,4 kg/an (soit 666 g/jour)	
Autriche	251.3
Finlande	337.7
France	277.7
Allemagne (nouveaux länder)	251.8
Allemagne (ex-RFA)	243.5
Islande	302.2
Irlande	323.1
Pays-Bas	298.5
Italie	261.7
Nouvelle-Zélande	267.4
Norvège	278.5
Suède	324.7
Etats-Unis	247.0
Quantité comprise entre 182,6 d 243,4 kg/an (soit entre 500 et 666 /jour)	
Australie	216.6
Belgique Luxembourg	207.8
Bulgarie	201.3

Canada	228.7
Tchécoslovaquie	196.7
Danemark	205.6
Grèce	229.4
Malte	183.0
Polone	234.7
Somalie	206.6
Royaume-Uni	232.7
Uruguay	206.6

1.6.2 en Algérie :

selon **GRIFFOUL2007** cité par **BOULTIF 2014** , l'Algérie est le premier consommateur laitier du Maghreb et le second pays au monde importateur de lait et de ses dérivés avec un marché annuel estimé, en 2004, à 1.7 milliard de litres. plus de trois milliards de litres en 2007 Et une consommation moyenne de l'ordre de 115 litre par habitant et par an en 2010(**Ghazi et al 2011**).

En Algérie, le lait occupe une place importante dans la ration alimentaire car il représente la principale source de protéine d'origine animal, en 1990 par exemple on estime que le lait compté pour 65.5% dans la consommation de protéine d'origine animal, devançant largement la viande 22.4% et les œufs 12.1%. cela est du surtout au cout car un gramme de protéines à partir du lait coute huit fois moins cher que la même quantité à partir de la viande ; en terme énergétique, une calorie obtenue à partir de la viande est vingt fois plus chère que celle du lait **Amellal.1995**.

1.7. Les produits laitiers

Le développement du secteur agricole et agroalimentaire constitue un enjeu majeur pour l'Algérie sur le plan économique, politique et social. Le chiffre d'affaires réalisé par l'industrie agroalimentaire représente 40% du total du chiffre d'affaires des industries algériennes hors hydrocarbures. La consommation des produits laitiers a connu une croissance continue; l'Algérie étant le premier consommateur de lait au sein du grand Maghreb, cette filière est menacée par la conjoncture actuelle : les entreprises évoluent de plus en plus dans des environnements où les avancées technologiques et l'innovation sont des facteurs essentiels pour l'obtention d'avantages concurrentiels Amellal, 1995.

En Algérie, le produit fabriqué est, en majeure partie, un lait reconstitué en usine. il peut être :

- entier : 28g/L de matière grasse.
- partiellement-écrémé : 15 à 20g/L de matière grasse
- écrémé : 0g/L de matière grasse.

Les fabricants de lait offrent essentiellement du lait pasteurisé conditionné en sachet. Certains fabricants ont innové par :

- le conditionnement de lait entier,
- la production du lait UHT.

Le second stade du processus de fabrication consiste à la transformation du lait en produits Laitiers. Une large gamme de produits laitiers fermentés est commercialisée à travers le monde. Il existe un grand nombre de laits fermentés provenant de plusieurs pays et qui diffèrent par leur matière première, leur flore microbienne, leur technologie, leur texture, leur goût et leur durée de conservation.



Figure 01 : lait écrémé ; lait entier ; lait demi écrémé, lait UHT

1.7.1 Le Lait fermenté

Les laits fermentés sont des produits laitiers transformés par une fermentation essentiellement lactique qui aboutit à l'acidification et à la gélification du lait. Les laits fermentés algériens sont le L'ben et le Raïb. **leksir choubaila2012.**



figure 02 : les laits fermentes

1.7.2 Le yaourt

C'est le produit de fermentation lactique du lait. Les ferments utilisés sont *Streptococcus thermophilis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*. **Guerrabe djellali ,2012.** Ces bactéries doivent être vivantes dans le produit et leur nombre doit dépasser dix millions par gramme de yaourt à la date limite de conservation **leksir choubaila2012.**



figure 03 : yaourt

1.7.3 Le fromage

Le fromage, selon la norme du codex alimentarius .STAN A-6 – 1978 Amendé en 2006 ; est le produit affiné ou non affiné, de consistance molle ou semi dure, dure ou extra dure obtenu après coagulation du lait, lait écrémé, lait partiellement écrémé, crème, crème de lactosérum ou babeurre, seuls ou en combinaison, qui peut être enrobé et dans lequel le rapport protéines de lactosérum : caséines ne dépasse pas celui du lait. On obtient le fromage par coagulation complète ou partielle du lait grâce à l’action de la présure ou d’autres agents coagulants appropriés et par égouttage partiel du lactosérum résultant de cette coagulation ; on peut aussi faire appel à des techniques de fabrication entraînant la coagulation du lait de manière à obtenir un produit fini ayant des caractéristiques physiques, chimiques et sensorielles similaires à celles de la définition précédente. **Hasane madjoudji,2018.**

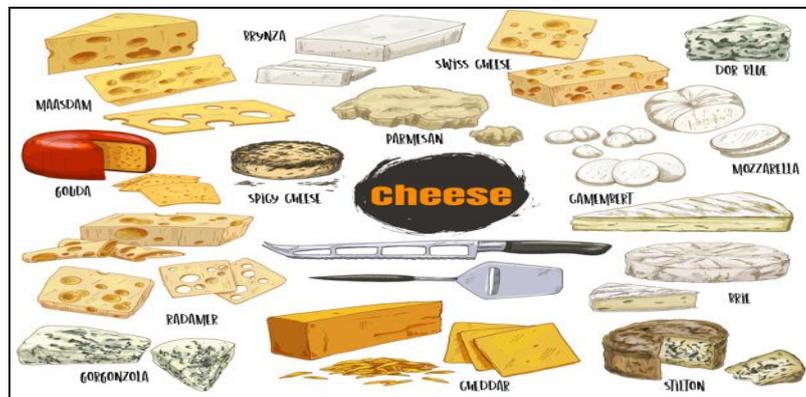


figure 04 : les fromages

1.7.4 La crème et le beurre

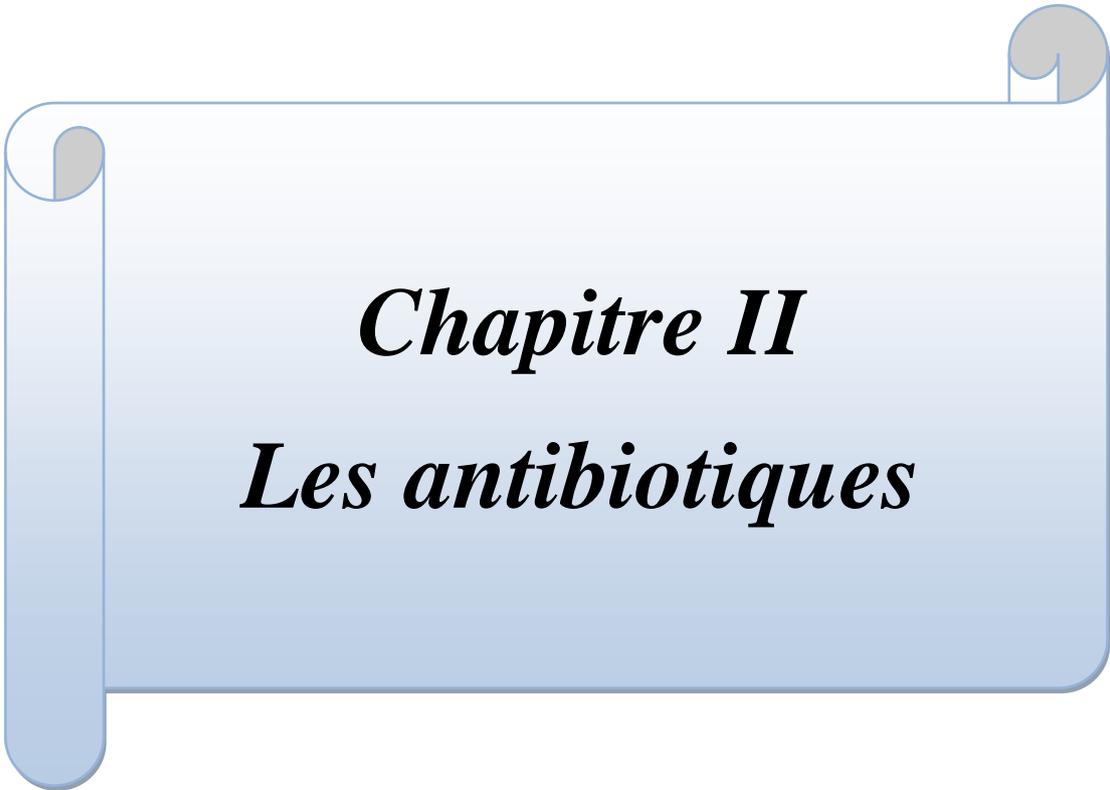
La crème est une émulsion lipides/eau, elle contient la presque totalité des lipides du lait et 2,7 g de protéines pour 100 g. Le beurre est fabriqué à partir de la crème (le barattage) et contient 0,8 g de protéines pour 100 g **Guerrabe djellali ,2012.**



Figure 05 : beurre



figure 06 : crème



Chapitre II
Les antibiotiques

1. Antibiotique:

Les antibiotiques, sont des médicaments d'utilisation courante en médecine, ils sont cependant de découverte relativement récente et ont permis de sauver de nombreuses vie. En 1897. Ernest Duchesne met en évidence les propriétés de certain moisissures (*Penicillium glaucum*), mais ce n'est qu'en 1928 que Alexandre Fleming découvre officiellement la Pénicilline, et ce n'est qu'en 1943, quelle sera produite industriellement. **Boultif Latifa, 2014**.

1.1. Définition:

Un antibiotique est une « substance chimique naturelle produite par un microorganisme qui, à faible concentration, a le pouvoir d'inhiber la croissance ou de détruire certains bactéries ou d'autres micro-organismes ». **BENZAOUI Khadidja, 2017**.

Actuellement les antibiotiques se définissent comme des molécules antibactériennes synthétiques ou naturelles (d'origine biologique) capable d'inhiber la croissance des bactéries ou les détruire à des doses très faibles dans le premier cas ; on parle des antibiotiques bactériostatiques et dans le second cas on parle des antibiotiques bactéricides **Addali Mohamed, 2013**.

Les sources principales des antibiotiques sont les champignons, mais aussi les bactéries. Il existe également des antibiotiques entièrement synthétiques. Ils sont définis aussi par leur spectre d'activité, leur toxicité sélective, leur mode d'action, et leurs propriétés pharmacocinétiques **Boultif Latifa, 2014**.

D'après **BENZAOUI Khadidja, 2017**, les antibiotiques vétérinaires sont généralement utilisés en élevage à des buts, thérapeutique, prophylactique, métaphylactique et comme additifs alimentaires ou promoteur de croissance.

1.2. Classe des antibiotiques :

1.2.1. Selon leur importance

Antibiotiques sont aussi classés selon leur importance aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. dans cette classification, l'importance des antibiotiques a été établie par la réponse des panels d'experts, mais aussi sur le fait que les antibiotiques est l'option de choix pour traiter des infections bactériennes graves et qu'il n'existe pas ou peu de molécules de substitution **David Francoz, 2014**.

1.2.2. selon leur structure ou leur mécanisme d'action

Les antibiotiques sont classe dans différents familles selon leur structure et leur mode d'action certain antibiotiques sont dits à large spectre c'est-à-dire qu'ils sont capable d'agir sur

Synthèse bibliographique

un large éventail des bactéries différents, alors que d'autres sont dits à spectre étroit, c'est-à-dire qu'ils agissent sur un nombre restreint et spécifique de bactéries **David Francoz, 2014**.

Cette classification est la plus utilisée car, fondée sur la structure chimique de base d'un chef de file, premier d'une série, elle regroupe en familles ou classes des produits ayant des caractéristiques communes : de structure, de spectre d'activité, de cible moléculaire bactérienne, de sensibilité à des mécanismes de résistance et d'indications cliniques.

Le tableau n5 présente les caractéristiques des principales familles antibiotiques utilisées en médecine **Chatellet, 2007**.

Tableau 05 : classification des principales molécules antibiotiques utilisées en médecine Chatellet, 2007

famille	Sous -famille	Origine	Molécule (s)
Beta-Lactamines	Pénicilline	Naturelle	Pénicilline G
		semi- synthétique	Oxacilline et Cloxacilline (group M)
			Ampicilline et amoxicilline (groupe A)
	Céphalosporine	Naturelle ou semi-synthétique	Céfalothine, Cefalexine (1ère génération)
			Céfalonium (2ème génération)
			Céfopérazone, Cefotiofur (3ème génération)
			Cefquinome(4ème génération)
Polypeptides		Naturelle	Colistine
			Baccitracine
Aminosides		Naturelle ou semi-synthétique	Streptomycine, Kanamycine, apramycine ,gentamicine, éomycine.....
			Spectinomycine

Synthèse bibliographique

Macrolides		Naturelle ou semi-synthétique	Erythromycine, spiramycine, tylosine, tilmicosine
Tétracyclines		Naturelle ou semi-synthétique	Oxytétracycline, chlortétracycline
Phénicolés		Semi-synthétique	Florfénicol
Apparentés aux macrolides	lincosamides	Naturelle	Lincomycine, clindamycine
Sulfamides		Synthétique	Sulfaguanidine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine.....
Quinolones		Synthétique	Acide nalidixique et oxolinique(1 ^{ère} génération)
			Fluméquine(2 ^{ème} génération)
			Enro-, dano-, marbo-, difloxacin (3 ^{ème} génération)

1.3. Mode d'action des antibiotiques :

Les différentes classes d'antibiotiques agissent à différents niveaux chez les bactéries.

Ils agissent notamment au niveau de la biosynthèse de la paroi bactérienne et des protéines du métabolisme des acides nucléiques, et au niveau de la membrane cytoplasmique **Benzaoui khadidja, 2017.**

D'après **M. archambaud, 2009** Les principaux modes d'action des antibiotiques présentés ci-dessous par l'image 07.

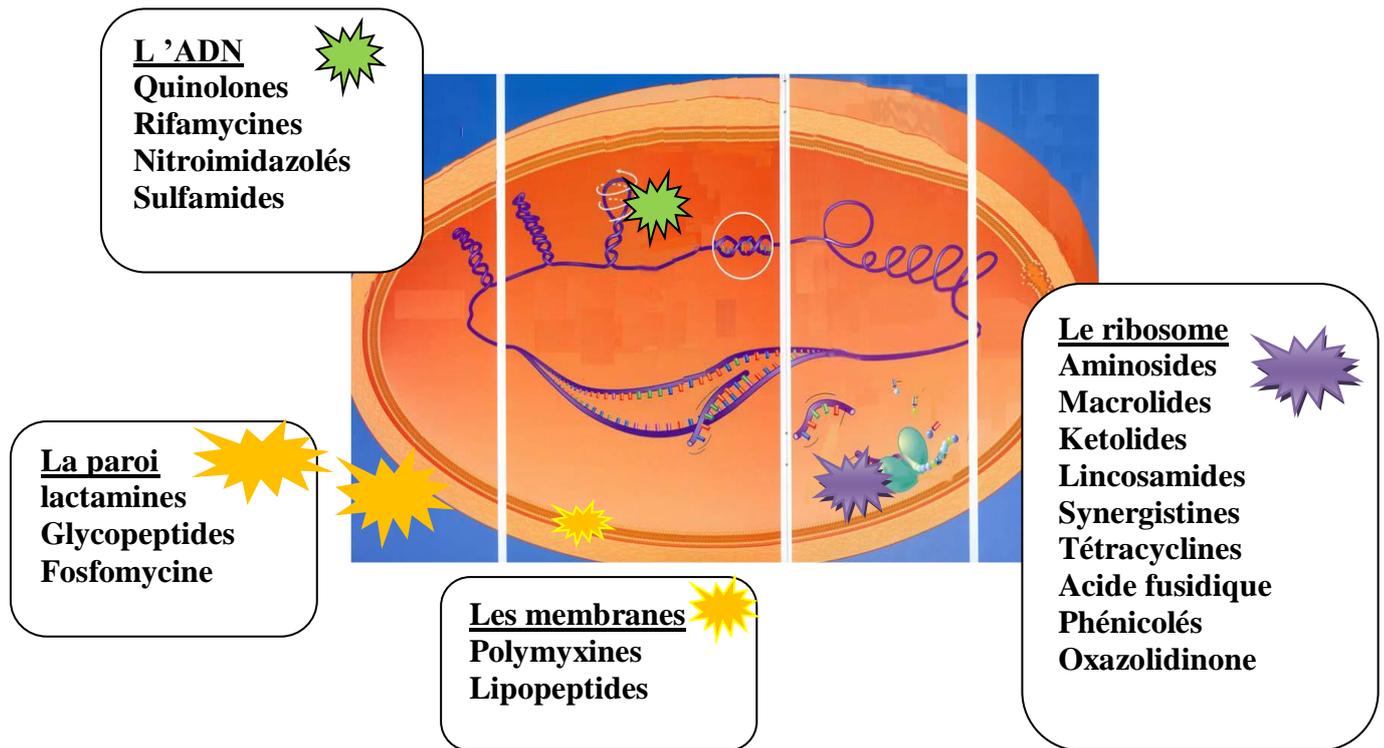


Figure 07 : mode d'action des antibiotiques

1.3.1. Action sur la paroi membranaire :

Ce sont des antibiotiques qui agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Les β -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane en bloquant la formation des ponts inter peptidiques via une interaction avec les protéines liant les pénicillines ou PLP.

1.3.2. Action sur la synthèse protéique :

L'antibiotique va venir se fixer sur l'une des sous unités des ribosomes bactériens. Ces ribosomes ont un rôle essentiel dans la transcription de protéine, ils vont ainsi encoder des protéines anormales et non fonctionnelles. Ces protéines défectueuses seront par la suite intégrées à la membrane cytoplasmique engendrant des anomalies de structure qui seront délétères à la bactérie. Selon les différentes familles d'antibiotiques existant, certains vont se fixer sur la sous unité 30S, d'autres vont cibler la sous unité 50S des ribosomes.

On trouve 5 grandes familles dont l'action se déroule sur la synthèse protéique. Tout d'abord, les aminosides, ils se fixent sur l'ARN16s de la sous unité 30S du ribosome et va provoquer l'ajout d'acide aminés(AA) erronés. Ensuite, il y a le Linézolide dont la fixation se fait sur L'ARN 23s de la sous unité 50s ce qui empêche la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70s et ainsi il y a inhibition de la synthèse des protéines bactériennes. Les macrolides et leurs assimilés agissent également sur la synthèse protéique. Les macrolides se

Synthèse bibliographique

fixent sur la sous unités 50s du ribosome au niveau de l'ARN 23s, il y a alors inhibition de l'élongation du peptide en cours de sa synthèse.

Concernant les tétracyclines, ces dernières se fixent de façon réversible sur la sous unité 30s ce qui empêche la fixation des aminoacyl-ARNT. La synthèse protéique est donc bloquée lors de la phase d'élongation. finalement l'acide Fusidique, il se combine au facteur d'élongation EF-G et au GTP pour former un complexe stable au niveau de la sous unités 50s du ribosome bactérien. ainsi il bloque l'élongation du peptide en formation.

1.3.3. Action sur les voies métaboliques :

Les quinolones : pour atteindre leur cible, les quinolones doivent traverser la paroi bactérienne et la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif. chez les bactéries à gram négatif, elle doivent aussi traverser la porines, en fonction de leur degré d'hydrophobicité et de leur poids moléculaire et éventuellement par un passage à travers la double couche phospholipidique.

Les quinolones vont alors bloquer la synthèse d'ADN en inhibant les enzymes cellulaires impliquées dans le maintien de la structure de l'ADN. A cette action bactériostatique s'ajoute une activation du système SOS, secondaire au signal engendré par le blocage de la réplication et l'accumulation d'ADN coupé, 61 responsable de l'effet bactéricide. **Paul Battraud, 2017**

1.3.4. Action sur la membrane interne :

En dénaturant les phospholipides de la membrane interne, les gants polycationiques (polymyxines, colistine) ou polyéniques(nystatine, amphotéricineB) provoquent la fuite fatal de composés intercellulaires par rupture de la perméabilité cellulaire <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/antibiotiques-les-points-essentiels>.

1.4. Principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en Algérie

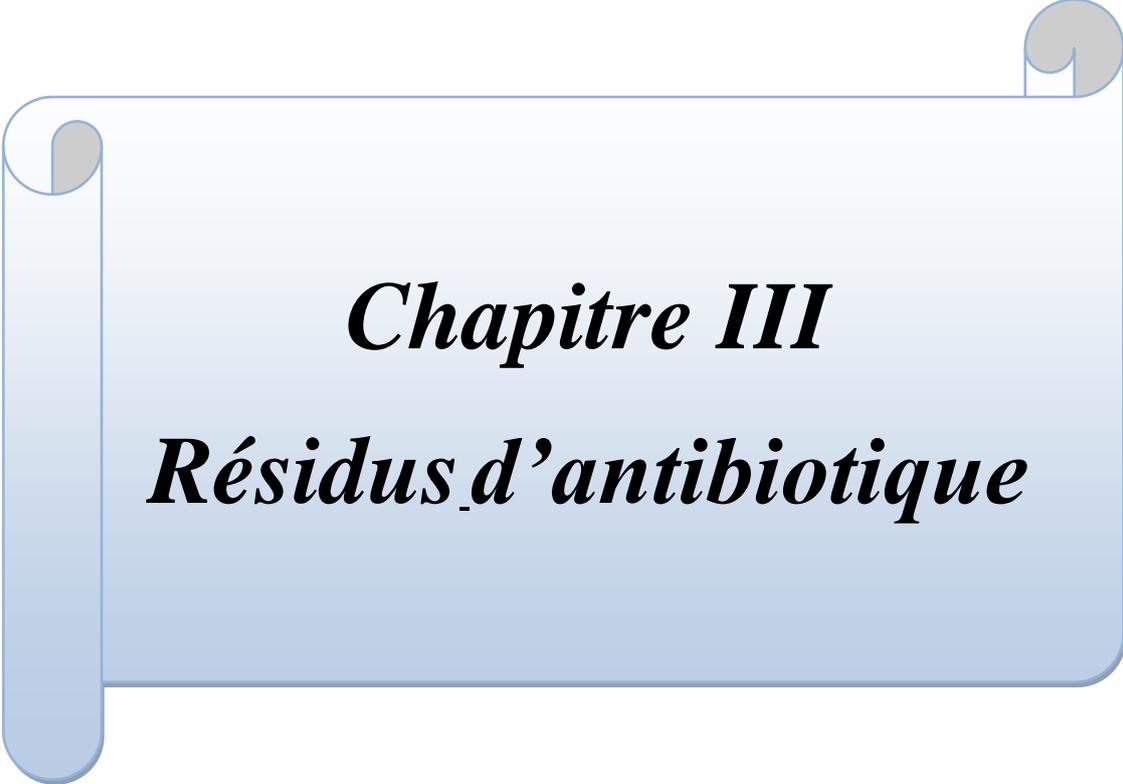
Tableau 06 : les principaux antibiotiques utilisés **MESSAÏ A 2006**

A titre curatif :	Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance
Ampicilline/Amoxicilline	Avilamycine* (macrolide)
Oxacilline	Flavophospholipol* (glycopeptide)
Pénicilline	Oxytétracycline**

Ceftiofur	Bacitracine**
Streptomycine	
Néomycine	
Apramycine	
Tétracycline	
Erythromycine	
Spiramycine	
Tylosine	
Pristinamycine	
Colistine	
Triméthoprim +	
Sulfaméthoxazole	
Sulfamides	
Vancomycine	
Fluméquine	
Enrofloxacin	
Danofloxacin	

* Ce sont les seuls antibiotiques qui seront utilisés comme facteurs de croissance, à partir de Mai 2003 selon une décision ministérielle.

** Ces antibiotiques ne seront plus utilisés comme facteurs de croissance à partir de Mai 2003, mais continueront à être testés au laboratoire.



Chapitre III
Résidus d'antibiotique

1. Résidus antibiotiques

Le médicament est d'une importance capitale en pratique vétérinaire. Son utilisation a pour but de sécuriser les productions et d'extérioriser au mieux les potentialités animales. De ce fait, l'emploi des médicaments vétérinaires chez les animaux de rente occupe une place importante dans la production laitière. Ces médicaments qui sont utilisés en vue de garantir l'état sanitaire des animaux ou d'améliorer leurs productions se retrouvent de façon courante dans les denrées destinées aux consommateurs sous forme de résidus lorsque le délai d'attente n'est pas respecté **layada samiha, 2017**.

1.1 Définition :

Les résidus sont définis comme toute substance pharmaco logiquement 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 » (**Stoltz Remi,2008**).il s'agit de traces indésirables de médicaments ou de produits phytopharmaceutiques ou de dérivés de ceux-ci dans le produit final (**Béatrice chataigneret al 2008**).

Selon la définition de l'organisation mondiale de la Santé, un résidu est une substance chimique quelconque qui persiste dans un milieu donné, après qu'elle-même ou d'autres composés lui donnant naissance aient été introduits dans ledit milieu volontairement ou non et dont la présence est de ce fait, qualitativement ou quantitativement anormale **komlan akoda, 2004**.

La réglementation européenne encadre la présence de résidus d'antibiotiques en définissant les concentrations limites admissibles (limites maximales de résidus). Elle impose aussi aux opérateurs de la filière laitière de prendre des mesures de contrôle.

Les professionnels de la filière et les pouvoirs publics surveillent ainsi l'éventuelle présence de résidus d'antibiotiques par des contrôles réguliers **Anne Pecou (Cniel), 2012**.

1.2 Origine des résidus d'antibiotiques :

Les antibiotiques sont utilisés de quatre façons différentes chez les animaux de production et avec des objectifs différents.

1.2.1 Utilisation des antibiotiques à titre thérapeutique curatif:

Les antibiotiques peuvent être utilisés à titre thérapeutique curatif dont l'objectif est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit

l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et, lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine **Stoltz, 2008**.

1.2.2 Utilisation en métaphylaxie :

Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une (des) bactérie(s), l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés mais ne présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation) font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie **Maillard, 2006**.

1.2.3 Utilisation en antibio-prévention:

Ils peuvent être administrés à des périodes critiques de la vie, sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue. Dans ces conditions, on parle d'antibio-prévention car le traitement permet d'éviter totalement l'expression clinique. Cette modalité d'utilisation des antibiotiques est adaptée à une situation sanitaire donnée et doit être provisoire et ponctuelle. L'antibio-prophylaxie est également utilisée lors d'opérations chirurgicales pour prévenir les infections bactériennes **Stoltz, 2008**.

1.2.4 Utilisation des antibiotiques comme additifs alimentaires :

Les antibiotiques sont utilisés comme facteurs de croissance afin d'améliorer la productivité des élevages. Dans son avis du 28 mai 1999, le comité scientifique directeur de la direction générale de la commission européenne, a déclaré que l'utilisation en tant que facteurs de croissance d'antimicrobiens appartenant aux catégories utilisées en médecine humaine et animale, ou susceptibles de l'être devrait être réduite le plus vite possible et à terme proscrite. Dans un deuxième avis, adopté en mai 2001, ce comité directeur soulignait que ce processus d'élimination devait être planifié et coordonné. Le règlement n° 1831/2003 du 22/11/2003 de la commission européenne prévoyait la suppression définitive de l'usage des antibiotiques comme additifs en alimentation animale à la fin de l'année 2005 et c'est en 2006 que l'usage d'antibiotiques en tant qu'additifs en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux était banni dans l'union européenne **LAYADA Samiha, 2017**.

2. Les causes de contamination du lait par les résidus d'antibiotiques :

2.1 les erreurs commises par l'éleveur

Nombreuses sont les fautes commises par les éleveurs pouvant engendrer la contamination du lait par les résidus d'antibiotiques **Abidi, 2004** :

- Un mélange accidentel du lait d'une vache traité avec des autres vaches.
- Une traite par erreur d'une vache tarie récemment traité par des antibiotiques
- Une désinfection défectueuse de la machine à traire.
- Un non vérification de l'ancien traitement administré aux vaches en lactation récemment achetées.
- Un mélange accidentel de l'aliment médicamenteux avec la ration des vaches.

2.2 la mauvaise utilisation du médicament :

Selon **Gedilaghine, 2005** cite par **Benzaoui k** , cela s'articule autour du :

- Non respect de la dose, car l'augmentation de cette dernière est à l'origine de l'allongement de la durée d'élimination du médicament.
- Non respect de la voie d'administration.
- Utilisation d'une préparation destinée à une vache tarie dans le traitement d'une vache en lactation.

2.3 La contamination par le matériel de traite :

Par défaut de nettoyage après la traite des vaches traitées.

2.4 L'absence d'identification des animaux :

L'absence d'identification des animaux pose un problème dans le cas des troupeaux de grande effective.

2.5 La mauvaise hygiène lors de la traite :

Le lait peut être contaminé par les souillures fécales contenant des antibiotiques excrété par voie digestive.

2.6 L'adjonction volontaire d'antibiotiques dans le lait :

Après la traite dans le bute d'inhiber le développement de la microflore et d'améliorer la qualité bactériologique du produit. **BENZAOUI Khadidja**.

2.7 Le non respect du délai d'attente :

D'après les auteurs **ABIDI, 2004 ; BROUILLET, 1994 ; GEDILAGHINE, 2005** le non respect de délai d'attente peut être du à un :

- Défaut de communication entre médecin vétérinaire et éleveurs.
- Acte volontaire de la part de l'éleveur par ignorance des risques réels de ce geste.

3. Conséquence économique

Quelques antibiotiques à très forte diffusion vont rapidement passer les différentes membranes (parois des cellules, des vaisseaux...), se retrouver dans la circulation sanguine et être éliminés par différentes voies (urinaire en particulier). D'autres molécules vont, au contraire,

rester dans la citerne du trayon et de la mamelle et dans les acini : elles seront éliminées majoritairement avec le lait lors de la traite.

La concentration qui se retrouve dans le lait (à la traite suivante) peut être très élevée pour des antibiotiques qui restent dans la mamelle : le lait d'un quartier traité peut contaminer un camion de collecte. **Guerrab abdeljallil.2012.**



figure 08 traitement intra mammaire

4. Risques engendrés par la présence d'antibiotiques dans le lait pour l'industrie laitière

4.1 Risques technologiques

Pour les industries laitières, les résidus antimicrobiens ont des conséquences néfastes au niveau technique pour la transformation du lait en produits laitiers, notamment pour la fabrication de fromages et de beurres. Elles résultent essentiellement de l'inhibition totale ou partielle des phénomènes fermentaires d'origine bactérienne. Ainsi, toutes les étapes de la transformation du lait en fromage peuvent être perturbées : il y a défaut de coagulation du lait et le caillé ressort de mauvaise qualité, une insuffisance de l'égouttage et le rendement de fabrication est diminué ; il y a une mauvaise maturation du fromage (consistance, couleur, odeur, goût modifiés) ainsi qu'une prolifération anarchique des bactéries coliformes insensibles aux antibiotiques et dont la multiplication n'est plus inhibée par les ferments lactiques. Concernant la fabrication du beurre, il y a une mauvaise acidification, une diminution du développement des germes d'arôme d'où pertes de goût et d'arôme, ainsi qu'une diminution du rendement de fabrication. Pour ces productions, les manifestations dues aux inhibiteurs sont diverses mais toutes ciblées sur les phénomènes liés aux bactéries et ferments lactiques.

Ces conséquences technologiques dépendent essentiellement de la dose résiduelle d'inhibiteurs dans le lait collecté et la sensibilité des germes lactiques utilisés aux antibiotiques . On comprend dès lors que les résidus inhibiteurs soient une préoccupation constante des

industriels de la filière laitière, la dépréciation qualitative et quantitative qu'ils provoquent constituant un véritable fléau:

- 200 à 400 mL de lait d'une vache sous traitement à base de pénicillines peuvent rendre plus de 1000 litres de lait inaptes à la transformation ;
- le contenu de certaines seringues intra mammaires de tarissement, à base de cloxacilline (les plus utilisées), peut contaminer 50 000 litres de lait (au seuil des LMR). **GEDILAGHINE, 2005 p 29 30.**

4.2 Risques économiques

Les pertes subies, chaque année, par les industries laitières sont estimées à des centaines de millions de dollars. A cause de la présence de résidus inhibiteurs dans le lait, c'est environ 0,5% de la production annuelle nationale qui est perdue, impropre à la transformation et à la consommation (**source Comité National Interprofessionnel de l'Economie Laitière – CNIEL**).

- ▶ 1 Injection pour Mammite contient approximativement 0.5 gram Pen-G
- ▶ La limite maximum de résidu est de 4 ppb (4ng/g) pour Pen-G(MRL-Level).
- ▶ Si le lait est livré à la laiterie le jour du traitement :
0.5 gram = 500, 000,000 ng. Contamine : 125,000 litres de lait
- ▶ 4 ng/ml= 4 ug/litre= 4 mg/1000 litres (tonne)
- ▶ 4 g/ 1000 tonnes = 0.5 gram / 125000 de lait
- ▶ 1 seringue qui contiennent 570 mg de pénicilline G contamine= 142 500 litres

Anses – Saisine n° 2011-SA-0038 Saisine(s) liée(s) n° 2010-SA-0201, 2009-SA-0154

4.3 Risque de toxicité directe

Qui, par définition, est provoqué par le médicament lui-même ou l'un de ses métabolites lors d'un contact unique. Les manifestations de cette toxicité dépendent de la dose administrée et de la voie d'administration . Ce risque est inexistant en ce qui concerne les résidus d'antibiotiques dans le lait car les quantités retrouvées dans le lait sont toujours trop faibles. Il faut, cependant, faire une exception pour le chloramphénicol, car la littérature médicale comprend quelques rares observations d'accidents d'anémie grave par aplasie médullaire, à la suite de traitements médicaux par de faibles doses de cet antibiotique, pendant un temps bref. Toutefois, depuis l'interdiction en 1994 du chloramphénicol chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, ce risque est désormais exclu **GUERABE DJILLALI**.

4.4 Risque cancérigène

Certains antibiotiques ont des propriétés carcinogènes connues. Les résidus de ces antibiotiques peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme, suite à une consommation régulière d'aliments contenant ces résidus. Ces antibiotiques ou composés utilisés comme antibiotiques sont alors interdits d'utilisation chez les animaux de production. C'est le cas des nitrofuranes, des nitroimidazoles et du chloramphénicol **STOLTZ, 2008**.

4.5 Risques bactériologiques

Le risque bactériologique lié à la consommation de denrées alimentaires contenant des résidus d'antibiotiques peut être attribué à deux phénomènes : la modification de la flore digestive pouvant entraîner des troubles et une symptomatologie indésirables, et la sélection chez l'homme de souches de germes pathogènes résistantes à ces antibiotiques **BOULTIF, 2014**.

4.6 Modifications de la flore digestive du consommateur

Certains résidus d'antibiotiques ayant encore une activité contre les bactéries, sont potentiellement capables de modifier la microflore intestinale de l'homme. La présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires peut ainsi entraîner un risque d'affaiblissement des barrières microbiologiques et de colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes ou opportunistes **STOLTZ, 2008**.

5. La limite maximale des résidus :

5.1 Définition

Niveau ou concentration maximale d'un médicament ou d'un produit chimique considéré comme non dangereux et autorisé par les organismes de réglementation dans ou sur les denrées alimentaire ou les aliments pour animaux destinés à être utilisés pour la consommation animale ou humaine à un moment précis, connu sous le nom de LMR. L'unité utilisée pour cette concentration maximale admissible est le milligramme par kilogramme de produits solides et le milligramme par litre pour les liquides **.Kebede G et al 2014**.

Elles sont calculées en prenant compte de la santé du consommateur ; le risque toxicologique, le risque microbiologique sur la flore digestive humaine et surtout le risque économique d'inhibition de la transformation du lait. **Fabre et al 2006**.

Le lait et les autres produits laitiers, qui contiennent des résidus de médicament au delà de la LMR, causent de graves problèmes de santé aux consommateurs. **Van den Meersche T et al. 2016**.

Bien qu'un lait de bonne qualité et d'autres produits connexes soient un besoin primordial pour maintenir une bonne santé publique. **Shamsuddin M; et al 2007**. La présence de résidus d'antibiotiques dans ces produits alimentaires et leur consommation ultérieure peuvent avoir des effets potentiels sur la santé, tel que le cancer et une réaction d'hypersensibilité ainsi que le développement d'une résistance aux antibiotiques les conséquences d'une telle résistance sont encore plus menaçantes lorsque les antibiotiques deviennent cliniquement inefficaces.

Le maintien d'un temps d'attente approprié, établi pour le lait et d'autres produits alimentaires, peut servir de garantie pour résister aux impacts dangereux des résidus d'antibiotiques. **Hassan MM,et al;2014**.

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

5.2 Principe généraux des LMR

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

Dans le cas du lait, une substance doit obtenir une LMR lait pour chaque espèce de destination, pour que son utilisation soit autorisée chez les femelles en cours de production laitière dans ces espèces de destination. Si une substance n'a pas de LMR lait dans une espèce, le médicament vétérinaire le contenant ne peut pas être utilisé chez une femelle de cette espèce en lactation. La mise en évidence de ce résidu dans le lait de cette espèce correspond à un non respect de l'AMM et de la réglementation sur les résidus **LAURENTIE, SANDERS, 2002**.

Les LMR pour les espèces mineures (ex : chèvres), peuvent être extrapolées à partir des LMR de l'espèce majeure la plus proche(ex : bovin pour les chèvres). Si, pour un principe actif ou un ingrédient, aucune LMR n'est définie dans une espèce majeure, il ne pourra pas y en avoir dans une espèce mineure.

5.3 Réglementation « la législation algérienne »

La législation algérienne dans sa définition du lait, dans l'article 6 de l'arrêté interministériel du 18 août 1993 relatif aux spécifications et à la présentation de certain lait de consommation, mentionne le fait qu'un lait propre à la consommation humaine ne doit pas contenir des résidus d'antibiotiques mais ne précise pas explicitement des limites maximales des résidus **Ben Zaoui khadidja, 2016**.

6. Le délai d'attente :

Ce terme est souvent utilisé de manière plus large pour décrire le temps nécessaire après l'administration du médicament à tout animal destiné à l'alimentation humaine ou une limite inférieure à une LMR déterminée peut être trouvée dans les viandes, œufs, organes ou autres produits comestibles commercialisés. Le temps d'attente peut varier largement en fonction des propriétés chimiques et physiques des médicaments et de la voie d'administration **Beyene T. 2016.**

D'une façon générale, les antibiotiques persistent longtemps dans l'organisme avant leur excrétion complète. Pour prévenir la présence d'antibiotiques dans le lait, on impose souvent un temps d'attente avant la commercialisation du lait. Ce délai d'attente, généralement de plusieurs jours, varie énormément en fonction de la nature de l'antibiotique utilisé, de la dose injectée ainsi que de la fréquence d'utilisation et de la voie d'administration. Compte tenu de toutes ces variables, il est pratiquement impossible d'établir des délais exacts pour chaque famille d'antibiotiques. Cela explique en partie le fait qu'on retrouve occasionnellement des résidus d'antibiotiques dans le lait, et ce, même au-delà des délais d'attente prévus. Le manque d'informations sur la bio distribution et l'élimination de ces substances par l'organisme semble «être à l'origine de ce phénomène de persistance prolongée des antibiotiques dans le lait». **LAYADA Samiha,2017 .**

Les résidus d'antibiotiques dans le lait ont été l'une des principales préoccupations de ces dernières années. La politique de contrôle exigeant une approche appropriée de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques dans le lait, un bon nombre de travaux de recherche ont été publiés dans le monde entier dans ce contexte pour répondre aux possibilités. Auparavant, certains tests microbiologiques tels que les tests de lait Delvotest® SP-NT et Copan® étaient utilisés officiellement **Xu Fei et al ,2015.**

Bien que ces tests soient bon marché, rapide et faciles à réaliser, ils manquent de sélectivité et de niveau de précision appropriés les techniques chromatographiques, en revanche, sont plus précises avec une spécification et une précision plus élevées, mais nécessitent une préparation appropriée des échantillons, des instruments sophistiqués, un personnel bien formé, étant donné que les possibilités de résidus dans le lait provenant de plusieurs familles d'antibiotiques augmentent de jour en jour, une analyse précise de résidus d'antibiotiques à l'aide d'une technique unique bien développée avec un coût minimum est toujours un défi. **Rossi R et al, 2018.**

7. Resistances des résidus à la température

La présence de résidus des substances antimicrobiennes dans le lait est l'une des principales préoccupations de l'industrie laitière, car elle présente un risque de toxicité pour la santé publique et peut sérieusement influencer les propriétés technologiques du lait et des produits laitiers.

Plusieurs études ont étudié les effets de la température sur la stabilité des antibiotiques et présenté leurs résultats en termes de dégradation des résidus d'antibiotiques ou la réduction des activités antimicrobiens dans le produit alimentaire en réponse au traitement thermique.

Cependant, les résultats de la dégradation des antibiotiques rapportés dans la littérature disponible varient en fonction de la sélection de la température pour le traitement, qui montraient que le traitement thermique du lait de vache ou sa transformation en d'autres produits laitiers ni efficacement ni réduits résidu de tétracycline étudié inactivation des résidus d'oxytétracycline à une température de 60 à 100 °C, (il ne faut oublier que la température de pasteurisation c'est 72°C pendant quelques secondes) et ils ont enregistré une augmentation du taux de dégradation en corrélation avec l'augmentation de la température **Kurjogi M et al, 2019**.

D'autres études indiquent que les β -lactames peuvent être considérablement réduits dans le lait ou l'eau lorsqu'il est soumis à 120°C pendant 15-20 min qui est beaucoup plus supérieur à la température de pasteurisation en température et en temps.

De plus, en stérilisation, le traitement à 120 °C pour 20 min ont conduit à une forte dégradation des Antibiotiques β -lactamines. Les taux de dégradation de la pénicilline se situaient entre 47.6% (amoxicilline) et 84% (ampicilline). Les céphalosporines avaient des taux de dégradation plus élevés que les pénicillines, avec des valeurs dans tous les cas jusqu'à 90%, sauf pour la céfquinome (79,9%), et des pertes pouvant atteindre 100% ont été observées céfopérazone et céfuroxime. De plus, la stérilisation UHT (140 °C pendant 4s) a conduit à des pourcentages de dégradation plus faibles, et les valeurs les plus élevées ont été observées pour la céfopérazone (16.8%) et céfuroxime (8,6%) **Roca M, 2011**.

Il est donc actuellement difficile de conclure définitivement si la dégradation des antibiotiques lors de la transformation des aliments est nécessairement bénéfique en termes de sécurité alimentaire **journal critical reviews in food science and nutrition, 2017**.

8. Effet des antibiotiques sur la fermentation :

Les résidus représentent un réel problème pour les transformateurs laitiers par leurs conséquences néfastes sur les fermentations lactiques et constituent le problème majeur des accidents de fabrication en industrie laitière.

Les bactéries lactiques telles : *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactococcus lactis* jouent un rôle essentiel comme germent acidifiant le lait ; ils transforment le lactose du lait en acide lactique entraînant une baisse du Ph ce qui permet la précipitation des protéines, le développement des arômes et l'inhibition de flores indésirables.

Les bactéries lactiques sont sensibles à des très faibles doses d'antibiotiques ainsi la présence de résidus d'antibiotiques inhibent de manière partielle ou totale la croissance de ces ferments se traduisant ainsi par de nombreux défauts de fabrication tels que l'insuffisance de l'égouttage et les risques de prolifération incontrôlée de germes gazogènes, insensibles aux antibiotiques telles que les Coliformes, *Bacillus*, *Clostridium*, *Proteus*, *Aerobacter*.

Les différents ferments ne sont pas sensibles de la même manière aux différents résidus d'antibiotiques présent dans le lait **Boultif Latifa, 2014.**

Dans la plupart des pays la législation interdit la vente de lait contenant des antibiotiques tel que recommandé par l'organisation mondiale de la santé **Leksir Choubaila, 2012.**

Les produits inférieurs formés peuvent devoir être jetés, provoquant non seulement une perte économique directe, mais également un nettoyage coûteux des équipements et une pollution de l'environnement associé à la perturbation programmée de l'usine

De plus, les risques potentiels pour la santé associés aux résidus d'antibiotiques dans le lait sont des réactions allergiques aux pénicillines et aux céphalosporines, un effet cancérigène avec la sulfaméthazine et la nitrofurazone et les aminosides provoquent également une néphrotoxicité et une ototoxicité **journal of food processing and technology, ISSN2157-7110.**

9. Bactéries lactiques dans la transformation des produits laitiers :

Le lait est une matière première alimentaire hautement périssable, par conséquent, sa transformation en fromage ou autre forme de produit laitier fermenté constitue un véhicule idéal pour préserver ses précieux nutriments, les rendant disponibles tout au long de l'année. On sait que le lait non transformé ne peut être conservé que quelques heures à température ambiante, les fromages peuvent atteindre une durée de conservation allant jusqu'à 5 ans (selon la variété). **Gemechu T .**

La fermentation avec des bactéries lactiques (LAB) est une méthode de conservation des aliments bon marché et efficace qui peut être appliquée même dans des endroits plus ruraux / éloignés, et conduit à une amélioration de la texture, de la saveur et de la valeur nutritionnelle de nombreux produits alimentaires. LAB ont une longue et sûre histoire d'application et de consommation, notamment dans la transformation du fromage. **Aquilanti, L. et al , 2006 .** La fabrication du fromage est basée sur l'application de LAB sous la forme de cultures de départ définies ou non définies qui devraient provoquer une acidification rapide du lait par la

production d'acide lactique, avec la diminution conséquente du pH, affectant ainsi un certain nombre d'aspects de la processus de fabrication du fromage et finalement composition et qualité du fromage. **Briggiler-Marcó, M, 2007.**

Outre leurs rôles fondamentaux dans la formation des caractères organoleptiques et rhéologiques lors de la transformation du lait en fromage et yaourt, les bactéries lactiques sont utilisées et étudiées pour leur capacité à inhiber les bactéries indésirables, et donc à augmenter la durée de conservation des produits. On sait empiriquement que la diminution du pH en elle-même est un facteur d'une importance fondamentale pour la sécurité alimentaire, car elle conduit à l'élimination des bactéries indésirables et même des agents pathogènes. Ceci est important car les niches écologiques favorables aux bactéries lactiques ont une activité hydrique élevée et sont riches en nutriments, étant ainsi très favorables à la prolifération des bactéries. Cependant, la capacité des bactéries lactiques à inhiber efficacement d'autres espèces résulte non seulement de leur capacité à abaisser le pH, mais dépend de la nature des acides organiques qu'elles produisent.

Plusieurs groupes de recherche ont examiné la capacité inhibitrice des bactéries lactiques en termes non seulement de croissance des bactéries sporulées, mais également vis-à-vis des spores de ces bactéries. **Jc Piard et al , 1991.**

Les LAB sont importants dans la transformation du fromage car :

- ils augmentent la sécurité alimentaire grâce à la libération d'acide lactique et de bactériocines ;
- produisent des arômes et de la saveur et accélèrent le processus de maturation du fromage via leurs activités protéolytiques et lipolytiques, apportant des avantages économiques à l'industrie ;
- apportent des textures alimentaires souhaitables via la libération de polysaccharides qui augmentent la viscosité et la fermeté, et réduisent la sensibilité à la synérèse ;
- ils peuvent être utilisés pour fournir des acides gras polyinsaturés (AGPI) et des vitamines, conduisant à des produits laitiers avec une augmentation valeur nutritionnelle ;
- des souches probiotiques spécifiques contribuent à la libération de peptides bioactifs bénéfiques pour la santé améliorant l'absorption dans le tractus intestinal, stimulant le système immunitaire, exerçant des effets antihypertenseurs, anti thrombotiques ou fonctionnant comme porteurs de minéraux. Les bactéries lactiques sont les micro-organismes les plus couramment utilisés dans les aliments fermentés; mais la présence de résidus

d'antibiotiques dans le lait arrête leur croissance et donc la production d'acide lactique.

Erginkaya, Z et al. 2018 et Ahmet Erdogan et al 2001.

10. Effet des antibiotiques sur les bactéries responsables d'arome dans le fromage:

Pour les industries laitières, les résidus antimicrobiens ont des conséquences néfastes au niveau technique pour la transformation du lait en produits laitiers, notamment pour la fabrication de fromages et de beurres. Elles résultent essentiellement de l'inhibition totale ou partielle des phénomènes fermentaires d'origine bactérienne. Ainsi, toutes les étapes de la transformation du lait en fromage peuvent être perturbées : il y a défaut de coagulation du lait et le caillé ressort de mauvaise qualité, une insuffisance de l'égouttage et le rendement de fabrication est diminué ; il y a une mauvaise maturation du fromage (consistance, couleur, odeur, goût modifiés) ainsi qu'une prolifération anarchique des bactéries coliformes insensibles aux antibiotiques et dont la multiplication n'est plus inhibée par les ferments lactiques **VERA GEDILAGHINE, 2005.**

Selon **GIRAUDET, 1978** la fabrication des crèmes et beurres passe par deux phases sont :

- écrémage,
- butyrification.

Au cours de la fabrication du fromage, la présence de résidus d'antibiotiques modifie profondément :

- l'équilibre normal de la flore microbienne présente dans le lait, souvent en faveur des bactéries coliformes (germes de contamination fécale). Le caillage se fait normalement, mais les ferments lactiques vrais, sensibles aux antibiotiques, sont inhibés.
- L'acidification du caillé ne se produit pas et l'égouttage naturel et spontané, s'effectue mal :
- le caillé reste volumineux, visqueux, mou et gorgé de lactosérum : c'est le caillé floconneux.
- La flore coliforme, insensible à la pénicilline grâce à une pénicillinase, se développe dans le caillé. Elle fermente le lactosérum résiduel en fermentation gazeuse dont les gaz s'accumulent dans le caillé en faisant apparaître de multiples petits trous et gonfler la pâte (image02). Le manque d'acide lactique ne permet pas le développement des moisissures de surface qui sont remplacées par des moisissures anormales. Enfin, la pâte se trouve rapidement envahie par des germes de putréfaction.



figure09 : fermentation gazeuse dans le caillé en faisant apparaître de multiples petits trous et gonfler la pâte

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

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

11. Résidus d'antibiotiques et l'acide lactique :

la présence des résidus d'antibiotiques ont une incidence d'ordre technologique, les bactéries lactique (LAB) sont importantes dans la fermentation des produits alimentaires, viandes, légumes, fruits et boissons **Global Veterinaria, 2014**, et l'acidification par les bactéries lactiques de démarrage est l'un des principaux facteurs de conservation. **Kjeldgaard, Jette et al. 2012**.

Par conséquent, la plupart des souches de bactéries lactiques sont très sensibles aux antibiotiques.

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

12. Résidus d'antibiotique et conservation des aliments:

Les résidus d'antibiotiques inhibent la croissance du micro-organisme probiotique lors de la fabrication de produits fermentés comme le yaourt, le fromage, le kéfir, les kumis et le lait acidophilus. Les antibiotiques habituels comme la pénicilline, la streptomycine ect. Inhibent sélectivement les streptocoques à Gram positif mais pas la microflore à Gram négatif, ce qu'entraîne une diminution de la qualité de conservation des produits. **journal of food (processing and technology, ISSN2157-7110).**

13. Perte économique due aux résidus d'antibiotique :

Les résidus sont ainsi responsables de grandes pertes financières qui se répercutent tout le long de la filière laitière exemple : un seul traitement intra mammaire peut rendre inutilisable plus de 100.000 litre de lait **Boultif Latifa, 2014.**

14. Antibiotique et antibio résistances :

L'antibio résistance des bactéries est un problème de santé publique touchant à la fois la santé animale et la santé humaine.

L'antibio résistance désigne la résistance des bactéries face à l'action de certains Antibiotiques. Ce phénomène est ancien, il n'a cessé de s'amplifier depuis les années 1970 **Guerrab abdel djalil et al, 2011.**

14.1. Définition :

Par définition l'antibio résistance ou la résistance aux antibiotiques est la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique, c'est-à-dire sa capacité de croître, se multiplier malgré la présence de l'antibiotique. Cette résistance peut être naturelle(ou intrinsèque) ou acquise.

14.1.1. Résistance naturelle :

La résistance naturelle est présente chez la bactérie sans jamais que celle-ci n'ait été exposée à l'antibiotique et ceci du fait que le lieu d'action de l'antibiotique sur la bactérie est naturellement absent chez celle-ci. toutes les bactéries de la même espèce vont avoir cette même caractéristique.

A titre d'exemple les mycoplasmes, seules bactéries sans paroi, sont naturellement résistants aux antibiotiques qui agissent sur la paroi des bactéries comme la pénicilline ou le ceftiofur.

14.1.2. Résistance acquise :

La résistance acquise est l'apparition d'une résistance chez une bactérie qui était auparavant sensible à cet antibiotique. La résistance acquise est fortement associée à une mauvaise utilisation des antibiotiques ou à une surutilisation des antibiotiques. Par mauvaise utilisation, on entend mise en place d'un traitement non adapté à la condition, c'est-à-dire un traitement dont la posologie (pas assez d'antibiotique) ou la durée (arrêté trop tôt ou encore trop long) n'étaient pas adéquates pour la condition cible. il est également important de comprendre que le développement de résistance ne concerne pas que la bactérie ciblée par le traitement, mais aussi les bactéries naturellement présentes sur l'animal ou l'individu, principalement dans le tractus digestif. Ces bactéries jouent un rôle tout aussi voire plus important dans la transmission de la résistance.

Certaines bactéries peuvent développer des résistances à plusieurs familles d'antibiotiques on parle alors de bactéries multi-résistance **David Francoz et al, 2014.**



Partie expérimentale





Chapitre IV
Matériel et méthodes

Cette étude a été menée au niveau de laboratoire Giplait Saida, dans le cadre de mise en évidence du protocole de recherche des résidus d'antibiotiques dans le lait de vache durant six mois (**Decembre2019 au Mai 2020**).

La recherche des résidus d'antibiotiques dans le lait comporte un seul analyse avec BetaStar S combo.

Matériel et méthodes :

Matériel

Kit BetaStar

Est un test pour la détection rapide des antibiotiques beta-lactame et tétracycline dans le lait cru mélangé à ou en dessous des niveaux maximaux de résidus(LMR) établis. le test utilise une ligne de test distincte pour détecter la somme du médicament parent ceftiofur (un bêta-lactame) et de ses métabolites. BetaStar S combo est conçu pour fonctionner avec la plate-forme d'analyse intégrée Raptor® et d'autres lecteurs AccuScan. le test peut également être lu visuellement.

Comprend des bandelettes de test, des tubes d'échantillons et des poly-pipettes jetables (image10).

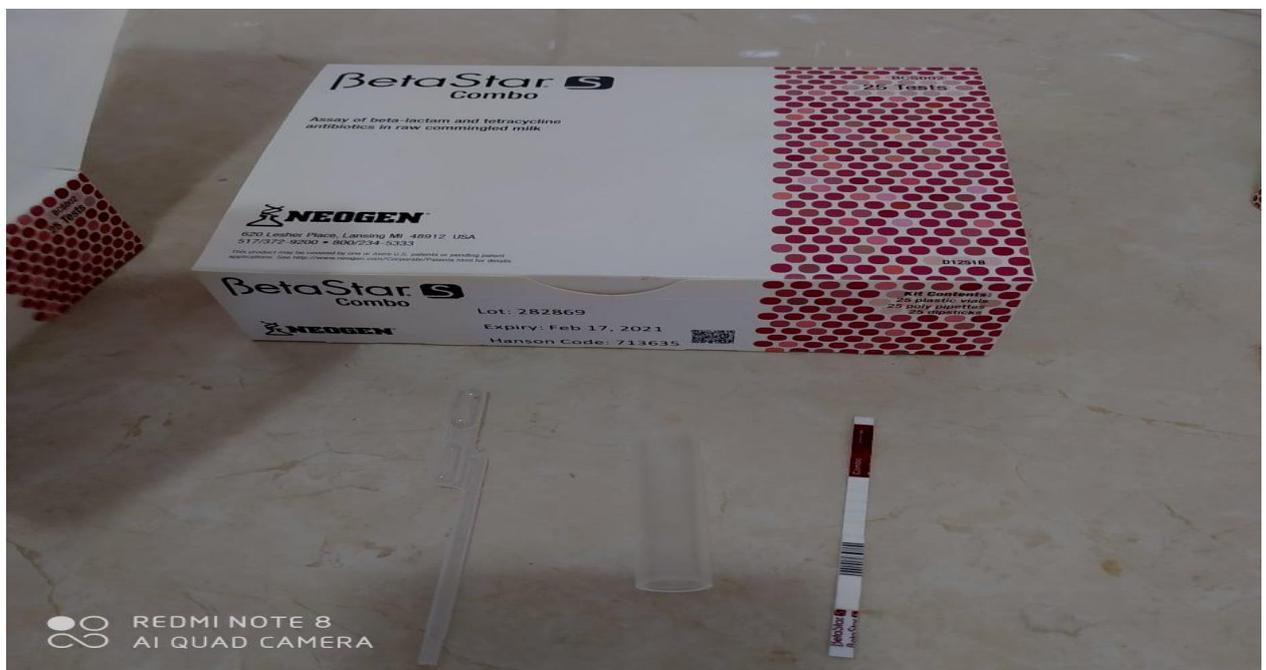


figure 10 : Kit BetaStar

Principe

Le lait passe à travers une zone de réactif, qui contient des anticorps et des récepteurs conjugués à des particules d'or colloïdal si des bêta lactames, des tétracyclines ou des fluoroquinolones sont présents il seront capturés par leur complexe particule-anticorps. Le complexe médicament-anticorps-particule est ensuite appliqué sur une membrane qui contient une zone séparée pour chaque médicament conjugué à un support protéique. Des zones indépendantes capturent tout anticorps médicamenteux non complexé, permettant aux particules de se concentrer et de former une ligne visible. Au fur et à mesure que le niveau d'un médicament particulier dans l'échantillon augmente, les molécules de médicament libres se complexeront avec les particules d'anticorps-or. Cela permet de capturer moins d'anticorps-or dans les zones de test. par conséquent, lorsque la concentration d'un médicament dans l'échantillon augmente, la densité de la ligne de test diminue. La membrane contient également une zone de contrôle où un complexe immun présent dans la zone de réactif est capturé par un anticorps, formant une ligne visible. la ligne de contrôle se formera toujours quelle que soit la présence du médicament, garantissant que la bandelette fonctionne correctement.

Un incubateur à sec

Est un appareil préconisé pour l'incubation de 06 tubes à une température de $47,5 \pm 1$ °C et un temps de 05 minutes (image 11).



Figure 11 : incubateur à sec

Protocole d'analyse :

Au niveau du laboratoire (Giplait), nous avons suivi les étapes suivant :

- ❖ les échantillons de lait amène au labo pour la vérification déposent dans des bouteilles identifiées comme il présente l' image 12.



figure 12 : des échantillons de lait

- ❖ la vérification du lait se réaliser par la recherche des paramètres déterminer parmi ces paramètre on a la recherche des résidus d'antibiotiques dans le lait.

Cette recherche passe par deux étapes :

- **1^{er} étape : vérification globale :**

En premier étape on prépare un échantillon globale à partir les bouteilles des échantillons(n) ; à l'aide une pipette on prend des quantités de lait à partir de chaque bouteille puis on le met dans un tube d'échantillon puis à laide d'une pipette jetable on mélanger le tous pour obtenir un mélange homogène.

Après l'obtention de ce mélange (échantillon globale) on immergé la bandelette test en suite on met l'ensemble dans un incubateur de 47c°pendant 05 min.

A la fin de la duré d'incubation on enlève la bandelette et on fait une lecture visuelle par rapport au bandelette schématisé dans le protocole du kit.

Les résultats obtenus interprété comme suit :

- 1 Si les traits de bandelette sont une couleur foncé le teste est négative ce la veux dire que notre échantillons ne contient pas des résidus des antibiotiques.
- 2 Si l'un des traits ou bien les trois traits de bandelette sont une couleur claire cela veut dire que notre échantillon est contaminé par les résidus d'antibiotique. à ce moment la on passe au deuxième étape.



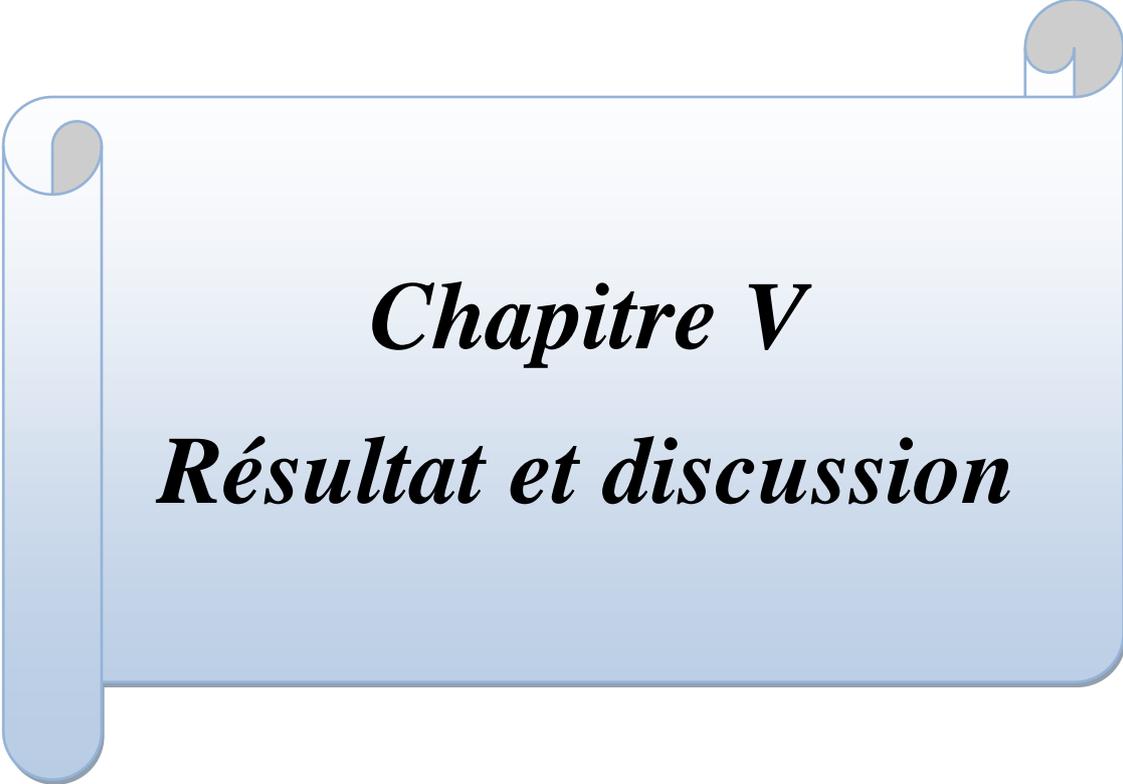
Figure13: présente les cas des résultats obtenus

B.L : test positif présence des résidus d'antibiotique « beta lactam »

TL : test positif présence du résidu d'antibiotique « tétracycline »

▪ **2^{eme} étape : confirmation**

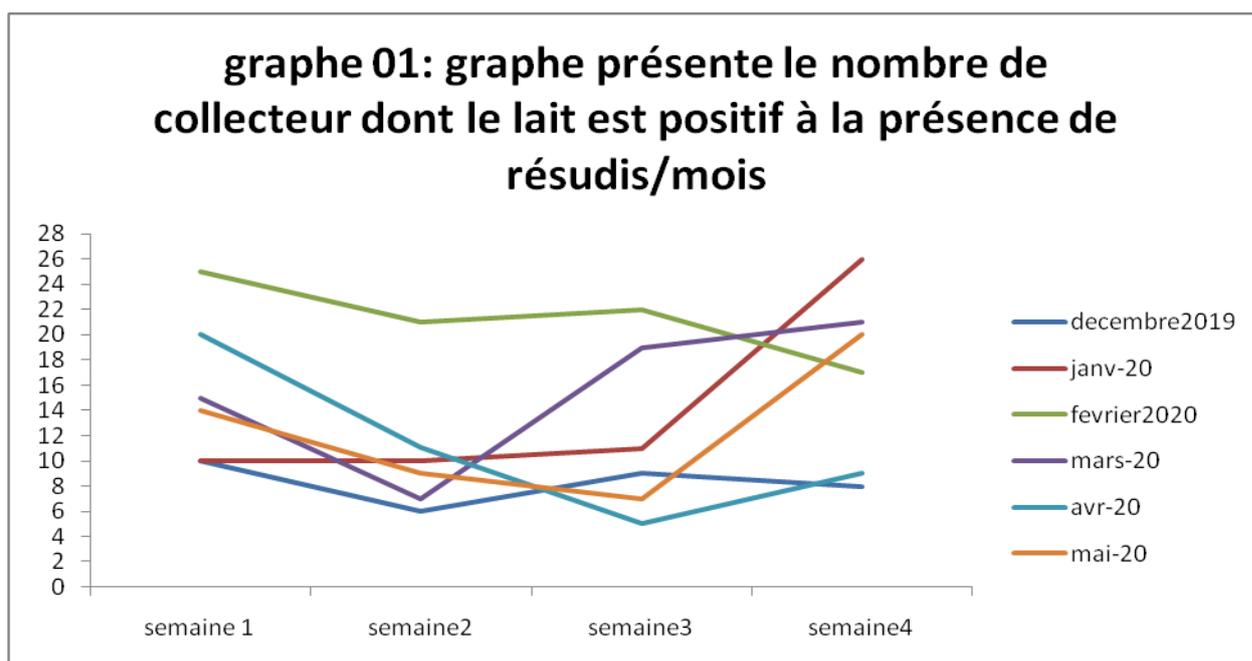
Les mêmes étapes quand le suivre pour l'échantillon global (n échantillon) on le réalise pour chaque échantillon(n) pour savoir échantillon contaminé.



Chapitre V
Résultat et discussion

Tableau 07: Nombre de collecteur dont le lait est positif à la présence de résidus/mois.

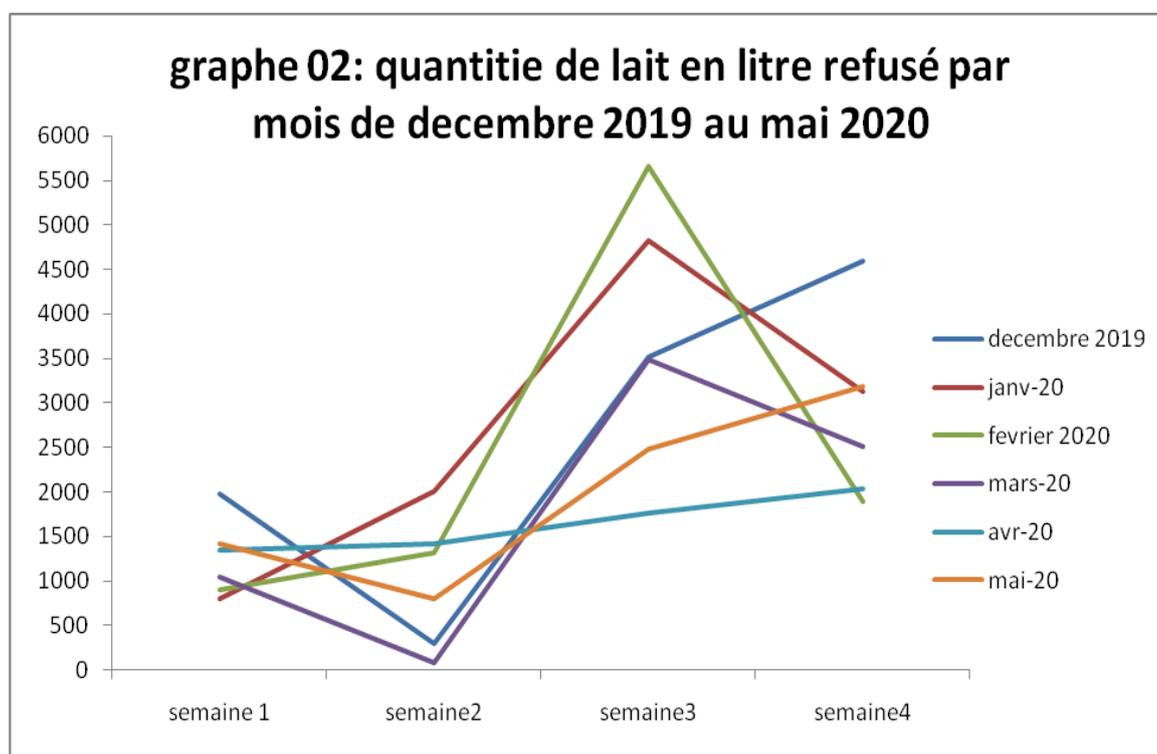
Nombre de collecteur dont le lait est positif à la présence de résidus/mois						
semaine	Déc- 2019	Jan -2020	Fév- 2020	Mar -2020	Avr -2020	Mai -2020
semaine1	10	10	25	15	20	14
semaine2	6	10	21	7	11	9
semaine3	9	11	22	19	5	7
semaine4	8	26	17	21	9	20
total/mois	33	57	85	62	45	50
total générale	332					



Suite au nombre élevé de collecteurs de 332, tableau A une étude s'étalant sur une période de six mois, et dont le lait était positif pour la présence de résidus antibactériens, cela ne peut que témoigner d'une anomalie flagrante et intolérable de la part des services concernés par la maîtrise et la vulgarisation du développement de cette filière, reflétant ainsi la réalité du terrain qui est loin du professionnalisme et de l'engagement recherché, sachant que pour cette même période la quantité de lait refusée est estimée à 52507 litres de lait cru Tableau 08.

Tableau 08 : Quantité de lait en litre refusé par mois de Décembre 2019 au Mai 2020

	Quantité de lait en litre refusé par mois de Décembre 2019 au Mai 2020					
	Déc- 2019	jan-20	Fév.-2020	Mar-20	Avr-20	Mai-20
semaine 1	1985	800	900	1050	1350	1420
Semaine 2	300	2000	1320	80	1420	800
Semaine 3	3520	4820	5660	3492	1765	2480
Semaine 4	4590	3130	1890	2520	2030	3185
Total	10395	10750	9770	7142	6565	7885
Quantité totale de lait refusé	52507 litres					



Cette quantité représente donc une perte économique non récupérable et préjudiciable tant pour l'éleveur que pour la laiterie et prive ainsi le consommateur d'un bien tant convoité et préféré, d'où la nécessité de retrousser nos manches et d'adopter un programme sérieux loin de la philosophie des responsables du secteur. La question qui reste préoccupante est que cette quantité de lait, une fois refusée, qui prendra en charge sa destruction.

les résultats obtenus dans cette étude qui se réfère à la présence des résidus d'antibactériens dans le lait cru livré à la laiterie « la source » filiale de Giplait est un témoin du manque de professionnalisme et de formation des éleveurs et des collecteurs, sachant qu'il y'a une

convention tripartite réunissant ces dernier avec la laiterie et qui stipule juridiquement qu'ils n'ont pas le droit de livrer du lait souillé par les résidus d'antibactérien, mais malgré cette close le lait est livré souillé, alors qu'en principe un éleveur ne doit livré ce type de lait que s'il est convaincu lui-même par l'absence de résidus d'antibactérien avant de le livrer.

de ce fait il est important à ce que les éleveurs soient conscient du problème des résidus et des pénalités qu'ils peuvent en découler en plus des préjudices, un test est disponible et doué d'une grande sensibilité avec large spectre qui est le Delvotest, leurs permette de faire leurs propres recherche de résidus au niveau de leurs fermes et s'assurer de l'absence des résidus avant de livrer le lait aux laiteries qui leur sont affilié. donc il est important que les éleveurs soient conscients du problème des résidus et des pénalités qu'ils peuvent en résulter en plus des dommages.

- Le Delvotest est un test microbiologique. Il détecte la présence d'un antibiotique grâce à une souche bactérienne (*Bacillus stearothermophilus*) qui est inhibée en cas de présence d'un antibiotique dans le produit testé, plus un indicateur de PH le BCP. Les spores germées se développent et produisent de l'acide (à 64°C)l'indicateur de pH (BCP) vire au jaune. S' il y a présence d'antibiotiques, la croissance est inhibée et l'indicateur coloré reste violet.
- Le Delvotest se présente, sous forme d'ampoules qui contiennent un milieu de culture et des spores de *Bacillus stearothermophilus* dans une gélose. En présence de lait, de jus de viande, de prélèvement d'œufs qui apportent des nutriments aux bactéries avec l'incubation (température optimale 64°C), et au bout de trois heures les bactéries peuvent se multiplier. Seule la présence de résidus d'antibiotiques dans l'échantillon testé empêche cette multiplication.
- Lecture des résultats après 3 heures et 15 minutes
- Si la couleur est inchangée (violet), les bactéries n'ont pas pu se développer : des inhibiteurs sont présents

Si la couleur a changé (jaune), les bactéries se sont développées : il n'y a pas d'inhibiteurs

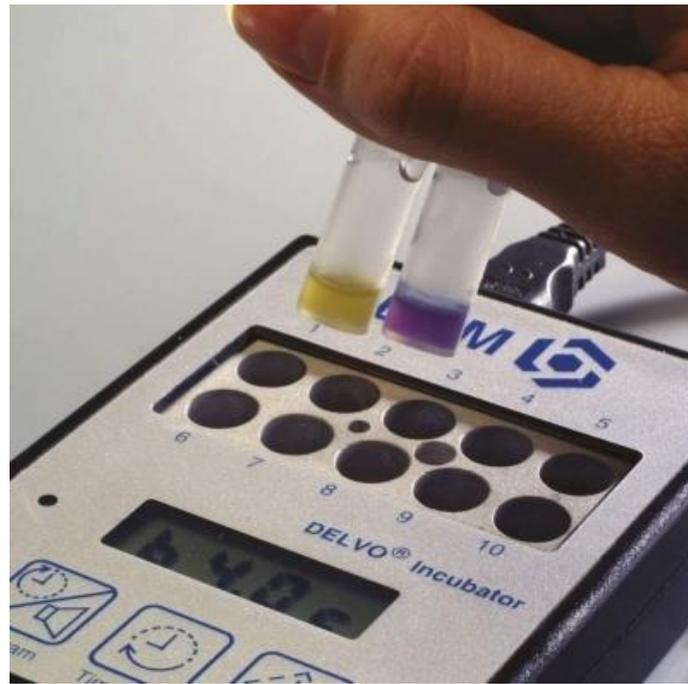


figure 14 : Delvotest

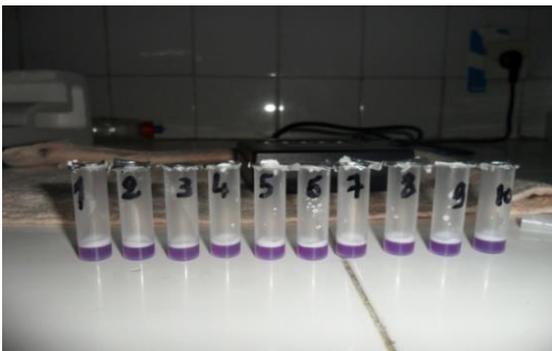


figure 15

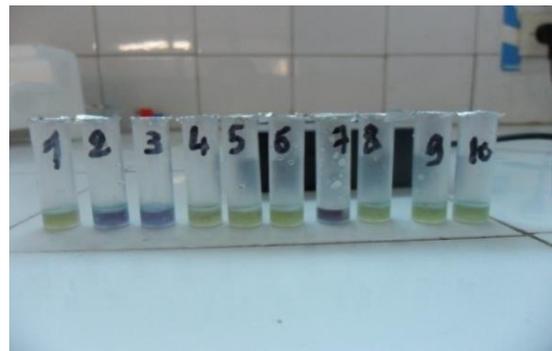


figure16



figure 17



figure 18

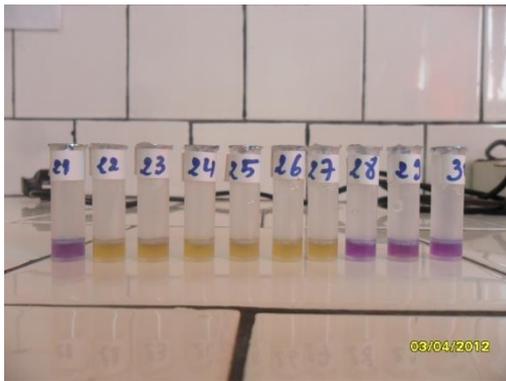


Figure19

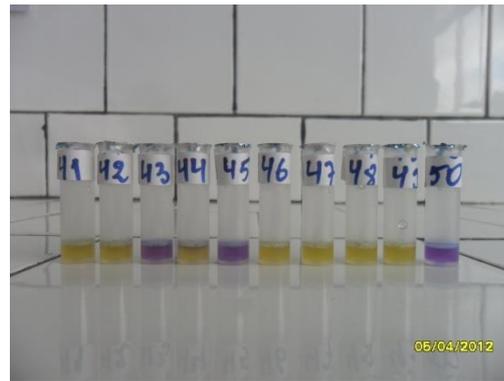


figure 20

- figure 13 : échantillon de lait dans les ampoules Delvotest
- figure14, 15, 16, 17, 19, 20 : présence de résidus d'antibiotiques (celles qui sont restées violette) photo Dr Kebir N.

Le manque de vulgarisation et de formation des éleveurs et des collecteurs dans ce secteur est ahurissant, dans les études précédentes la connaissance des règles et des commandements d'hygiène de traite sont totalement absents et loin d'être à l'ordre du jour.

La nécessité d'établir une charte de bonne conduite et d'hygiène de la traite reste vitale pour développer la filière laitière et ainsi lever le carcan de l'importation, et la question qu'il faut se poser si ces pays exportateurs ont réussi pour quoi pas nous?

Conclusion

Le lait et les produits laitiers, généralement considérés comme des aliments naturels sains et équilibrés sur le plan nutritionnel, contiennent des nutriments essentiels pour tous les groupes d'âge et constituent une partie importante de notre alimentation quotidienne.

À l'heure actuelle, la présence de résidus d'antibiotiques dans le lait est l'un des problèmes brûlants, qui présente un grand intérêt pour la santé publique et la technologie laitière à bien des égards.

L'utilisation de médicaments vétérinaires pour la prévention ou le traitement des maladies et / ou l'amélioration de la production conduit à une accumulation de résidus dans les produits animaux entre autre le lait. Les résidus de médicaments dans les produits animaux sont influencés par de nombreux facteurs tels que les propriétés physico-chimiques des médicaments, les processus biologiques des animaux et leurs produits.

Ces résidus peuvent entraîner des risques importants pour la santé publique tels que des réactions d'hypersensibilité, le cancer, la mutagénicité, les problèmes de reproduction, la résistance bactérienne et la perturbation de la flore intestinale normale (microbiote).

Par conséquent, il est de la responsabilité des vétérinaires et des éleveurs de respecter le délai d'attente du médicament avant de livrer le lait et de veiller à ce que les résidus indésirables ne s'accumulent pas dans les produits comestibles.

Les vétérinaires devraient être informés des dernières informations, afin de sensibiliser les producteurs et les employés, ainsi que le grand public. De plus, éviter les drogues non approuvées ou illégales et pratiquer une utilisation appropriée des antibiotiques et une meilleure gestion des exploitations agricoles et du bétail peut conduire au contrôle des résidus des médicaments à usage vétérinaire.

Outre les problèmes de santé directs, la présence de résidus d'antibiotiques dans le lait a un effet néfaste sur les processus de fermentation du lait dans l'industrie laitière, car de nombreuses cultures de départ utilisées pour la production de produits alimentaires fermentés (fromage, yaourt, etc.) peuvent être inhibées par les substances antimicrobiennes et la qualité du produit sera altérée avec perte d'arômes.

En général, la cuisson et d'autres processus n'assurent pas une dégradation complète des résidus de médicaments, mais peuvent contribuer à une diminution marquée de la concentration. Bien que certains résidus de médicaments vétérinaires soient réduits et dégradés par la

Conclusion

transformation, il est essentiel de réaliser des expériences de toxicologie pour surveiller les effets indésirables potentiels des résidus de médicaments sur la santé des consommateurs.

Par conséquent, les mesures appropriées doivent être mises en œuvre pour mettre fin aux résidus d'antibiotiques dans le lait.

Une approche pratique pour réduire les résidus dans le lait impliquerait une bonne hygiène de la traite et l'établissement d'une charte de bonnes pratiques à la ferme et dans les unités de transformation du lait.

L'établissement de normes réglementaires qui réduisent le risque de résidus d'antibiotiques dans la production laitière est un élément essentiel de la sécurité alimentaire humaine

Recommandation

Afin de surmonter le problème de la présence de résidus antibactériens, il est impératif de suivre les directives d'un programme basé sur l'identification, la connaissance et la vérification qui est résumée dans les points suivants :

1. Prévenir la maladie

Le risque de résidus sur une ferme est proportionnel au nombre de traitements effectués. La meilleure façon de réduire les risques consiste à améliorer la prévention des maladies en mettant en œuvre un contrôle et un plan de traitement avec le soutien du vétérinaire. Cela est particulièrement vrai surtout pour mammites ;

2. Comprendre les protocoles

Les délais d'attente sont définis pour un protocole donné: doses, mode d'administration et la durée du traitement. Il est nécessaire de respecter ces doses et durées. Ils sont écrits sur des feuilles de prescription. Lors de la modification de l'un de ces éléments sans l'avis du vétérinaire, l'éleveur prend un risque élevé!;

3. Savoir temps de retrait

Les délais d'attente varient considérablement d'un médicament à l'autre, même pour les mêmes molécules. Lorsque plusieurs médicaments sont associés, il est nécessaire de prendre plus de temps de retrait en compte. Lors de la modification de la durée ou de la posologie du traitement, important de modifier le temps d'arrêt selon les instructions du vétérinaire ;

4. Chaque animal sous traitement ou en temps d'attente est une source possible de contamination. Les animaux traités doivent être clairement identifiés, visibles par tous. Par mesure de précaution, il est conseillé de séparer ces animaux et de les traire après le reste du troupeau ;

5. Jeter le lait des 4 quartiers

Même lorsqu'un seul quartier est traité, le lait des quatre quartiers contient des antibiotiques. Le lait des quatre quarts doit être systématiquement jeté ;

6. Isoler animaux en période de tarissement

Le traitement simultané des quatre quartiers avec des doses élevées d'antibiotiques provoque une forte concentration d'antibiotiques dans la mamelle. Les animaux en période de tarissement doivent être isolés pour éviter la traite «accidentelle». La période de colostrum (7 jours) doit

Recommandation

toujours être respectée. Dans le cas de période sèche raccourcie (<5 semaines), la période pendant laquelle le lait est jeté doit être allongé (14 jours pour la plupart des médicaments) ;

7. Revérifier le délai de rétractation

De nombreux traitements peuvent provoquer la présence de résidus dans le lait. Pour cette raison, peu importe le type de traitement, il est toujours nécessaire de vérifier le temps de retrait. Tout traitement est une source possible de résidus dans le lait: traitement intramusculaire, intra-utérin traitement, pommade utilisée sur la mamelle, pommade ophtalmique... ;

8. Restez précis sur les dossiers de traitement

Tous les jours, un ou plusieurs animaux sont traités à la ferme. Il est absolument essentiel d'avoir des registres fiables identifiant les animaux sous traitement et de transmettre les instructions entre les personnes qui font la traite ;

9. Tester lait de réservoir (le tank)

Pour améliorer les niveaux de sécurité, il est important de faire un test de contrôle du lait: Cette volonté de tester les réservoirs de lait (systématiquement ou uniquement en cas de doute) ou le lait des animaux traités (systématiquement ou uniquement pour les animaux traités suite à une modification du protocole recommandé par le fabricant) ;

10. Évaluer les risques

Pour évaluer les niveaux de risque, un programme comprend un simple questionnaire. Cette évaluation, régulièrement réalisée, permet aux agriculteurs d'identifier en permanence les points faibles et améliorer la prévention, sans oublier une formation continue par du personnel qualifié.

Toutes ces lignes directrices reposent essentiellement sur un élément crucial qui est l'identification du troupeau qui nous manque malheureusement, en plus de la mise à jour du registre d'élevage.

Références bibliographiques

1. **Addali Mohamed**, 2013 licence appliquée en chimie industrielle, détection des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires, Ecole supérieur des sciences et techniques de Tunis, N8.
2. **Ahmet Erdogan, Mustafa Gurses , Huseyin Turkoglu and Selahattin Sert ,** 2001. Some Quality Criteria of Yogurt Made from Milk Added with Antibiotic at Different Levels. Pakistan ,Journal of Biological Sciences, 4: 886-887
3. **Albright et al.**, 1961 **Antibiotics in milk; A review** J. Dairy Sci., 44 (1961), pp. 779-807.
4. **Aquilanti, L., Dell'Aquila, L., Zannini, E., Zocchetti, A., & Clementi, F.** (2006) Resident lactic acid bacteria in raw milk Canestrato Pugliese cheese. Lett. Appl Microbiol 2006,161–167.
5. **Amellal R**, 1995, la filière lait en algérie: entre objectif de la santé alimentaire et la réalité de la dépendance, options méditerranéennes, serie B, n°14:230.
6. **Anne PECOU** (Cniel), avec le concours de Natacha MARIE (Fnpl), Virginie HERVE (Fncl), Emilie GILLET (Fnil), Nadine BALLOT (Cniel), Octobre 2012 , CNIel centre national interprofessionnel de l'économie laitière, page3.
7. **Béatrice chataigner, Antoine Stevens**, 2008, projet PACEPA, investigations sur la presence de residus d'antibiotiques dans les viandes commercialisées a DAKAR, institut pasteur de DAKER, N06.
8. **Benzaoui khadidja**, 2017 master academique en sciences agronomiques, contrôle des résidus d'antibiotiques dans le lait cru dans la région de m'sila, universite mohamed boudiaf - m'sila, p5,13,16 ,17.
9. **Beyene T. J Vet Sci Technol.** 2016, Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. ;7(1):1–7.
10. **Boultif Latifa**,2014 doctorat en sciences, detection et quantification des résidus de terramycine et de penicilline dans le lait de vache, universite des freres mantouri de constantine,04 , 17, 18,54).
11. **Boudieret Luquet**, 1981 ref **Boudier J.F & Luquet F-M.**(1981). Dictionnaire laitier deuxième édition augmentée p 76. Technique et Documentation Lavoisier.
12. **Briggiler-Marcó, M., Capra, ML., Quiberoni, A., Vinderola, G., Reinheimer, J.A., & Hynes, E.** (2007) Nonstarter Lactobacillus strains as adjunct cultures for cheese making: in vitro characterization and performance in two model cheeses. J Dairy Sci 90, 4532-4542.).

Références bibliographiques

13. **Bruchi,F, Fanzo,J,frison,E** ,2011, the role of food and nutrition system approaches in tackling hidden hunger.international journal of environmental research and public health,8(2) ;358-373 <https://doi.org/10.3390/ijerph8020358>
14. **Chatellet M-C** , 2007, these doctorat en veterinaire, modalité d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin, faculté de médecine de Créteil,p224.
15. **David Francoz et al**, novembre2014, Symposium sur les bovins laitiers ;centre BMO, Saint-hyacinthe, p 25,26-27 .
16. **Erginkaya, Z et al.** (2018): "Determination of antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from traditional Turkish fermented dairy products." Iranian journal of veterinary research vol. 19,1 53-56.
17. **FAO** le lait et les produits laitiers dans la nutrition humain ». archive des documents de la FAO ; collection FAO :alimentation et nutrition n°20(en ligne).disponible sur <http://www.fao.org>.
18. **Fabre J_M Bouquet O, PETIT C**, 2006_comprendre et prévenir les risques des résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animal ; 47p.
19. **Fiscus-Mougel F.** 1993, Doctorat en Pharmacie, Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande, Université Claude Bernard, Lyon, n°53, 84p.
20. **Florence court et leymarios**, 2010 doctorat veterinaire, qualité nutritionnelle du lait de vache et de ses acides gras. voies d'amélioration par l'alimentation, école nationale veterinaire d'alfort, n18,19,21.
21. **Gedilaghine V**, 2005, doctorat vétérinaire, faculté de médecine de Créteil, La rationalisation du traitement des mammites en exploitation laitière-conception et réalisation d'une enquête d'évaluation de la mise en place de l'action GTV partenaire dans le département de la manche. p 32-35.
22. **Gemechu T**, Review on lactic acid bacteria function in milk fermentation and preservation . African Journal of Food Science 9(4):170-175.
23. **Ghazi.K et Niarl. A** , 2011, qualité hygiénique du lait cru de vache dans les differents élevages de la wilaya de tiaret , tropocultura 2011,p 4
24. **Giraud et C. 1978**, Thèse de Doctorat vétérinaire, Etude de la prophylaxie des accidents de fromagerie dus à une contamination du lait à la ferme par des germes de souillure Toulouse, n°93, 77p)
25. **Global Veterinaria**, 2014,Mastitis and Antibiotic Residues in Egyptian Raw Milk with Lactic Acid Bacteria Population in Dairy Products Retailed in Cairo and Giza Area. 13 (5):696-703,)

26. **GUERRAB Abdeldjalil et LARBI Mounir** , 2012 ingénieur d'état en sciences agronomiques, recherche des résidus antibactériens dans le lait de vache, Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès ,N6,7,10,11, 29 ,38.47.
27. **Hassan MM, Amin KB, Ahaduzzaman M, Alam M, Faruk SA, Uddin I.** Antimicrobial resistance pattern against E.coli and Salmonella in layer poultry. Res J Vet Pract. 2014;2(2):30–5.
28. **Hasane madjoudji**,2018,doctorat en science alimentaire, Contribution à l'étude pour la caractérisation du fromage traditionnel « Bouhezza » au lait de chèvre,université frère mentouri constantine, p12
29. **Jc Piard, M Desmazeaud.** 1991, Inhibiting factors produced by lactic acid bacteria. 1. Oxygen metabolites and catabolism end-products. Le Lait, INRA Editions, 71 (5), pp.525-541.
30. **Kebede G, Zenebe T, Disassa H, Tolosa T.** 2014,Review on detection of antimicrobial residues in raw bulk milk in dairy farms. Afr J Basic Appl Sci. ;6(4):87–97).
31. **kebir et al**, 2017. Thèse de doctorat , Propriétés du Lait de chamelle cru sur les profils glucidique et lipidique des rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane..
32. **komlan akoda**, 2004, etude approfondies de productions animales, universite cheikh anta diop de dakar, n07.
33. **Kurjogi M, Issa Mohammad YH, Alghamdi S, Abdelrahman M, Satapute P, Jogaiah S** (2019) Detection and determination of stability of the antibiotic residues in cow's milk. PLoS ONE 14(10): e0223475.
34. **Kjeldgaard, Jette et al.** "Residual antibiotics disrupt meat fermentation and increase risk of infection." mBio vol. 3,5 e00190-12. 28 Aug. 2012, doi:10.1128/mBio.00190-12).
35. **LAURENTIE, SANDERS, 2002**
36. **LAYADA Samiha**, 2017 Doctorat 3ème cycle en Sciences Biologiques, Mise en évidence des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale « cas du lait de vache », universite 8 mai 1945-guelma, N 7,8,9,17.
37. **Leksir Choubaila**, 2012 magistère en sciences alimentaire, caractérisation et contrôle de la qualité de ferments lactiques utilisés dans l'industrie laitière, universite de mantouri de constantine, p03 ;10;44.
38. **L. M. crawford**, 1985,The impact of residues on animal food products and human health * Rev. sci. tech. Off. int. Epiz , 4 (4), 669-685.
39. **Maillard**, 2006, usage vétérinaire des antibiotique, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humain,p15.

Références bibliographiques

40. **Mamart M.**, Filière lait en Algérie : Pour quand l'autosuffisance ? Journal el Watan, édition du 7 mai 2007.
41. **MESSAÏ A.** 2006,. Analyse critique des pratiques de l'antibiothérapie en élevages avicoles. Mémoire magister en médecine vétérinaire. Université Mentouri de Constantine, annexe 3, p 6.
42. **Michel A. Wattiaux** , COMPOSITION ET VALEUR NUTRITIVE DU LAIT , l'Institut Babcock pour la Recherche et le Développement International du Secteur Laitier ,Université du Wisconsin à Madison.
43. **M. Archambaud** , mars 2009, Laboratoire Bactériologie-Hygiène, CHU Rangueil Toulouse
44. **Mie, A, Andersen, H.R , Gunnarsson, S ;et al.** Human health implications of organic food and organic agriculture :a comprehensive review, environ health 16 ,11(2017).
45. **MOKRI Nasima**, 2013 ingénieur en génie biologique, évaluation de la qualité physico chimique et microbiologique du lait cru, Université Abderrahmane Mira de Bejaia ,N2.
46. **Mufizur Rahman, S.M. Lutful Kabi** , 2013, *eterinary Science Development*; volume 3:e4 p 16-23.M..
47. National research council(US) committee to study the human health effects of subtherapeutic antibiotic use in animal feeds. The effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobials in animal feeds, Washington(DC) :National academies press(US) ;1980, Appendix J, Immunological consequences of antimicrobials in animal feeds.
48. National Research Council (US) Committee on Drug Use in Food Animals. The Use of Drugs in Food Animals: Benefits and Risks. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 3, Benefits and Risks to Human Health.
49. **Okacha RC ,Olatoye, I ,O, Adedeji, O,B**,2018, food safty impacts of antimicrobial use and their residues in aquaculture, public health reviews,39,21. <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0099-2>.
50. **Paul Battraud**, 2017 docteur en pharmacie, la resistance aux antibiotiques , un mythe ou une réalité?, Université de Lille2, N55,59,60.
51. **Roca M, Villegas L, Kortabitarte ML, Althaus RL, Molina MP**, 2011, Effect of heat treatments on stability of β -lactams in milk. *J Dairy Sci.* 2011 Mar;94(3):1155-64. doi: 10.3168/jds.2010-3599.

52. **Rossi R, Saluti G, Moretti S, Diamanti I, Giusepponi D**, 2018, Multiclass methods for the analysis of antibiotic residues in milk by liquid chromatography coupled to mass spectrometry: A review.; 35(2):241-257.)
53. **Shamsuddin M, Alam MM, Hossein MS, Goodger WJ, Bari FY, Ahmed TU, Hossain MM, Khan AH** Trop Anim Health Prod. 2007 Dec Participatory rural appraisal to identify needs and prospects of market-oriented dairy industries in Bangladesh.; 39(8):567-81.
54. **Stoltz Remi**, 2008, docteur vétérinaire, les résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale évaluation et maîtrise de ce danger, Ecole nationale vétérinaire de lyon, N,...,13.
55. **STAG-AMR WHO**.strategic and technical advisory group on antimicrobial resistance:report of the fifth meeting , 23-24 novembre 2015, WHO headquarters.geneva :World Health Organization ;2016p9
56. **Stokestad E. L. R., Jukes T. H.** 1950 Antimicrobials are delivered to animals for a variety of reasons, including disease treatment, prevention, control, and growth promotion/feed efficiency.. Further observations on the “animal protein factor.” Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73:523–528.
57. **Van den Meersche T, Van Pamel E, Van Poucke C, Herman L, Heyndrickx M, Rasschaert G, Daeseleire E J** Chromatogr A. 2016 Jan 15, Development, validation and application of an ultra high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the simultaneous detection and quantification of five different classes of veterinary antibiotics in swine manure.; 1429():248-57).
58. **Vera Gedilaghine**, 2005 doctorat vétérinaire, la rationalisation du traitement des mammites en exploitation laitière, école nationale vétérinaire d'Alfort, n 29.
59. **Xu Fei, Ren Kang, Yang Yu-ze, Guo Jiang-peng, Ma Guang-peng, Liu Yi-ming, et al.** Immunoassay of chemical contaminants in milk: a review. J Integr Agric. 2015;14(11):2282–95.)
60. journal of food processing and technology, ISSN 2157-7110) site (<https://www.longdom.org/proceedings/antibiotic-residues-in-milk-impact-during-manufacturing-of-probiotics-dairy-products-and-health-hazard-21400.html>)
61. journal critical reviews in food science and nutrition, volume 57, 2017 issue 17
62. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223475>
63. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/antibiotiques-les-points-essentiels>.
64. J.R.D.P N69.1993.