

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université ABDERRAHMANE MIRA - Bejaia  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des Sciences biologiques et environnement



## Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de  
Master en environnement et santé publique

### *Thème*

*Evaluation spatio-temporelle de l'utilisation des  
antibiotiques au niveau de la basse Soummam-  
Bejaïa*

Présenté par :

M<sup>lle</sup> DJAFRI Thilelli

M<sup>lle</sup> IGHIT Aicha

Membres de jury :

Présidente : M<sup>me</sup> MOUHOU.B.

Promoteur: M<sup>r</sup> BENHAMICHE Nadir.

Examinatrices: M<sup>r</sup> BOULILA.

M<sup>me</sup> MANKOU.

Année universitaire : 2011/2012

## ***Remerciements***

*En premier Lieu, nous remercions le bon Dieu miséricordieux qui nous a guidé et éclairé notre chemin pour la réalisation de notre mémoire de fin de cycle.*

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre promoteur M<sup>r</sup> BENHAMICHE, pour l'honneur qu'il nous a fait en nous encadrant, pour sa gentillesse, son aide et le temps qu'il nous à consacré.*

*Nous remercions les plus sincères et les plus profonds sont adressés à M<sup>me</sup> MOUHOUB qui nous a fait l'honneur de présider le jury.*

*Nous remercions également M<sup>me</sup> BOULILA et M<sup>elle</sup> MANKOU d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nos remerciements vont également :*

*A Tous et toutes les pharmaciens qui nous a accordé leurs temps.*

*Au personnel de entreprise SOPHAC, au premier lieu leur directeur M<sup>r</sup> MEHLEB d'avoir nous accueillis au sein de leur entreprise et de mettre à notre disposition tous les moyens disponibles.*

*A tous ceux qui nous ont prodigué des conseils scientifiques, fourni une aide matérielle et technique, ou tous simplement humaine.*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à l'hommage de ma grand-mère que  
dieu l'accorde parmi ses biens aimés.*

*Mes très chers parents pour leur amour.*

*Mes chers frères*

*Ma chère sœur Khadidja et son mari Nourdine*

*Mes neveux et ma nièce WISSAL et TAKLIT.*

*A tous mes ami(e)s sans exception surtout : Sabrina, Saida,*

*Nadjet, Nawel, Djelbar, Sofiene.*

*Ma chère binôme NNA et toute sa famille*

*A la promotion environnement et santé publique*

*A toutes mes connaissances.*

*Aicha*

# Dédicace

*Je dédie ce Modeste travail*

*A Ceux qui ont donné un sens à mon existence, en m'offrant une  
Education digne de confiance*

*Ce qui a attendu avec patience*

*Les fruits de sa bonne éducation*

*A mon très cher PAPA.*

*Ma très chère MERE pour son sacrifice, son aide, ses conseils  
et sa patience.*

*A Cher frère FA7AH.*

*A ma chère et charmante sœur KAMILA.*

*A mon très cher mari FAUCAL et toute sa famille surtout ma  
belle sœur ALICA.*

*A mes grands parents.*

*A tous mes oncles et toutes mes tentes et mes cousins.*

*A toutes mes copines surtout NACIRA*

*A ma très chère binôme ANCHA et sa famille.*

*Thillel*

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Liste des tableaux   |    |
| Liste des figures  |    |
| Liste des abréviations   |    |
| Liste des annexes  |    |
| Glossaire  |    |
| Introduction.....  | 1  |
| Partie bibliographique   |    |
| Chapitre I : généralité sur les antibiotiques                          |    |
| I-1 Définition .....   | 4  |
| I-2 Historique.....  | 4  |
| I-3 Utilisations des antibiotiques .....                               | 5  |
| I-4 Classification des antibiotiques.....                              | 5  |
| I-5 Devenir des antibiotiques dans l'organisme .....                   | 8  |
| I-6 Mécanisme d'action des antibiotiques .....                         | 13 |
| Chapitre II : Devenir des antibiotiques dans l'environnement .....     | 17 |
| II-1 Sources d'émissions des antibiotiques.....                        | 17 |
| II-2 Formes des antibiotiques dans les eaux .....                      | 18 |
| II-3 Comportement des résidus d'antibiotiques dans les eaux .....      | 18 |
| II-4 Conséquences des résidus d'antibiotiques sur l'environnement..... | 19 |
| Partie pratique  |    |
| I.....   | M  |
| atériels et méthodes   |    |
| I-1 Présentation de la zone d'étude.....                               | 20 |
| I-2 Choix de la zone d'étude.....                                      | 21 |
| I-3 L'objectif de l'étude.....   | 21 |
| I-4 Méthode d'enquête pour la collecte de données .....                | 22 |
| I-5 critiques des données.....   | 25 |
| Résultats et discussions.....  | 37 |
| Références bibliographiques  |    |
| Annexe   |    |

## **LISTE DES TABLEAUX**

**TABLEAU N° 1 :** Taux de la biodisponibilité pour les différentes voies d'administration des antibiotiques.

**TABLEAU N° 2 :** Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antibiotiques.

**TABLEAU N° 3 :** Variabilité de la consommation des antibiotiques dans les différentes régions de la wilaya de Bejaïa :

**TABLEAU N°4 :** Variabilité de la quantité des rejets des antibiotiques dans les différentes régions.

## **LISTE DES FIGURES**

**FIGURE N°1 :** Les phases de la biotransformation des antibiotiques.

**FIGURE N°2 :** du devenir des antibiotiques dans l'organisme.

**FIGURE N°3 :** le mécanisme d'action des antibiotiques sur la paroi cellulaire des bactéries.

**FIGURE N°4 :** le mécanisme d'action des antibiotiques sur la synthèse des acides nucléiques chez les bactéries.

**FIGURE N°5 :** mécanisme d'action des antibiotiques sur la synthèse des protéines chez les bactéries.

**FIGURE N°6 :** Carte représentant la zone d'étude.

**FIGURE N° 7 :** Variabilité annuelle d'utilisation des antibiotiques.

**FIGURE N° 8 :** Variabilité saisonnière d'utilisation des antibiotiques.

**FIGURE N° 9 :** Variabilité intra mensuelle d'utilisation de différentes familles antibiotiques.

**FIGURE N° 10 :** Variabilité de la consommation des antibiotiques dans les différentes régions de la wilaya de Bejaïa.

**FIGURE N° 11 :** Variabilité de taux de consommation de différentes familles d'antibiotiques dans la wilaya de Bejaïa.

**FIGURE N° 12 :** Répartition de la consommation des antibiotiques dans la wilaya de Bejaïa par rapport au bassin versant.

**FIGURE N° 13 :** Estimation de la quantité journalière d'antibiotique rejetée au niveau de bassin versant.

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AA** : Acide Aminé
- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger
- ARNt** : Acide Ribonucléique Transfert
- BMR** : Bactéries Multi Résistantes.
- C** : Consommation
- DCI** : Dénomination Commune Internationale
- DDD** : Defined Daily Dose.
- DDJ** : Dose Définie Journalière.
- DHF** : Dihydrofolate Réductase
- HM<sup>3</sup>** : Hectomètre
- IM** : Intramusculaire
- IV** : Intraveineuse
- OMS** Organisation mondiale de la Santé
- PAB** : Acide Para-Aminobenzoïque
- PCA** : Pharmacie Centrale d'Algérie
- QMJ** : Quantité Moyenne Journalière
- QTT** : Quantité
- R** : Rejetée
- SOPHAC** : Société Pharmaceutique du Centre.
- THF** :Tétrahydrofolique

## **Liste des annexes**

**Annexe N° 01** : mécanisme de la résistance aux antibiotiques.

**Annexe N° 02** : Infrastructure des pharmacies par commune.

**Annexe N° 03** : Liste des doses définies journalières (DDJ) utilisées.

**Annexe N° 04** : densité de la population par communes

# Introduction

---

Les activités anthropiques ont un impact sur les écosystèmes depuis plusieurs décennies, posant de réels problèmes environnementaux en ce qui concerne la biodiversité et les ressources, notamment dans le milieu marin, réceptacle final des polluants. Parmi ces derniers, certaines substances, dites émergentes parce que leur détection à l'état de trace dans les écosystèmes est devenue possible par le développement de nouvelles techniques analytiques, inquiètent actuellement la communauté scientifique. Parmi ces polluants, les composés pharmaceutiques deviennent une source de préoccupation environnementale (**Collette-Bregand, James & al, 2009**).

Jusqu'au début de 20<sup>ème</sup> siècle, les médecins disposent de peu de moyen, pour traiter leurs malades. Les scientifiques concentrent alors leur recherche sur la découverte et la synthèse de molécules actives contre les bactéries. Actuellement, les substances pharmaceutiques, les antibiotiques particulièrement, sont essentielles pour assurer la santé des êtres humains (**Alighardashi, Pons & al, 2008**). La consommation de médicaments a un effet positif sur l'espérance de vie. Les antibiotiques ont, depuis leur introduction en thérapie, apporté des bénéfices considérables sur l'état de santé. Leur nécessité dans l'arsenal thérapeutique et leur utilité économique est cependant indéniable. Les produits pharmaceutiques sont consommés en très grandes quantités, et sont continuellement excrétés (métabolisés ou non) dans les réseaux d'assainissement (**Kouadio, Traore & al, 2009**). Les réglementations actuelles ne prennent pas en compte les rejets médicamenteux dans le milieu.

Il est désormais avéré que des molécules pharmaceutiques de classe thérapeutiques variées, dont les antibiotiques font partie, sont présentes dans les milieux aquatiques. La présence de ces molécules a été détectée dès les années 80 (**Garric & Ferrari, 2005**).

L'émergence et la diffusion, dans les populations humaines, de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques, sont devenus un problème de santé publique préoccupant. Les données issues du réseau BMR RAISIN, 2001 ainsi que les résultats issus du rapport antibiotiques de l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales montrent que l'évolution de la résistance bactérienne acquise aux antibiotiques se concrétise aujourd'hui par des taux élevés de multi-résistance de certaines espèces bactériennes qui étaient sensibles il y a 50 ans (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *entérobactéries...*). Les conséquences de cette évolution deviennent tangibles en termes d'échec clinique potentiels et de difficultés de

prise en charge thérapeutique des infections communautaires et/ou des infections nosocomiales, et risquent de s'accroître dans le futur.

De nombreuses études récentes, réalisées en Europe, montrent l'universalité de la présence de composés pharmaceutiques ou d'origine médicale, dans les environnements aquatiques notamment dans les eaux usées urbaines.

Les premiers travaux dans le domaine de la consommation pharmaceutique ont été effectués en 1966-67 par le Dr A. Engel (Suède) et le Dr P. Siderius (Pays-Bas). Leurs constatations ont amené le bureau régional de l'OMS pour l'Europe à organiser à Oslo, en 1969, un symposium sur la consommation de médicaments. Le principal résultat de cette réunion a été la constitution du groupe OMS de recherche sur l'utilisation de médicaments (GRUM), auquel participent actuellement des scientifiques d'au moins quatorze pays. La publication en 1975 d'une liste des « doses quotidiennes définies » de médicaments homologués en Norvège, classées par le code de l'EPHEMRA (Association Européenne d'Etude du Marché Pharmaceutique) complété par deux sous groupes complémentaires, a exercé une influence profonde sur les travaux ultérieurs. Cette liste constitue en effet une base des plus précieuses pour les comparaisons internationales de la consommation pharmaceutique. A la réunion du GRUM tenue en 1976 à Copenhague, il a été proposé que l'OMS patronne la publication d'un guide pour la réalisation d'études de base sur la consommation pharmaceutique et, à la réunion du groupe en 1977, le bureau régional de l'Europe a réaffirmé qu'il était disposé à publier ce manuel. Le groupe a alors désigné un comité de rédaction et, durant l'été de 1977 diverses personnes ont été invitées à contribuer à cet ouvrage.

Les études faites sur la consommation des antibiotiques sont peu fréquentes au niveau de continent Africain. Ces études ont lieu après réapparition de quelques maladies dites disparues.

Les études de consommation pharmaceutique permettent d'assurer une gestion efficace des médicaments et contribuent à une meilleure connaissance des besoins réels de la population.

Notre étude, qui est une première, cherche à évaluer l'utilisation des antibiotiques au niveau de la wilaya de Bejaia et à identifier les principales classes thérapeutiques et pharmacologiques utilisées, et ce, dans l'objectif d'estimer les rejets de ces antibiotiques dans les eaux du bassin versant de la Soummam. Nous rappelons que cette évaluation est méconnue au niveau de la wilaya. Sa connaissance permet de renforcer le processus de gestion des antibiotiques au niveau de la région.

Cette évaluation a plusieurs finalités :

- Evaluer et suivre dans le temps l'exposition collective aux antibiotiques des populations communautaires, afin que les praticiens puissent adapter les politiques de prescription.
- connaître la répartition géographique de l'utilisation des antibiotiques en vue de déceler des déséquilibres régionaux dans l'utilisation des antibiotiques.
- Localiser les zones fortement chargées en résidus d'antibiotiques.

PARTIE  
BIBLIOGRAPHIQUE

## I-1 Définition :

L'antibiotique : **anti** : du préfixe anti- indiquant l'hostilité, l'opposition ou la défense (contre) ; **bio, biotique** : du grec bios [bio], vie. (**Dictionnaire médicale, 2012**).

En termes de nomenclature, les antibiotiques sont dirigés contre la vie des bactéries mais aussi des champignons ou des cellules humaines (**Lullann & Mohr, 2003**). Une substance est dite antibiotique si elle inhibe les bactéries à faible concentration (de l'ordre de millième de mg ou µg) et si elle n'est pas toxique à cette dose pour l'homme. Ce terme s'utilise à des substances produites par des microorganismes et agissent sur d'autres microorganismes alors que les substances produites par synthèse chimique étaient plutôt des antibactériens. Mais l'usage tend à ne conserver que le terme antibiotique. (**Yvon, 2009**).

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus utilisées en raison de leur efficacité remarquable qui a transformé le pronostic d'un grand nombre de maladies banalisant parfois leur prescription (**Abbal, 1998**).

## I-2 Historique :

Depuis l'antiquité, il semble bien que l'on ait soigné les infections avec des moisissures se développant sur le pain, le soja... (**Yvon, 2009**). Mais on a attendu jusqu'au siècle dernier pour que la pharmacie ait découvert et développe de grandes familles de médicaments en particulier des antibiotiques (**Ongeri, 2008**). Entre 1971-1972 que Joseph Lister montre l'effet inhibiteur d'un *Penicillium glaucum* sur des bactéries, et conscient du rôle du champignon, a même appliqué. (**Yvon, 2009**) Ernest Duchesme 1874 - 1912 est allé plus loin dans ses recherches avec la penicillium, travaux qui ont conduit à la soutenance d'une thèse de médecine à l'école de santé militaire de Lyon en 1897 (**Caravallo, Fabre & al, 2004**). Emmerich et al ont préparé un extrait de culture de bacille Pyocyanique, appelé pyocyanase, inhibant de cocci et d'autres bactéries. (**Yvon, 2009**). Malgré l'ancienneté de ces observations, le point de départ de recherches fructueuses date d'une observation que fit Fleming en 1928 à la suite de la contamination fortuite d'une culture de staphylocoque par un champignon, *penicillium notatum*. Il observa que les colonies de staphylocoques proches de celles de *penicillium* se développaient mal. Il émit l'hypothèse que le champignon devait sécréter une substance nuisible à la croissance du staphylocoque. La souche de penicillium, les

filtrats de ses cultures furent abondamment étudiés ; ces travaux aboutirent à la mise au point de la pénicilline en 1941. Cette pénicilline fût introduite en thérapeutique pendant la dernière guerre.

Depuis de nombreux autres médicaments antimicrobiens ont été isolés de champignons inférieurs mais aussi et surtout de bactéries (**Duval & Soussy, 1990**).

### **I-3 L'utilisation des antibiotiques**

Les traitements antibiotiques ont pour objectifs la maîtrise des maladies, la restauration ou le maintien du bien-être humain et animal, et la prévention de la transmission des agents pathogènes aux autres animaux voire à l'Homme.

Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire appartiennent aux mêmes familles, à l'exception de quelques sous familles spécifiques de la médecine humaine (**Kesteman, 2009**).

On peut utiliser les antibiotiques à titre prophylactique ou thérapeutique (**Page & Beloui, 1999**). L'antibiothérapie curative est justifiée en cas d'infection bactérienne prouvée chimiquement ou bactériologiquement. L'antibiothérapie préventive est instaurée en prévention d'une infection bactérienne précise dans des circonstances définies (**Portier, Grappin & al, 1999**).

### **I-4 Classification des antibiotiques :**

Les antibiotiques possèdent en commun un certain nombre de propriétés (**Kezzal, 1993**) :

- Activité antimicrobienne.
- Toxicité sélective.
- Activité en milieu organique (la bonne absorption et la bonne diffusion dans l'organisme).

Leur classification peut se faire selon divers critères : origine, homogénéité structurale chimique, mécanisme d'action, spectre d'activité sont (**Kirkiacharian, 2010**):

#### **I-4-1 Classement selon l'origine et la structure chimique :**

##### **➤ l'origine :**

Les antibiotiques peuvent être obtenus de sources divers, (**Moulin & Coquerel, 1998**), jusqu'à la fin de siècle dernière, les antibiotiques utilisés pour le traitement des infections étaient des produits naturels (**Lullann & Mohr, 2003**) c'est-à-dire des

substances extraites d'organismes vivant, supposant aux bactéries ; elles sont donc initialement d'origine extractive à partir de cultures de micro-organismes tels que les moisissures et les bactéries (**Moulin & Coquerel, 1998**), il peut être fabriqué par hémisynthèse. Il s'agit de la constitution d'une molécule d'antibiotique par modification chimique d'une molécule de base, afin d'améliorer les capacités pharmacologique ou physique de celle-ci (**Stora, 2010**), et la plupart des médicaments antibactériens actuellement commercialisés sont d'origine synthétique obtenus, par la synthèse totale. (**Moulin & Coquerel, 1998**).

➤ **La structure chimique**

Les principales familles selon la structure chimique sont (**Kirkiacharian, 2010**).

**A. Les bêtalactamines**

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotique la plus importante, aussi bien par leur indication en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes (**Caravallo, Fabre & al, 2004**), la famille de bêtalactamines elles se caractérisent par un élément structural commun qui est l'**azitidin-2-one** appelé aussi le noyau  $\beta$ -lactame cet hétérocycle tétragonal (noyau  $\beta$ -lactame) est essentiel pour l'activité biologique et gouverne toute la chimie des antibiotique de cette famille (**Gaudy & Buxeraud, 2005**).

**B. Les aminosides**

Les aminosides sont des antibiotiques élaborés par des micro-organismes de la famille des actinomycètes (streptomyces) ou micromonospora. (**François & Serge, 1986**). Les aminosides sont des hétérosides, c'est-à-dire des molécules formées l'union d'un aminocyclitol (une génine) avec un ou plusieurs oses dont des aminosucres. Les liaisons osidiques sont généralement de type alpha, les liaisons bêta conduisant à des molécules inactives. (**Gaudy & BUXERAUD, 2005**). Ils se distinguent entre eux par la nature de la génine, la nature des oses et le mode d'enchaînement génine-ose. (**Kirkiacharian, 2010**).

**C. Les tétracyclines (les cyclines)**

Les tétracyclines constituent un large groupe de médicament ayant en commun leur structure de base et leur activité (**Katzung, 2000**), tous les tétracyclines ont en commun la structure chimique naphta cène-carboxamide (structure à 4 cycles hexagonaux, et elles se différent entre elles par des caractères surtout pharmacocinétique. Selon leurs origines les tétracyclines sont subdivisées en deux sous groupes (**Kirkiacharian, 2010**) :

- ✓ Tétracyclines de la première génération sont des produits d'origine naturels.
- ✓ Tétracyclines de la deuxième génération qui sont toutes des produits de synthèse.

#### **D. Les Glycopeptides**

Les glycopeptides sont de volumineuses molécules de poids moléculaires élevées. Il s'agit d'heptapeptide dont la structure de base est très voisine. Cinq des sept acides aminés sont conservée chez tout les glycopeptides. (**Gandy & Buxerand, 2005**).

Cette dernière comprend deux antibiotiques principaux : la vancomycine et la teicoplanine. (**Claud , 1995**).

#### **E. Les macrolides**

Les macrolides sont des antibiotiques formés d'un noyau lactonique comportant une chaîne de 12 à 19 atomes de carbone liés à des aminos-sucre par des ponts osidiques. (**Cohen & Jacqvot, 2001**).leur chef de file est l'érythromycine, isolée en 1952 d'une souche de *streptomyces erythreus*. (**Carbon, 1995**).

#### **F. Les sulfamides**

Les sulfamides, aussi appelés sulfonamides, furent les premiers agents antibactériens efficaces à être utilisés chez les humains en 1932 (**Beaulieu & Lambert, 2010**), ils sont des analogues structuraux de l'acide p-aminobenzoïque (**Lagier, 2006**).

#### **G. Les autres familles.**

- Aminoglycosides
- Fluroquinolones
- Lincosamides
- Mitronidazoles
- Streptogramines...etc (**Beaulieu & Lambert, 2010**)

### **I-4-2 Classement selon les types de spectres d'action**

Chaque antibiotique possède un spectre d'action qui lui est propre. Dans celui-ci, on regroupe les espèces qui sont naturellement sensible à une substance antibactérienne (**Kayser, Haller & al, 2008**).

#### **➤ Spectre large**

Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un grand nombre de types de germe. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les cocci et de tous les bacilles.

Les bacilles Gram<sup>-</sup> sont les plus nombreux. D'une manière indirecte, un spectre large est forcément actif sur les bacilles Gram<sup>-</sup>.

Les antibiotiques à spectre large seront utilisés lorsque le germe n'est pas identifié et que la pathologie peut être due à différents types de germes.

➤ **Spectre étroit**

Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un nombre limité de types de germe. Cette spécificité lui permet ainsi de cibler un germe et une pathologie.

➤ **Spectre moyen ou limité**

Il s'agit d'un antibiotique dont l'efficacité est réduite ou partielle sur un groupe de germes. Il concerne aussi un spectre anciennement large et réduit par l'apparition de résistance bactérienne. (Stora, 2010).

## **I-5 Devenir des antibiotiques dans l'organisme (pharmacocinétique)**

### **I-5-1 Définition**

Elle étudie le devenir du médicament dans l'organisme dans ses différentes phases : absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) (Vondamme, Rival & al, 2010).

### **I-5-2 Les phases de la pharmacocinétique**

Toute molécule de principe actif issue d'une forme pharmaceutique (galénique) parcourt un long cheminement dans l'organisme depuis le site d'administration du médicament jusqu'à son site. La complexité de ce chemin dépend de la voie d'administration ; il en va de même des obstacles que cette molécule risque de trouver en cours de route. (Brazier, 2010).

#### **A) Les voies d'administrations :**

La voie d'administration d'un médicament est conditionnée principalement par la localisation anatomique de sa cible (choix entre une administration par voie locale, ou une administration assurant une distribution générale ou systémique), (Landry & Gies, 2009).

➤ Les voies d'administrations sans effraction

- Voies entérales : se sont les voies associées au tube digestif, c'est-à-dire les voies orales, sublinguales et rectales.
- Voies pulmonaire : par cette voie, on peut administrer des médicaments à visée locale, ou action générale.
- Voie percutanée : elle consiste à administrer les médicaments dont le principe actif doit traverser la peau pour une diffusion générale. La voie cutanée proprement dite est réservée aux molécules agissant localement.
- Application sur les muqueuses.

➤ Les voies d'administration avec effraction.

➤ Voies parentérales.

- La voie intraveineuse : L'injection se fait à la seringue ou par perfusion, lorsque les volumes sont importants. C'est la voie d'urgence car il y a pénétration directe du

médicament dans le sang. L'injection intraveineuse est indiquée lorsqu'un médicament n'est pas toléré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, n'est pas absorbé par voie digestive et enfin dans le traitement d'urgence (**Touitou, 2007**).

- La voie intramusculaire : cette voie consiste à injecter le médicament dans une masse musculaire (**Touitou, 2007**).
  - sous-cutanée : par cette voie on administre des médicaments en solution sous la peau, dans un tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse) (**Touitou, 2007**).

## **B) Absorption / résorption**

La résorption correspond au passage, sans modification d'un principe actif au site d'administration dans la circulation générale. Quelque soit la voie d'administration, le passage des membranes biologiques du site d'administration à un compartiment vasculaire s'effectue selon deux mécanismes principaux : la diffusion passive ou le transport actif (**Goirand & Bardou, 2011**).

## **C) La distribution**

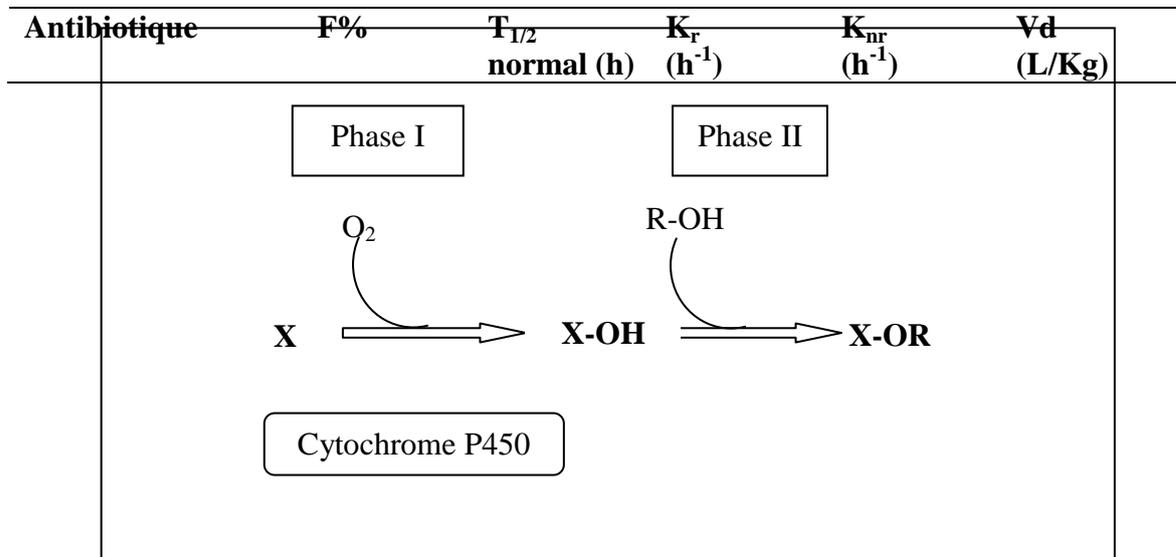
Une fois le principe actif libéré de la forme pharmaceutique et qu'il est passé dans la circulation systémique au cours de la phase d'absorption, le principe actif peut être distribué dans les tissus, c'est la phase de distribution (**Brazier, 2010**), qui correspond à la phase de diffusion du principe actif depuis le secteur vasculaire vers les tissus de l'organisme, dans le tissu cible. La distribution est assurée par le sang et les tissus interstitiels (**Goirand & Bardou, 2011**).

## **D) La transformation (métabolisation)**

Au cours de leur passage dans l'organisme, la plupart des médicaments subissent des diverses modifications de leur structure chimique (**Bourin & Jolliet, 1999**). Ces modifications ont lieu surtout dans le foie et parfois dans différents autres tissus (poumons, reins, sang...) (**Touitou, 2007**).

Les réactions intervenant au niveau de la biotransformation des médicaments sont classiquement divisées en deux groupes :

- Les réactions de la phase I : sont des réactions d'oxydations, de réductions et d'hydrolyses. Elles sont généralement catalysées par des complexes enzymatiques appelés les mono-oxygénases dont les plus essentielles sont les cytochromes P450.
- Les réactions de la phase II : sont des réactions de conjugaison, une molécule endogène est greffée sur un groupement de médicament formant un complexe très soluble dans l'eau (**Berdu & Vella, 2002**).



**Figure N°1 :** Représentation schématique des deux phases de la biotransformation des antibiotiques titre tirée de (Goirand & Bardou, 2011).

**E) Excrétion**

L'excrétion du principe actif ou l'élimination de l'organisme, s'effectue par voie rénale, voie biliaire et d'autres voies secondaires (salives, séreux) (Goirand & Bardou, 2011)

**F) Biodisponibilité**

La biodisponibilité est la fraction de la dose de principe actif présente dans la forme pharmaceutique qui atteint réellement la circulation générale (Houin, 1990). La biodisponibilité se varie selon les voies d'administrations, à part le cas d'une administration intraveineuse où elle est par définition égale à l'unité (100% disponible),

| Voies d'administrations | Biodisponibilité (%) |
|-------------------------|----------------------|
| Intraveineuse (IV)      | 100                  |
| Intramusculaire (IM)    | 15 à ≤ 100           |
| Sous-cutané             | 75 à < 100           |
| Oral                    | 5 à < 100            |
| Rectal                  | 30 à < 100           |
| Transdermique           | 80 à ≤ 100           |

les autres voies, la biodisponibilité peut être inférieure à 100% pour des principales raisons : résorption incomplète et élimination lors du premier passage hépatique (Lagier, 2006).

**Tableau N°1 :** tableau représentatif de taux de la biodisponibilité pour les différentes voies d'administration des antibiotiques.

|                  |     |                 |                 |                 |      |
|------------------|-----|-----------------|-----------------|-----------------|------|
| Aciclovir        | 20  | 2,5             | 0,243           | 0,04            | 0,15 |
| aminoside        | <1  | 2               | -               | -               | 0,3  |
| Anphotéricine B  | <1  | >24             | ?               | ?               | 4    |
| Ampocilline      | 62  | 1               | 0,635           | 0,06            | 0,28 |
| Amoxicilline     | 5   | 1               | 0,635           | 0,06            | 0,28 |
| Aztreonam        | <1  | 2               | 0,248           | 0,1             | 0,2  |
| céfazoline       | -   | 2               | 0,318           | 0,03            | 0,12 |
| Céfotaxime       | -   | 1,7             | 0,338           | 0,07            | 0,23 |
| Céfoxitine       | -   | 0,8             | 0,828           | 0,04            | 0,31 |
| Céftazidime      | -   | 1,8             | 0,349           | 0,04            | 0,23 |
| Ceftriaxone      | -   | 80              | 0,05            | 0,04            | 0,16 |
| Cefuroxime       | 50  | 1,5             | 0,421           | 0,04            | 0,19 |
| Cefalexine       | 90  | 1               | 0,65            | 0,04            | 0,26 |
| Chloranphénol    | 80  | 3               | 0,09            | 0,139           | 0,94 |
| Ciprofloxacine   | 80  | 4               | 0,1             | 0,08            | 1,8  |
| clindamycine     | 87  | 2,4             | 0,116           | 0,173           | 1,1  |
| Cloxacilline     | 50  | 0,6             | 0,693           | 0,462           | 0,1  |
| Dapsone          | 93  | R : 10<br>L : 5 | -               | -               | 2    |
| Doxycycline      | 93  | 18              | 0,03            | 0,03            | 0,75 |
| Erythromycine    | 35  | 2               | 0,09            | 1,139           | 0,78 |
| Ethambutol       | 80  | 3,3             | 0,141           | 0,07            | 1,6  |
| Fluconazole      | 90  | 30              | 0,02            | 0               | 0,85 |
| Ganciclovir      | <7  | 3               | 0,208           | 0,02            | 0,6  |
| Unipenem         | -   | 1               | 0,52            | 0,173           | 0,23 |
| Isoniazide       | -   | R. 1 – L : 3    | 0,173           | 0,347-<br>0,069 | 0,6  |
| Itraconazole     | ?   | 22              | 0,347-<br>0,069 | ?               | ?    |
| Kétoconazole     | ?   | 8               | ?               | 0,09            | 2,4  |
| Métronidazole    | 99  | 9               | 0,09            | 0,05            | 0,94 |
| Pénicilline G    | 20  | 0,5             | 0,05            | 0,09            | 1,5  |
| Pénicilline V    | 60  | 1               | 0,09            | 0,09            | 1,5  |
| Pentamidine      | <5  | 29              | 0               | 0               | 16   |
| Pipéracilline    | -   | 1,2             | 0,165           | 0,165           | 0,18 |
| Pyrazinamide     | -   | 9               | -               | -               | -    |
| Pyriméthamine    | -   | 111             | -               | -               | 3    |
| Rifampicine      | -   | 3               | 0,173           | 0,173           | 0,97 |
| Sulfadiazine     | -   | -               | -               | -               | -    |
| Sulfaméthoxazole | 100 | 10              | 0,05            | 0,02            | 0,21 |
| Tétracycline     | 77  | 8               | 0,08            | 0               | 1,5  |
| Ticarcilline     | -   | 1,2             | 0,524           | 0,05            | 0,21 |
| Vancomycine      | 100 | 11              | 0,04            | 0,02            | 1,8  |
| zidovudine       | <5  | 6               | -               | -               | 0,6  |
|                  | 65  | 1,8             | 0,07            | 0,315           | 1,4  |

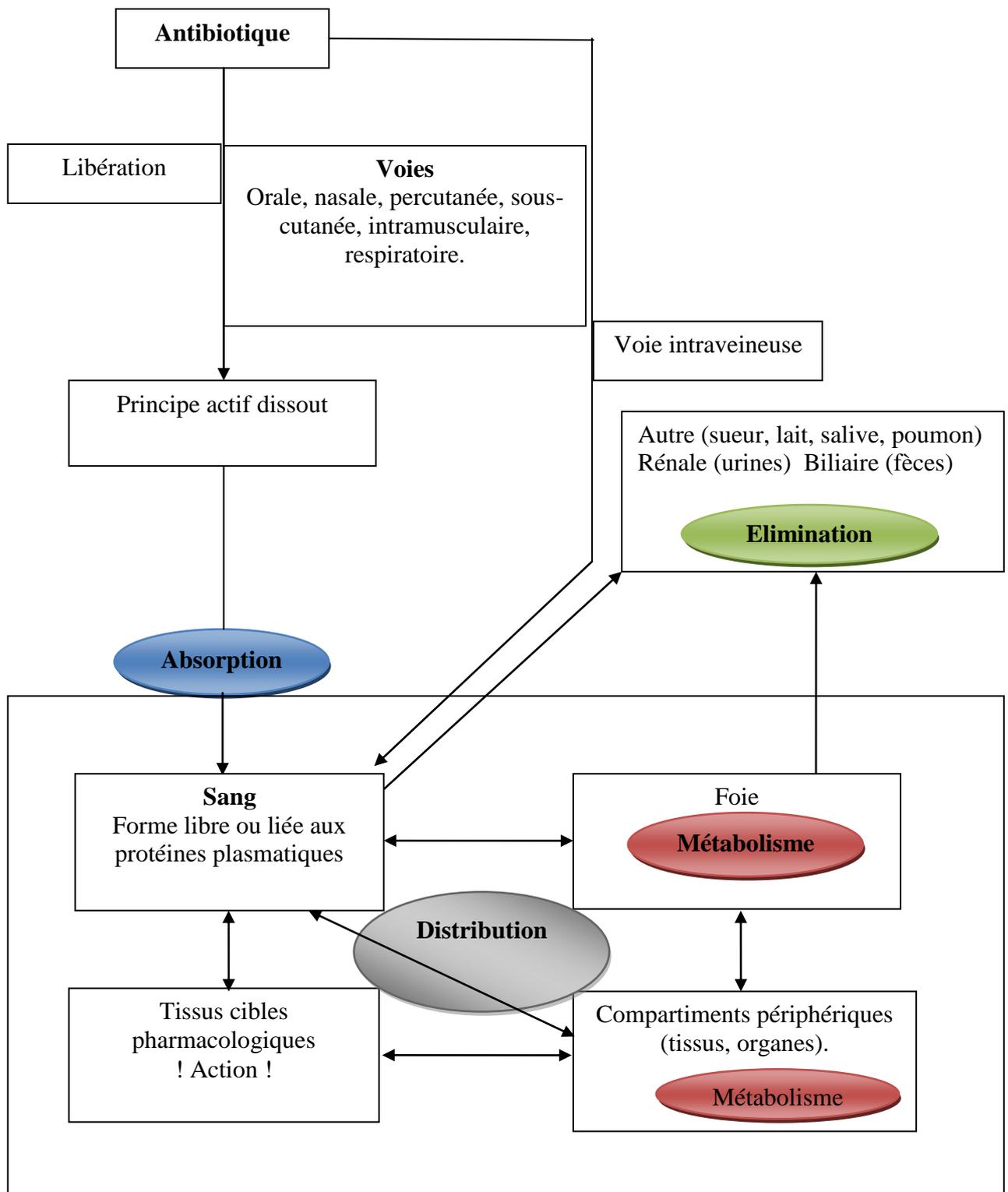
**Tableau N°2** : Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antibiotiques tiré de (Lagier, 2006).

F : biodisponibilité

Kr : constante d'élimination rénale  
rénale

Vd : volume de distribution

Knr : constante d'élimination non



**Figure N°2 :** Représentation schématique des étapes du devenir des antibiotiques dans l'organisme (Goirand & Bardou, 2011).

### I-6 Mécanisme d'action des antibiotiques :

L'action sélective des antibiotiques repose d'une part sur les structures cibles, qui n'existent pas dans les cellules humaines (paroi cellulaire, ADN gyrase...etc), et d'autre part sur les enzymes bactériennes qui sont plus sensibles que les enzymes analogues des cellules des mammifères (Kayser, Haller & al, 2008).

Le résultat de l'action des substances antibactériennes peut être étudié in vitro, les bactéries se multiplient dans des conditions contrôlées sur un milieu nutritif. Si ce milieu nutritif contient une substance antibactérienne, on distinguera deux effets différents (**Lüllamann & Mohr, 2003**):

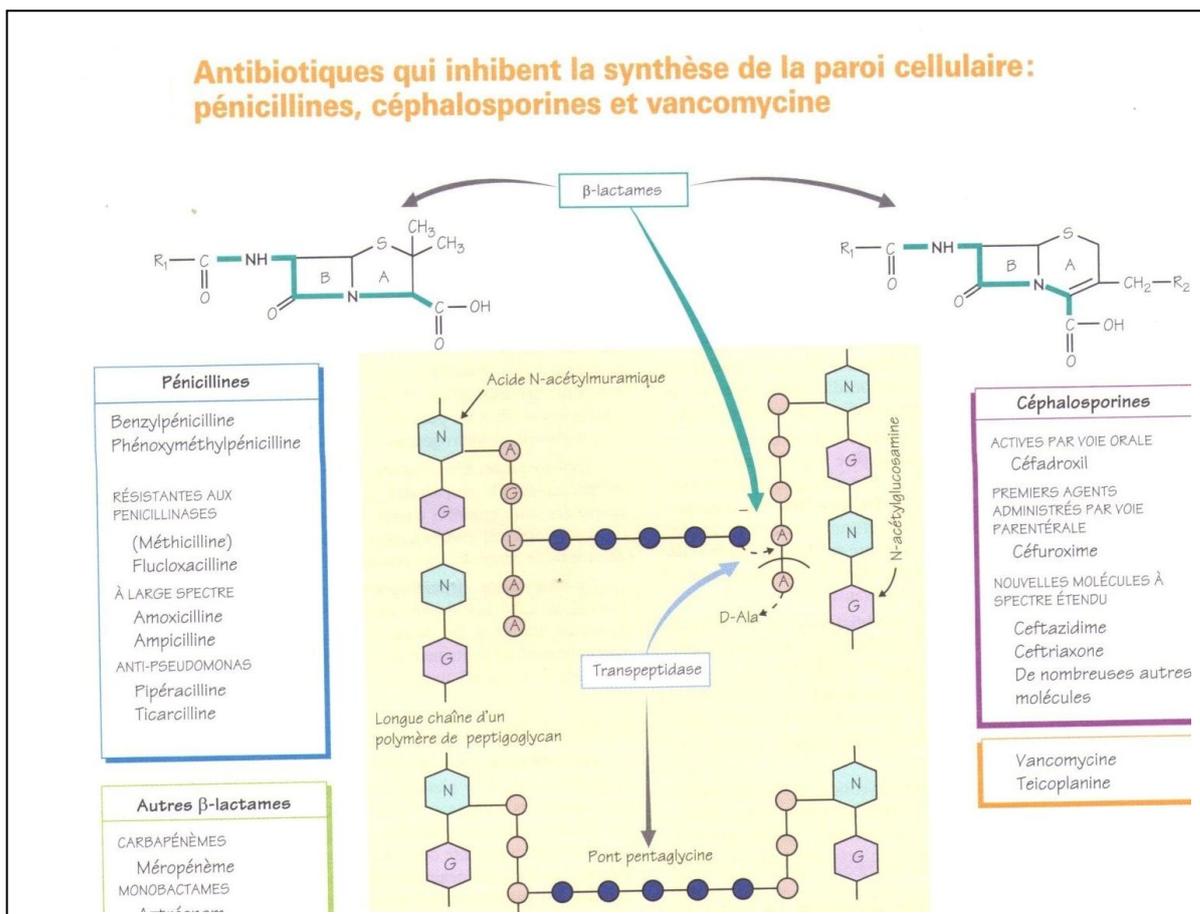
- Effet bactéricide : Dans ce cas les bactéries seront tuées sous l'action de l'antibiotique.
- Effet bactériostatique : Les bactéries perdent leur capacité de se multiplier, mais elles survivent toujours.

Les antibiotiques ont plusieurs mécanismes d'action qui leur permettent d'être opératifs sur la gamme entière des bactéries (**Stora, 2010**).

### **I-6-1 Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne**

Dans la plupart des cas, une paroi cellulaire entoure les bactéries comme une écorce rigide ; elle les protège des agressions extérieures et empêche une rupture de la membrane cellulaire sous l'influence d'une pression interne (osmotique) (**Lüllamann & Mohr, 2003**). La paroi est constituée d'un ensemble de chaînes à des bases aminées sucrées, le N-acétylglucosamine et l'acide N-acetylmuramique qui sont reliées entre elles par des unités tétrapéptidiques. La fixation des tétrapéptidiques au niveau de la paroi est assurée par les enzymes la transpéptidases et la carboxypeptidase (**Pieri & Kirkiacharian, 1986**).

Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi interviennent à la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (**Carbon, 1995**) en inhibant les transpéptidases et empêchant les liaisons interpéptidiques. Il en résulte la formation de zones fragiles ayant comme conséquence la lyse de la bactérie (**Lüllamann & Mohr, 2003**).



**Figure N°3:** Schéma représentatif de mécanisme d'action des antibiotiques sur la paroi cellulaire des bactéries titre tiré de (Neal, 2010).

### I-6-2 Inhibiteur de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique

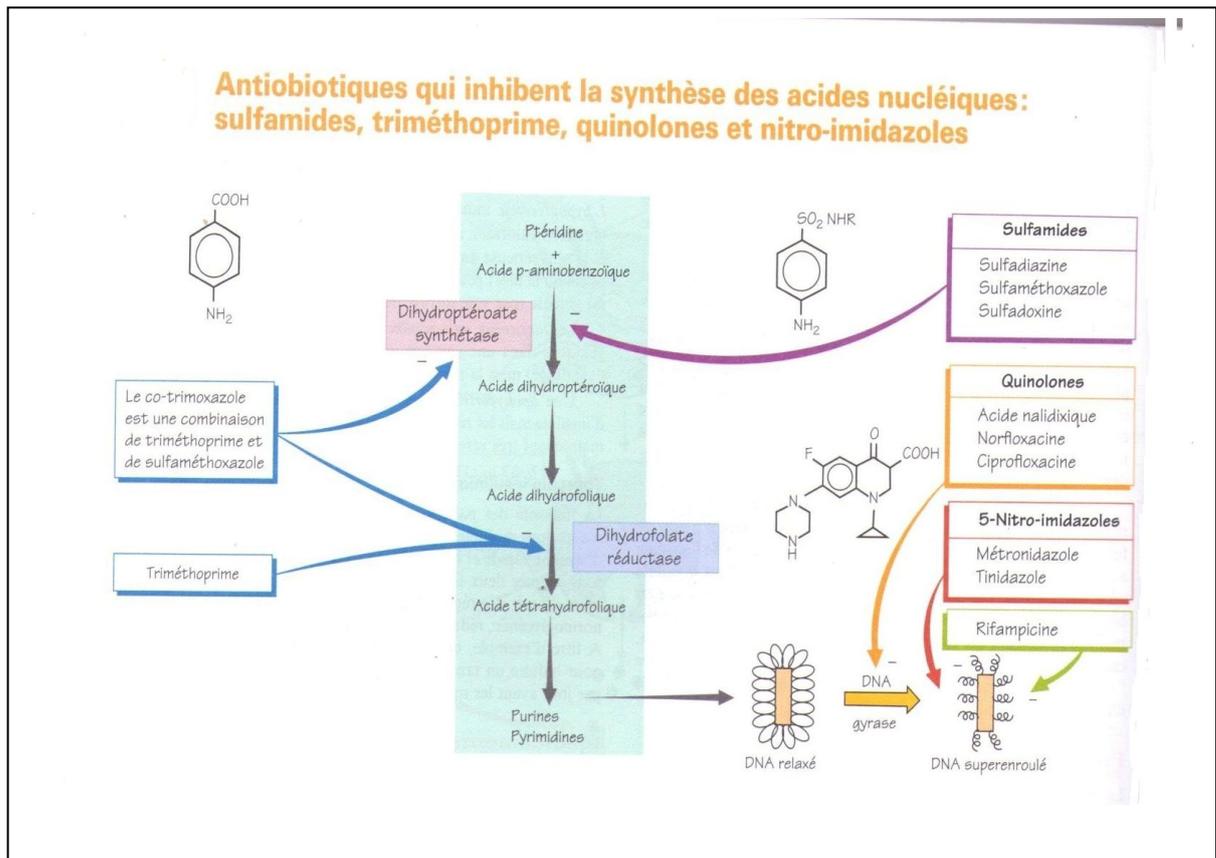
L'acide tétrahydrofolique (THF) est un coenzyme d'une étape de synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Celles-ci sont des éléments constitutifs de l'ADN et l'ARN. THF est synthétisé à partir de l'acide **dihydrofolique** sous l'action de l'enzyme **dihydrofolate réductase (DHF)**.

Les antibiotiques inhibant la synthèse de l'acide tétrahydrofolique tels que les sulfamides, ont une structure ressemblante à celle de l'acide para-aminobenzoïque (PAB) un élément de base dans la synthèse de DHF par les bactéries. Les antibiotiques en tant que faux substrats, bloquent de façon compétitive la transformation du PAB et inhibent la synthèse de DHF (Calop, Limat & al, 2008).

### I-6-3 Inhibiteur de la fonction de l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) sert de matrice pour la synthèse des acides nucléiques. Les ARN gouvernent la synthèse de protéines et permettent ainsi la croissance cellulaire. Les antibiotiques inhibiteurs de la fonction de l'ADN empêchent

la fermeture du brin d'ADN en agissant sur la gyrase, cette dernière est une enzyme responsable de la fermeture et l'ouverture du brin d'ADN (Lüllamann & Mohr, 2003)



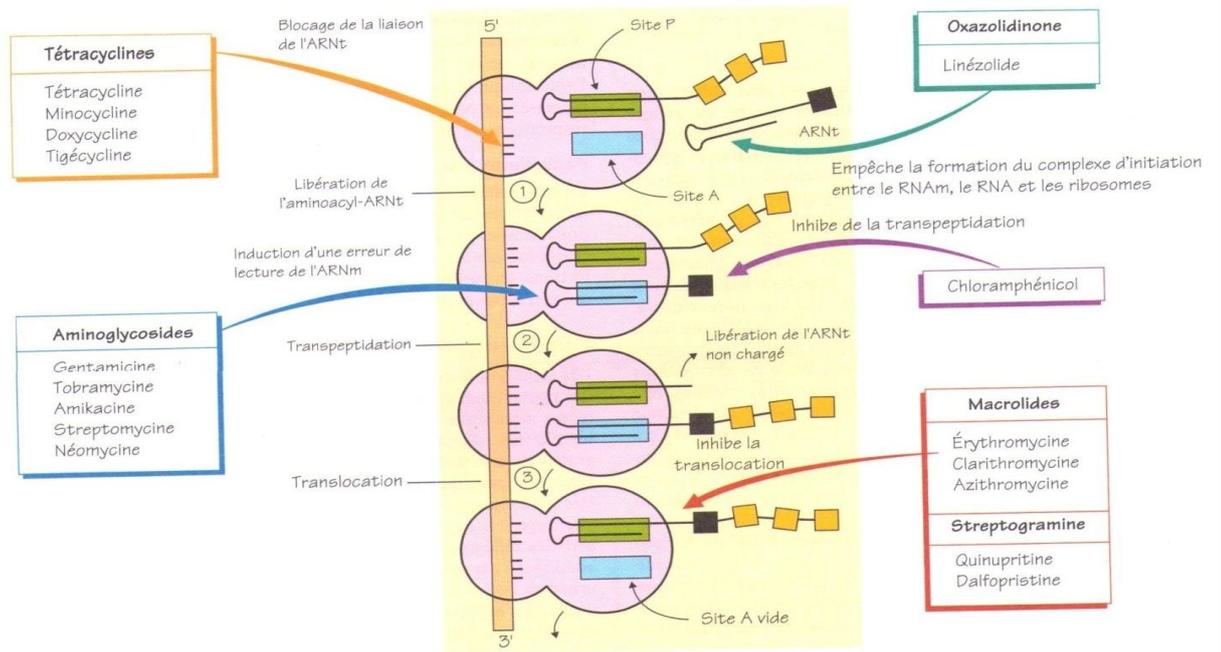
**Figure N°4 :** Schéma représentatif de mécanisme d'action des antibiotiques sur la synthèse des acides nucléiques chez les bactéries titre tiré de (Neal, 2010).

#### I-6-4 Inhibiteurs de la synthèse protéique

La synthèse protéique correspond à la traduction de l'information génétique transmise auparavant sous forme d'ARNm, en une chaîne peptidique. L'assemblage de cette chaîne à partir des acides aminés(AA) s'effectue sur un ribosome. Le transport des acides aminés jusqu'à l'ARNm est assuré par différentes molécules d'ARN de transfert (RNNt) qui ont lié à un AA particulier, À un ARNt correspond une unité de code spécifique de l'ARNm.

L'introduction d'un acide aminé comporte des étapes différentes. En cas d'administration d'un antibiotique inhibiteur de la synthèse protéique, l'une des étapes de l'introduction sera inhibée (Lüllamann & Mohr, 2003).

## Antibiotiques qui inhibent la synthèse des protéines: aminoglycosides, tétracyclines, macrolides et chloramphénicol



**Figure N°5 :** Schéma représentatif de mécanisme d'action des antibiotiques sur la synthèse des protéines chez les bactéries titre tiré de (Neal, 2010).

# Chapitre II :

## Devenir des antibiotiques dans L'environnement

Depuis quelques années, la présence de substances pharmaceutiques a été détectée dans l'environnement. Les antibiotiques forment un des plus importants groupes de médicaments repérés (**Alighardashi, Pons & al, 2008**). L'utilisation intensive des antibiotiques est responsable de leur dissémination dans l'environnement. Pour La médecine vétérinaire, comme pour la médecine humaine, une partie des antibiotiques prescrits est rejetée, plus ou moins métabolisée, dans l'environnement (**Laverman & Lestel, 2009**). La présence des résidus de substances antibiotiques dans l'environnement est liée à des rejets émis tout au long de leur cycle de vie depuis la fabrication des principes actifs ou des spécialités pharmaceutiques. Leur utilisation en milieu hospitalier ou ambulatoire, leurs utilisations vétérinaires ou nutritionnelles à des fins d'élevage animal, jusqu'à la gestion des médicaments de l'armoire à pharmacie des particuliers, à la collecte et la destruction des médicaments (**Jançon, Parvy & al, 2008**).

## **II-1 Sources des antibiotiques :**

Plusieurs catégories de sources d'émission peuvent ainsi être (**Jançon, Parvy & al, 2008**).

**II-1-1 Les effluents urbains :** Les eaux usées rejetées par les villes, en particulier par les grandes agglomérations peuvent contenir des résidus d'antibiotiques (**Viala & Botta, 2005**). Dans les effluents urbains, en plus des substances issues du métabolisme humain, on retrouve d'autres médicaments non utilisés et périmés éliminés via les éviers et les toilettes (**Bocaly, 2010**).

**II-1-2 Les effluents ruraux :** elle dépend de plusieurs types d'activités (**Viala & Botta, 2005**). Des antibiotiques excrétés par la production animale, leurs métabolites ou les produits de dégradation atteignent le terrestre et l'environnement aquatique par l'application de l'engrais ou de la boue aux secteurs utilisés sur le plan agricole, ou par les animaux pâturage-élevés excréant directement sur la terre, suivie des eaux de surface driftage ou lixiviation dans des couches plus profondes de la terre (**Kemper, 2008**).

**II-1-3 Les effluents hospitaliers :** Les effluents hospitaliers sont, en termes de volume, beaucoup moins importants que les effluents urbains. Malgré cela, les établissements de santé sont des sources importantes de substances pharmaceutiques dans les eaux usées (**ZABCZYNSKI, 2008**). 25% des antibiotiques à usage humain utilisés, le sont dans les hôpitaux et la concentration en antibiotiques dans leurs effluents est de 4 à 100 fois plus élevée que dans les effluents municipaux (**Kampa & Vidaurre, 2008**).

**II-1-4 Les effluents industriels :** L'industrie pharmaceutique peut être une source ponctuelle de contamination des milieux aquatiques bien qu'elle soit soumise au respect des bonnes pratiques de fabrication. En effet, des rejets peuvent tout de même se produire, soit ponctuellement en raison d'accidents de fabrication, soit de manière plus régulière parce que les techniques d'épuration, à un coût économique raisonnable, ne permettent pas d'obtenir un rendement de 100% d'élimination (**Bocaly, 2010**).

## **II-2 La forme des antibiotiques dans les eaux**

De nombreuses substances médicamenteuses potentiellement dangereuses pour notre santé existent dans les eaux sous forme des résidus (**Billetorte, 2008**). Les résidus d'antibiotiques présents dans les milieux aquatiques sont les traces de traitements médicamenteux antibiotiques reçus par les différentes sources d'émissions. La définition de résidus est codifiée dans une directive européenne. Dans cette directive, les résidus sont définis comme étant « tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les eaux » (**Directive 81/851/ CEE, 1981**).

## **II-3 Comportement des résidus d'antibiotiques dans les eaux**

La problématique des résidus médicamenteux dans les eaux s'étend à l'échelle d'une région, d'un pays, voire même d'un continent puisque les mouvements des molécules n'ont pas de frontière (**Borgatta, 2008**). Environ 30 à 90 % des doses administrées de tous les antibiotiques consommés par les êtres humains et les animaux sont rejetées sous forme de substances actives (**Ternes, 2001**). Les résidus des substances antibiotiques sont transférés de diverses manières dans l'environnement aquatique (**Glassmeyer, Kolpin & al, 2008**).

**II-3-1 La biodégradation :** Un certain nombre des antibiotiques sont par nature solubles dans l'eau, biodégradables et ont une demi-vie courte (**Beausse, 2004**). Les données relatives à la transformation des molécules médicamenteuses dans l'environnement sont très peu nombreuses, la dégradation des antibiotiques dépend de nombreux facteurs : structure chimique, pH, formation de ligands, présence de bactéries, photodégradation comme c'est le cas des fluoroquinolones, des tétracyclines et des sulfonamides (**Sengelov, Agerso & al , 2003**). Des métabolites peuvent se développer au contact de certains organismes, de l'air (eau de surface) ou de rayons lumineux, lors du passage des molécules-mères (**Borgatta, 2008**). Certains antibiotiques comme la pénicilline sont très consommés mais ils ne peuvent être détectés dans les

environnements aquatiques qu'en faible concentration car ils sont très facilement hydrolysés (**Hirsch, Ternes & al, 2000**).

**II-3-2 L'accumulation :** Certains antibiotiques sont faiblement dégradés en particulier les quinolones (ciprofloxacine, norfloxacine...), les nitro-imidazoles et les sulfonamides (**Göbel, Mcardell & al, 2007**). Le rejet en continu de médicaments et de leurs métabolites dans le milieu aquatique confère à ces molécules un caractère de pseudo-persistance (**Fenet, Gomez & al, 2006**). Leur présence dans les milieux aquatiques dépend de leurs propriétés physico-chimiques et en particulier de leur hydrosolubilité, de la stabilité des molécules, de leur demi-vie (**Andreozzi, Marotta & al, 2003**).

#### **II-4 Conséquences des résidus d'antibiotiques sur l'environnement.**

Aujourd'hui les scientifiques s'accordent sur le fait que le risque écologique lié au rejet des médicaments existe. Dans le cas d'une antibiothérapie, la fraction de la dose administrée qui est excrétée sous forme active (la molécule mère ou leurs métabolites), peut suffire à altérer l'équilibre écologique microbien en provoquant des nouvelles souches acquérant une résistance aux antibiotiques (Annexe N°1) (**Corpet, 1993**)

Ils ont été estimé que près de 35% des infections nosocomiales sont associées à des bactéries multi résistantes (BMR) aux antibiotiques. Certains travaux ont permis de documenter un surcroît de létalité des infections bactériennes nosocomiales lorsque la bactérie était résistante aux antibiotiques (**Guillot & al, 2006**).

# PARTIE PRATIQUE

## **I-1 Présentation de la zone d'étude**

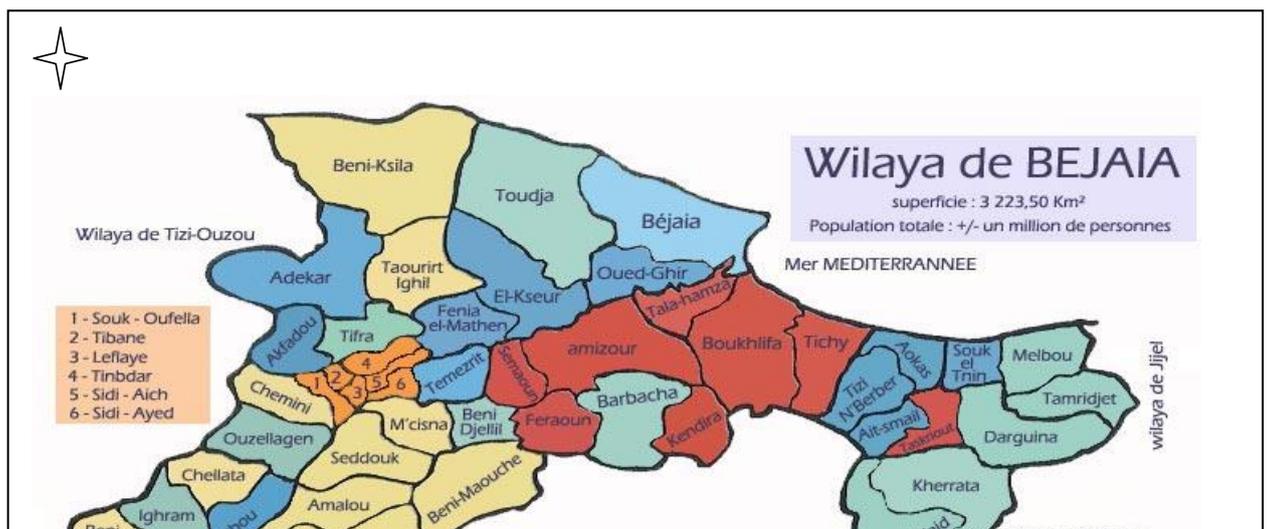
Bejaia est limitée à l'est et au sud-est par les Babors auxquels viennent se souder les Bibans au Sud. La Mer Méditerranée au Nord et les Crêtes du Djurdjura à l'ouest complète les limites géographiques de la Wilaya. Bejaia est caractérisée par la prédominance de zones montagneuses. Elle se présente comme une masse montagneuse compacte et bosselée, traversée par le couloir formé de la vallée de la Soummam.

La population totale de la Wilaya est estimée à la fin de l'année 2006 à 990.951 personnes. La wilaya de Bejaïa s'étend sur une superficie de 3223,50 Km<sup>2</sup>, elle comprend 52 communes.

Les ressources hydriques prouvées s'élèvent à près de 426 Hm<sup>3</sup> (106 Hm<sup>3</sup> en eaux souterraines et 320 Hm<sup>3</sup> en eaux superficielles) dont près de 212 Hm<sup>3</sup> sont effectivement mobilisées et concernent surtout les eaux superficielles du barrage de Kherrata (109 Hm<sup>3</sup>). . (Annuaire DPAT 2006).

En matière d'assainissement, le taux de raccordement est significatif (69 %). Ainsi, 87 % des logements des zones agglomérées sont raccordés aux réseaux plus ou moins fiables dont la longueur avoisine 1 791 km et 13 % évacuent les rejets vers des fosses septiques, procédé dominant dans les zones éparses (Annuaire DPAT 2006).

L'insuffisance réside dans le traitement des eaux usées et rejets des unités industrielles et artisanales. Les rejets collectifs importants sont au nombre de 89 soit 74 rejets dans l'Oued Soummam pour un volume 37 000 m<sup>3</sup> /jour et 29 rejets le long de la côte Est pour un volume de 5 000 m<sup>3</sup>/jour (Annuaire DPAT 2006).



**Figure N° 6 : Carte représentant la zone d'étude (ANNUAIRE DPAT 2006).**

### **I-2 Choix de la zone d'étude.**

La collecte des données relative à l'utilisation des antibiotiques a concerné toute la wilaya de Bejaïa. Pour notre étude, nous nous intéresserons aux rejets de ces antibiotiques, une fois utilisée par la population et rejeté dans le réseau hydrographique. Donc, pour nous, le découpage en bassin versant est plus utile car tous les réseaux, pour les localités raccordées, s'y déversent. Pour les localités des zones éparses utilisant des fosses sceptiques, le même raisonnement se pose car les médicaments utilisés se retrouvent également dans l'environnement du bassin versant. Vue l'étendue de la région et la quantité de données à collecter (plus de 180 officines entre PCA et privées) (Annexe N°2), nous nous sommes limitées à la zone de la wilaya comprise dans le bassin versant, à savoir, la basse Soummam.

### **I-3 Objectif de l'étude**

L'objectif assigné à cette étude est, principalement, la quantification des antibiotiques, sous toutes les formes, utilisés dans la région. Le second objectif est l'estimation des rejets de ces antibiotiques, une fois utilisés par la population, et se retrouvant ainsi dans les eaux usées car les principales voies d'élimination sont les urines ou les fèces. Le troisième objectif consiste en le suivi de la variabilité de cette consommation au cours d'une année et au cours des saisons successives d'une même année.

### **I-4 Méthode d'enquête pour la collecte des données**

En premier lieu, notre démarche est basée principalement sur la collecte des données relatives aux antibiotiques au niveau des officines (PCA et privés) qui représentent la source directe d'approvisionnement en antibiotiques de la population des 19 daïras que compte la wilaya (carte N° 1). Pour faciliter le travail des pharmaciens et avoir le plus d'informations, nous avons distribué un imprimé extrait du registre d'inventaire (un registre spécial pour la nomenclature des produits pharmaceutiques). Notre imprimé contient essentiellement la dénomination commune internationale (DCI) des antibiotiques recherchés et qui existent sur le marché algérien. Les données obtenues par cette démarche sont réservées pour la réalisation d'une répartition spatiale.

Ces données représentent des estimations de la quantité moyenne annuelle vendues par chaque pharmacien des différentes régions.

Cette phase de l'opération a été très laborieuse et les résultats obtenus ne sont pas satisfaisant car plusieurs pharmaciens n'ont pas été coopératifs, par moment, et ne répondent même pas à notre questionnaire. Il faut dire que le souci essentiel et actuel d'une officine, c'est la commercialisation du médicament et la seule information obtenue est celle relative à la quantité globale annuelle. Sur les 160 pharmacies que contient la wilaya seules 50% (soit 80 pharmacies) ont répondu à notre demande. Donc, nous avons été contraint de changer de méthode afin d'obtenir l'information relative à la quantité distribué mensuellement. Nous nous sommes adressées directement à l'entreprise SOPHAC, entreprise chargée de la distribution des médicaments sur l'ensemble du territoire national. A son niveau, toutes les informations relatives à la quantité distribuée est disponible.

Cette entreprise a mis à notre disposition un logiciel spécial pour l'enregistrement de toutes quantités des antibiotiques vendues. On s'est limité dans notre récolte aux régions de la zone d'étude.

Les données obtenues sont réservées essentiellement à la réalisation d'une évaluation temporelle de la consommation des antibiotiques.

Après avoir collecté toutes les données nécessaires pour notre étude, nous avons suivi cette étape par une étude descriptive à visée exploratrice.

Les données collectées ont servi à la réalisation d'un ensemble de calculs ayant pour but l'estimation de la quantité moyenne journalière d'antibiotique rejetée au niveau des agglomérations et qui atteint le bassin versant. Nous avons calculé la consommation des antibiotiques dans la zone d'étude. D'après le guide et lieu d'étude Un indicateur de suivi doit pouvoir tenir compte de l'exposition et de la population étudiée : il comporte donc un numérateur, reflétant cette exposition. Il existe trois types d'indicateurs permettant de suivre l'usage des antibiotiques, la DDJ (Dose définie journalière, traduction de Defined Daily Dose-DDD), le nombre d'individus exposés (ou nouvellement exposés) par unité de temps et le nombre de traitements (ou de nouveaux traitements) par unité de temps. Pour calculer le nombre de DDJ (journées de traitement à la posologie de référence), il faut disposer de la quantité totale en grammes de l'antibiotique concerné et diviser cette quantité par la valeur de la DDJ en gramme pour ce même antibiotique. Dans notre cas, la DDJ est calculé en multipliant la moyenne DDJ pour chacune des familles d'antibiotiques concernées par notre étude et la quantité

vendue représentée par une boîte moyenne de 8 comprimé de contenant et un flacon de volume de 60ml en moyenne, pour une durée d'un an. Nous avons trouvé la DDJ de chaque famille pour les différentes régions. Comme exemple illustrant notre méthode, nous présentons la DDJ de l'amoxicilline :

### **Amoxicilline en boîte de 8 gélules à 500 mg en ville**

- la DDJ de l'Amoxicilline : 1g (valeurs données par l'OMS voire l'annexe N°3)
- 14 millions de boîtes vendues en 1 an

Le nombre de DDJ annuel est :  $(44097 \times 8 \times 0.500) / 1 = 176388$  DDJ, soit 176 mille jours de traitement à la posologie de 1g. Dans le cadre de notre de travail, le choix a été fait de ne retenir comme numérateur que le nombre de DDJ annuel d'antibiotiques.

Nous avons calculé la DDJ annuelle d'antibiotique rejetée au niveau de toutes les régions faisant partie du bassin versant de la basse Soummam concernées par notre étude, cela, en considérant la part rejetée par la zone du bassin comprise dans la wilaya.

La moyenne journalière d'antibiotique rejetée au niveau des agglomérations et qui atteint le bassin versant représente la quantité d'antibiotique non utilisée par l'individu et rejetée dans la nature. Pour rappel, nous avons exclu les populations de toutes les régions qui ne font pas partie de la zone du bassin. Par la suite, nous avons trouvé la quantité moyenne journalière consommée par individu. En tenant compte de la biodisponibilité moyenne, nous avons calculé la quantité moyenne journalière d'antibiotique rejetée qui est le produit de la QMJ par individu avec la population de la région. Le résultat est exprimé en Kg/jour.

### **I-5 Critique des données brutes**

- Les pharmaciens se sont limités à nous donner des estimations et non des chiffres réels.
- Les antibiotiques retirés du marché pour des raisons diverses (avaries, dépassement de la date limite d'utilisation) ne sont pas comptabilisés. Les informations ne sont pas disponibles au niveau des officines.
- Les données ne représentent pas vraiment la quantité d'antibiotique consommée par région. Les citoyens ne se limitent pas, dans leurs achats, aux pharmaciens de leurs régions. Ils s'approvisionnent, par moment, sur les lieux où ils consultent les médecins, la quantité achetée nous échappe.
- Les données ne représentent que la quantité d'antibiotiques distribuée par la même entreprise. Il y a d'autres fournisseurs se localisant en dehors de la wilaya.

# Résultats et discussions

## II-1 Résultat

### II-1-1 Variabilité annuelle d'utilisation des antibiotiques

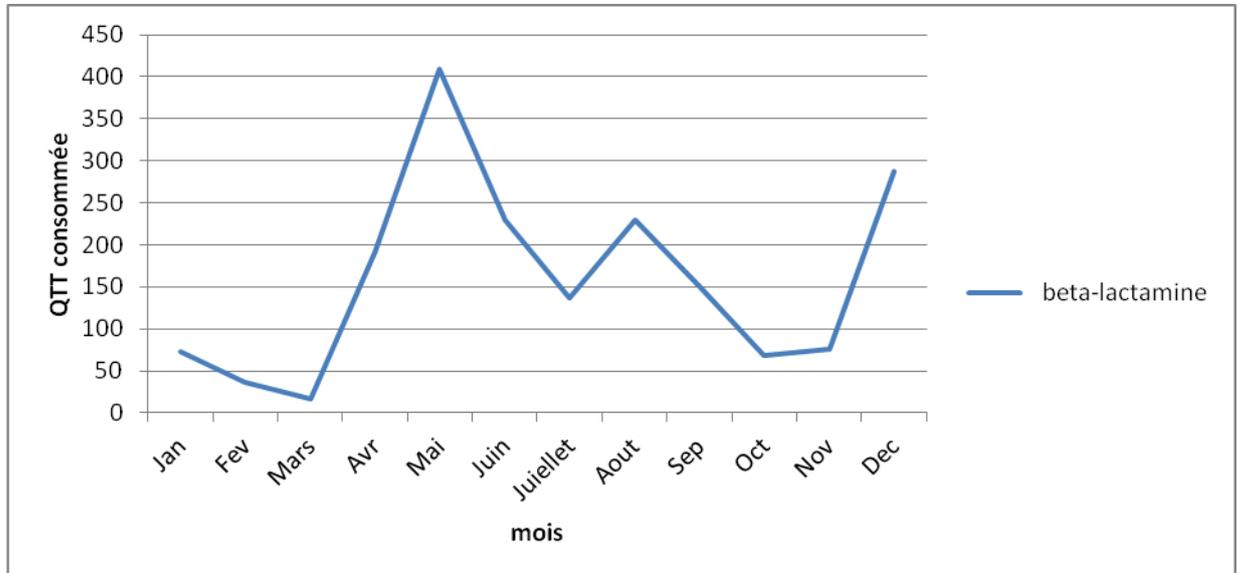


Figure a

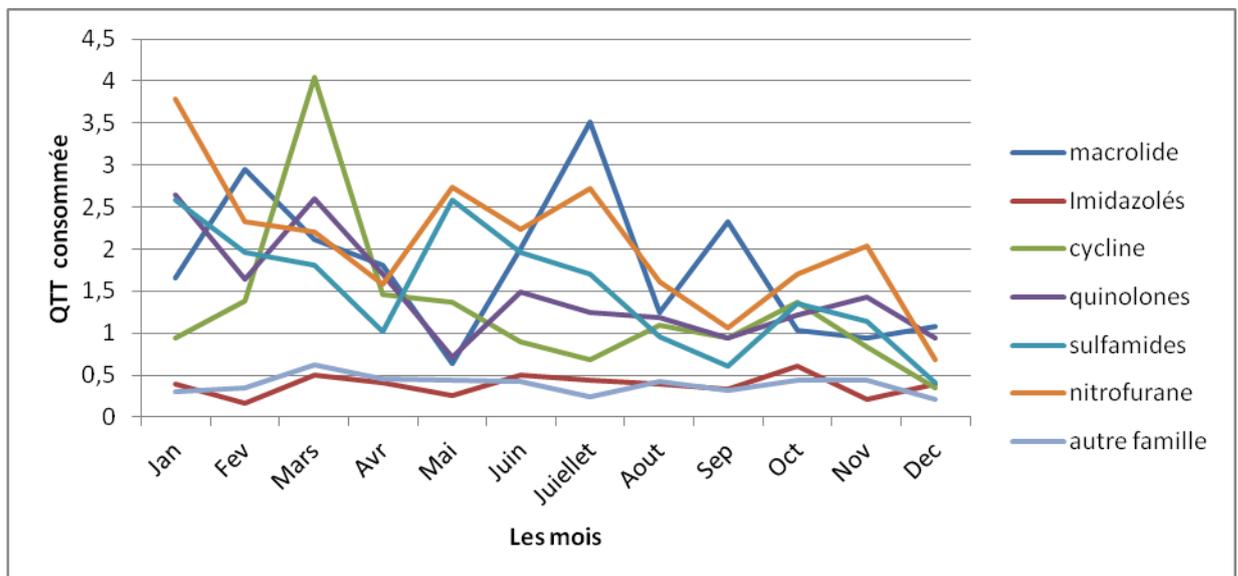


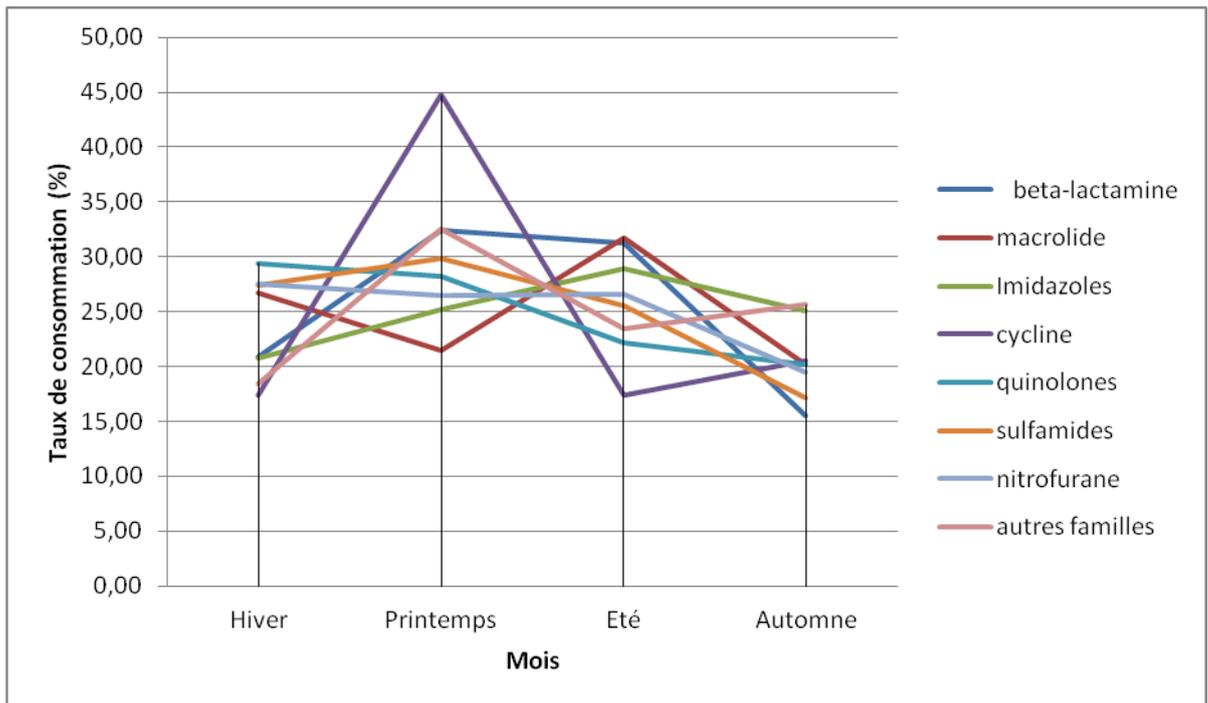
Figure b

**Figure N°7 (a, b):** représentation graphique de la consommation des différentes familles d'antibiotique en fonction des mois de l'année.

Les résultats représentés dans la (figure N°7) indique que la consommation des antibiotiques connaît des variations qui touchent les différentes familles retrouvées sur le marché. La quantité d'antibiotique consommée change en fonction des mois de l'année. Dans la (figure N°7 a), La consommation de la beta - lactamine a chuté entre le

mois de janvier jusqu' au mois de mars. Au cours de cette période, nous enregistrons le taux de consommation le plus faible. Juste après, nous notons une augmentation brutale marquée par un pic le mois de mai. La consommation de beta - lactamine continue d'augmenter jusqu'au mois septembre où une stabilité apparaît durant les mois d'octobre-novembre, puis une augmentation s'ensuit le mois de décembre. Selon la (figure N°7 b), nous représentons la quantité consommée pour les autres différentes familles d'antibiotique. Nous remarquons une instabilité durant toute l'année, avec des variations plus en moins remarquables, à l'exception des imidazoles et les autres familles. Ces deux dernières sont représentées par des courbes montrant des variations très faibles, pour une consommation située entre 0,2 et 0,7 Kg au cours de tous les mois de l'année. Alors que, les cyclines et les quinolones, leur consommation est très variable au premier semestre de l'année. Leur utilisation intensive est située au cours du mois de mars avec une quantité de 4 Kg pour les cyclines et 2.5 Kg pour les quinolones. Dans le même semestre, on note aussi la faible quantité de consommation pour les quinolones qui est d'environ 0.5 Kg. Pour les deux semestres, la consommation de ces familles est faiblement variable. La consommation est comprise entre 1 et 1.5 Kg pour les quinolones de 0.5 Kg et 1.3 Kg pour les cyclines. Ces deux derniers sont moins consommés durant le mois de décembre avec une quantité de 0.5 Kg. Les nitrofuranes et les sulfamides, utilisés au cours de l'année, présentent deux extrêmes, supérieure et inférieure, 4 et 0.7 Kg pour les nitrofuranes, 2.5 et 0.5 Kg pour les sulfamides. Au milieu de l'année la consommation est entre 0.5 et 2.5 Kg pour les deux familles. La quantité consommée pour les macrolides représente l'inverse de celle de beta – lactamine : une faible consommation au mois de mai 0.5kg, et une consommation forte aux mois de février et juillet avec une quantité de 3 à 3.5 Kg. Cette quantité passe de 1.5 à 2.5 Kg pour le reste des mois.

## II-1-2 Variabilité saisonnière d'utilisation des antibiotiques



**Figure N°8 :** représentation graphique de la variabilité saisonnière d'utilisation des antibiotiques.

La (figure N°8) montre que la consommation des différentes familles d'antibiotique connaît leur pic d'utilisation durant la saison de printemps. L'évaluation saisonnière de la consommation des betas-lactamine est présentée par une augmentation de 15 à 35% lors du passage de l'hiver au printemps. La consommation connaît une stabilité d'utilisation pour la période située entre le printemps et l'été. Pour la saison d'automne, la consommation régresse et atteint les 15% de la quantité globale. La consommation des autres familles d'antibiotique suit la même allure que les betas lactamine.

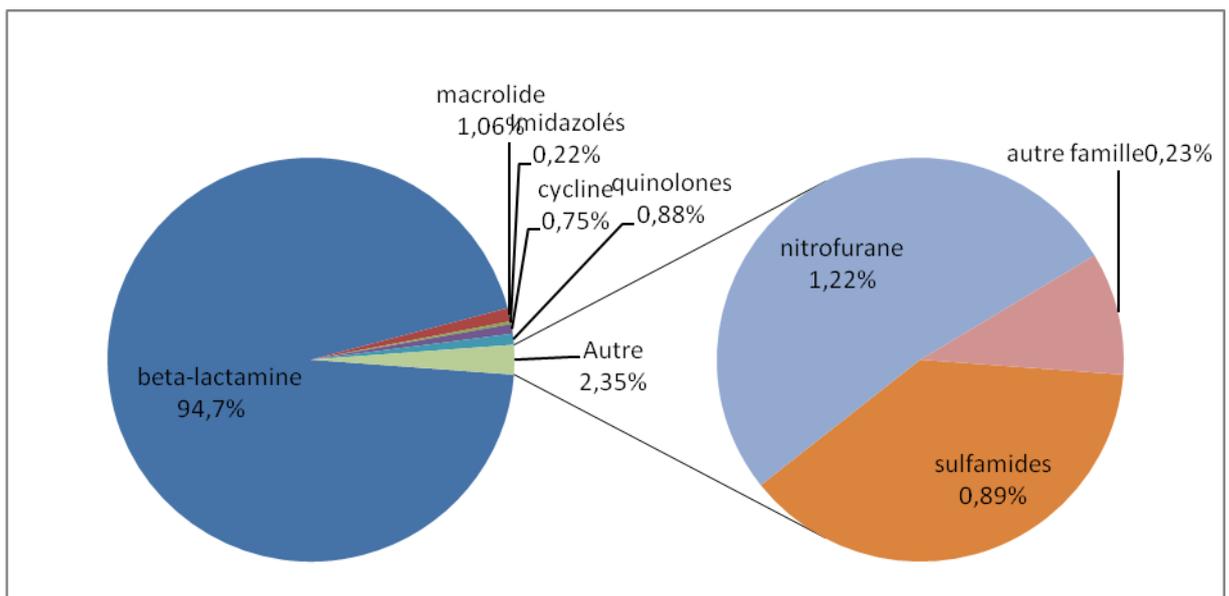
La consommation des cyclines durant la saison de printemps représente 45% de la quantité globale utilisée pendant toute l'année. Pour le reste des saisons de l'année, la consommation varie entre 17 et 20 %. Alors la consommation de cette famille connaît une augmentation en passant de l'hiver au printemps, suivi par une chute de la quantité à la saison estivale. Une légère augmentation est notée en automne.

La consommation des imidazoles est divisée en deux phases : une phase de croissance où la consommation passe de 20 à 30% de la quantité entière utilisée. Cette phase correspond la période entre les saisons hiver et l'été. La seconde phase présente une phase de décroissance du taux de consommation atteignant 25% après avoir enregistré environ 30% en été. Alors que la variabilité de la consommation des

macrolides est d'environ 25% de la quantité globale en hiver, suivie par une chute jusqu'au 20% de totale consommée pour la saison de printemps. Le taux de consommation le plus élevé, pour cette famille, est celui de l'été avec un taux dépassant les 30%. La consommation diminue jusqu'à 20% en automne.

La consommation des macrolides en hiver est d'environ 25% de la consommation totale. Au printemps, cette consommation diminue, pour atteindre les 22%. La courbe de consommation augmente et montre une plus grande utilisation en saison estivale. En automne, la consommation est plus faible avec un taux de consommation de 20%. La courbe, illustrant l'utilisation des quinolones et les sulfamides en fonction des saisons, montre que cette consommation est stable entre hiver et l'été, avec un taux de 30% de consommation. Les saisons suivantes, cette consommation diminue. Elle est marquée par les taux de 25 % et 20% de la consommation, respectivement, en été et en l'automne.

### II-1-3 Variabilité intra mensuelle d'utilisation de différentes familles antibiotiques.



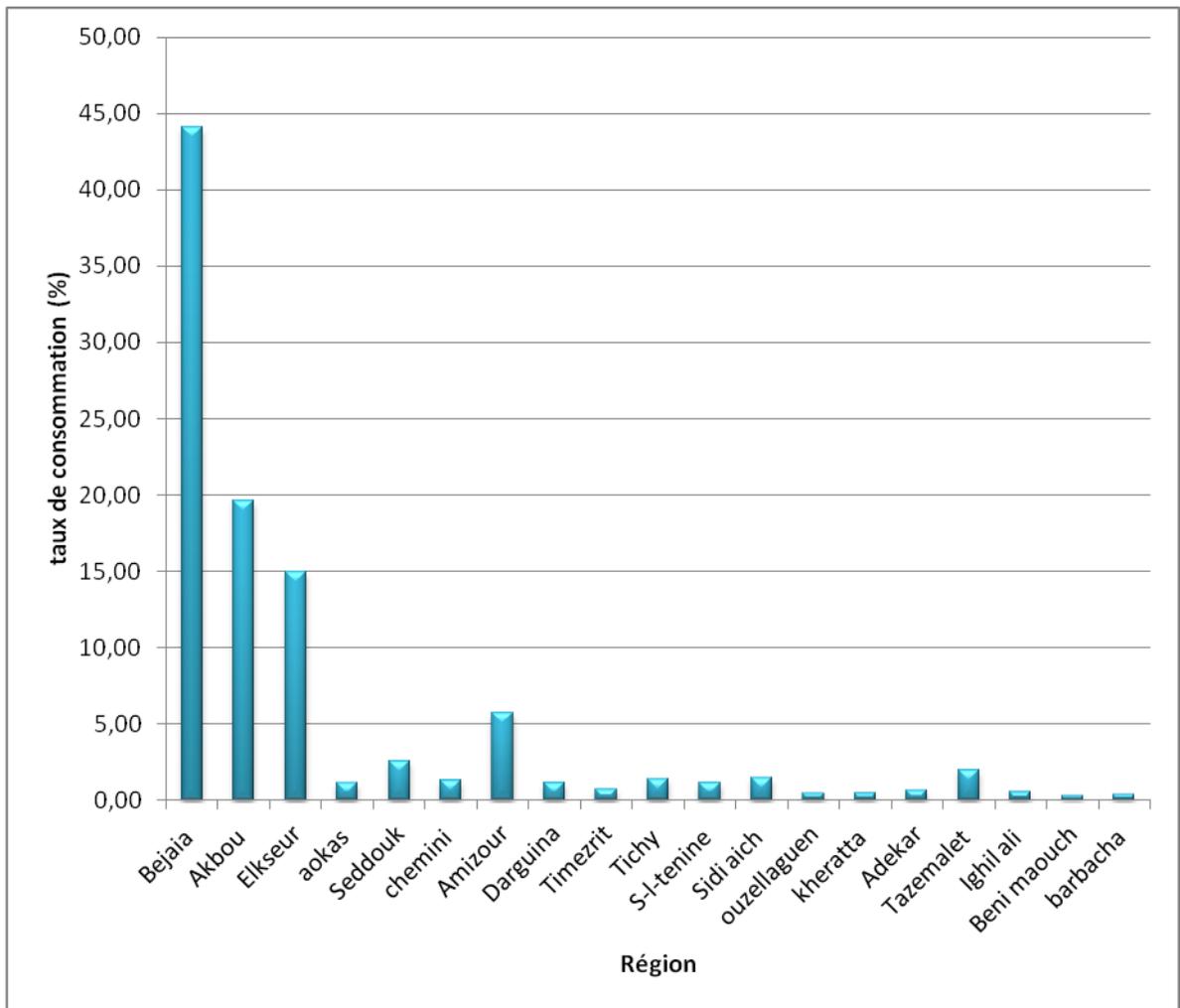
**Figure N°9 :** représentation graphique de la moyenne intra mensuelle des différentes familles d'antibiotique.

La (figure N°9) indique que la famille de beta lactamine est la plus utilisée pour chaque mois de l'année, sa moyenne de consommation est de 94% de la quantité vendue par chaque mois. Pour le reste des familles la consommation mensuelle ne dépasse pas les 2% de la quantité mensuelle globale.

**II-1-4 Variabilité de la consommation des antibiotiques dans les différentes régions de la wilaya de Bejaïa :**

|                                 | Beta lactamine | macrolide | imidazole | aminoside | cycline | sulfamide | quinolone | autre famille |
|---------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|---------------|
| Quantité en 10 <sup>3</sup> grs |                |           |           |           |         |           |           |               |
| Bejaia                          | 24158,73       | 80,63     | 10,31     | 4,21      | 30,05   | 71,66     | 116,94    | 39,95         |
| Akbou                           | 10819,72       | 19,30     | 2,72      | 0,82      | 30,72   | 19,41     | 42,51     | 12,46         |
| Amizour                         | 8202,54        | 20,96     | 2,53      | 0,99      | 23,64   | 21,49     | 35,29     | 11,97         |
| Aokas                           | 134,00         | 7,89      | 1,96      | 0,45      | 5,30    | 5,88      | 2,54      | 3,46          |
| El kseur                        | 301,76         | 16,27     | 3,21      | 1,16      | 9,66    | 11,67     | 20,00     | 6,11          |
| Chemini                         | 144,70         | 9,02      | 1,45      | 0,50      | 5,40    | 7,72      | 19,03     | 4,33          |
| Seddouk                         | 651,51         | 47,04     | 6,47      | 2,39      | 25,96   | 25,21     | 48,36     | 17,56         |
| Darguina                        | 132,63         | 6,18      | 0,98      | 0,47      | 3,48    | 6,44      | 10,07     | 5,09          |
| Timezerit                       | 86,20          | 5,71      | 0,45      | 0,12      | 2,64    | 2,75      | 3,81      | 1,98          |
| Tichy                           | 154,42         | 10,60     | 1,15      | 0,57      | 5,74    | 7,90      | 12,47     | 4,73          |
| S-l-tenine                      | 137,92         | 9,13      | 0,73      | 0,19      | 4,23    | 4,40      | 6,10      | 3,17          |
| Sidi aich                       | 160,78         | 9,73      | 1,01      | 0,61      | 6,14    | 6,91      | 17,29     | 6,09          |
| Ouzelaguen                      | 49,77          | 4,54      | 0,51      | 0,23      | 2,21    | 1,59      | 2,48      | 0,89          |
| Kheratta                        | 51,94          | 3,73      | 0,38      | 0,07      | 1,79    | 2,15      | 2,77      | 1,59          |
| Adekar                          | 66,89          | 4,30      | 0,61      | 0,31      | 4,01    | 5,13      | 14,90     | 3,35          |
| Tazemalet                       | 223,42         | 15,31     | 1,72      | 0,67      | 9,10    | 11,08     | 19,08     | 7,81          |
| Ighil ali Beni                  | 51,07          | 7,11      | 0,56      | 0,51      | 3,72    | 4,89      | 7,64      | 3,31          |
| maouch                          | 25,54          | 3,56      | 0,28      | 0,26      | 1,86    | 2,44      | 3,82      | 1,66          |
| Barbacha                        | 34,74          | 2,20      | 0,78      | 0,08      | 1,44    | 2,98      | 5,78      | 1,84          |

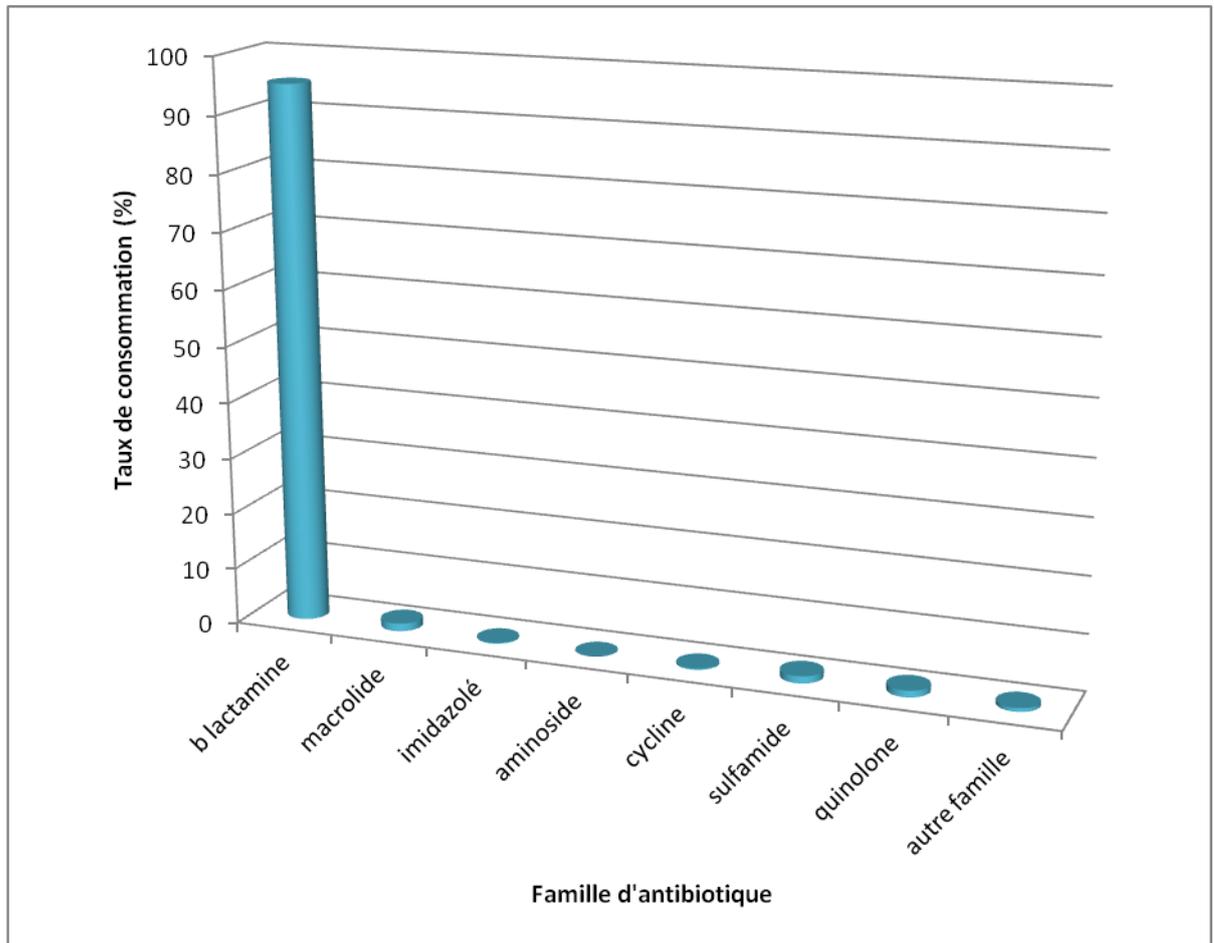
**Tableau N°3 :** Le nombre de DDJ annuel des différentes familles d'antibiotique pour l'ensemble des régions de la wilaya.



**Figure N°10 :** représentation graphique de taux de la consommation des antibiotiques dans les différentes régions de la wilaya de Bejaïa.

La consommation en matière d'antibiotique dans la ville de Bejaïa représente 45% de total de produits distribués soit environ de 4 mille kg par an en occupant en première position, suivi d'Akbou et El-kseur de taux de consommation de 19 et 15% respectivement, Seddouk qui occupe la 4<sup>ème</sup> position avec un taux de consommation en matière d'antibiotique qui est environ de 6% de total pour le reste de daïra, on observe un très faible taux de consommation qui se varie entre (0.2 à 2.5%).

## II-1-5 Variabilité de taux de consommation de différentes familles d'antibiotiques dans la wilaya de Bejaia.



**Figure N°11 :** représentation graphique du taux de la consommation des différentes familles dans la wilaya de Bejaia.

Les antibiotiques existent sous forme des différentes familles, leur consommation se diffère d'une famille à l'autre. Beta lactamine présente la famille la plus importante de point de vue de la consommation, avec un taux qui dépasse les 90% de la quantité de tous les antibiotiques. Les macrolides, les sulfamides et les quinolones en deuxième rang avec des taux de consommation varient entre 2 et 3%. Le reste des familles ont une utilisation minime inférieure à 1% de totale de la quantité.

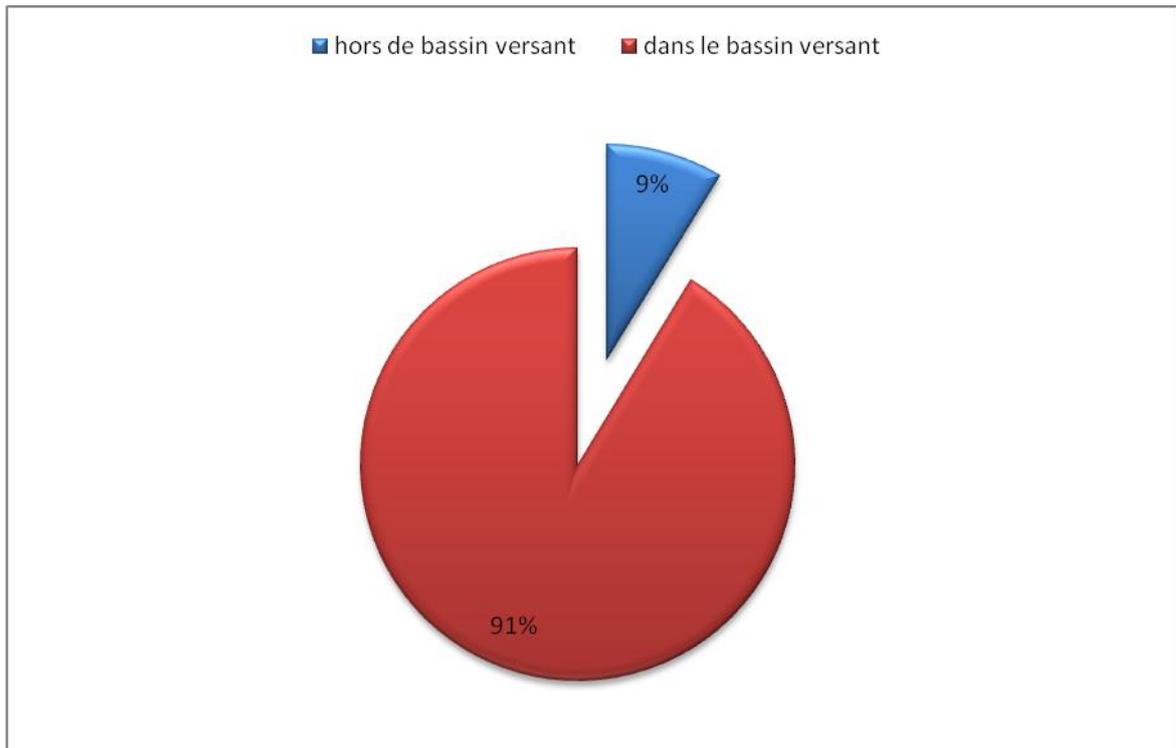
### Variabilité de la quantité des rejets des antibiotiques dans les différentes régions.

|             | b lactamine |          | macrolide |       | imidazolé |       | aminoside |      | cycline |      | sulfamide |      | quinolone |       | autre famille |       |
|-------------|-------------|----------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|------|---------|------|-----------|------|-----------|-------|---------------|-------|
|             | C           | R        | C         | R     | C         | R     | C         | R    | C       | R    | C         | R    | C         | R     | C             | R     |
| Bejaia      | 24158,73    | 12804,13 | 80,63     | 52,41 | 10,31     | 1,03  | 4,21      | 4,17 | 30,05   | 6,91 | 71,66     | 0,72 | 116,94    | 23,39 | 39,95         | 15,98 |
| Akbou       | 10819,72    | 5734,45  | 19,30     | 12,54 | 2,72      | 0,27  | 0,82      | 0,81 | 30,72   | 7,06 | 19,41     | 0,19 | 42,51     | 8,50  | 12,46         | 4,98  |
| Amizour     | 8202,54     | 4347,35  | 20,96     | 13,63 | 2,53      | 0,25  | 0,99      | 0,98 | 23,64   | 5,44 | 21,49     | 0,21 | 35,29     | 7,06  | 11,97         | 4,79  |
| Aokas       | 134,00      | 71,02    | 7,89      | 5,13  | 1,96      | 0,20  | 0,45      | 0,45 | 5,30    | 1,22 | 5,88      | 0,06 | 2,54      | 0,51  | 3,46          | 1,38  |
| El kseur    | 301,76      | 159,93   | 16,27     | 10,58 | 3,21      | 0,32  | 1,16      | 1,15 | 9,66    | 2,22 | 11,67     | 0,12 | 20,00     | 4,00  | 6,11          | 2,44  |
| Chemini     | 144,70      | 76,69    | 9,02      | 5,86  | 1,45      | 0,14  | 0,50      | 0,50 | 5,40    | 1,24 | 7,72      | 0,08 | 19,03     | 3,81  | 4,33          | 1,73  |
| Seddouk     | 651,51      | 345,30   | 47,04     | 30,58 | 6,47      | 0,65  | 2,39      | 2,37 | 25,96   | 5,97 | 25,21     | 0,25 | 48,36     | 9,67  | 17,56         | 7,02  |
| Darguina    | 132,63      | 70,30    | 6,18      | 4,02  | 0,98      | 0,10  | 0,47      | 0,47 | 3,48    | 0,80 | 6,44      | 0,06 | 10,07     | 2,01  | 5,09          | 2,04  |
| Timezerit   | 86,20       | 45,69    | 5,71      | 3,71  | 0,45      | 0,05  | 0,12      | 0,11 | 2,64    | 0,61 | 2,75      | 0,03 | 3,81      | 0,76  | 1,98          | 0,79  |
| Tichy       | 154,42      | 81,84    | 10,60     | 6,89  | 1,15      | 0,11  | 0,57      | 0,57 | 5,74    | 1,32 | 7,90      | 0,08 | 12,47     | 2,49  | 4,73          | 1,89  |
| S-l-tenine  | 137,92      | 73,10    | 9,13      | 5,93  | 0,73      | 0,07  | 0,19      | 0,18 | 4,23    | 0,97 | 4,40      | 0,04 | 6,10      | 1,22  | 3,17          | 1,27  |
| Sidi aich   | 160,78      | 85,22    | 9,73      | 6,33  | 1,01      | 0,10  | 0,61      | 0,61 | 6,14    | 1,41 | 6,91      | 0,07 | 17,29     | 3,46  | 6,09          | 2,44  |
| Ouzelaguen  | 49,77       | 26,38    | 4,54      | 2,95  | 0,51      | 0,05  | 0,23      | 0,23 | 2,21    | 0,51 | 1,59      | 0,02 | 2,48      | 0,50  | 0,89          | 0,36  |
| Kheratta    | 51,94       | 27,53    | 3,73      | 2,43  | 0,38      | 0,04  | 0,07      | 0,07 | 1,79    | 0,41 | 2,15      | 0,02 | 2,77      | 0,55  | 1,59          | 0,63  |
| Adekar      | 66,89       | 35,45    | 4,30      | 2,79  | 0,61      | 0,06  | 0,31      | 0,31 | 4,01    | 0,92 | 5,13      | 0,05 | 14,90     | 2,98  | 3,35          | 1,34  |
| Tazemalet   | 223,42      | 118,41   | 15,31     | 9,95  | 1,72      | 0,17  | 0,67      | 0,66 | 9,10    | 2,09 | 11,08     | 0,11 | 19,08     | 3,82  | 7,81          | 3,12  |
| Ighil ali   | 51,07       | 27,07    | 7,11      | 4,62  | 0,56      | 0,06  | 0,51      | 0,51 | 3,72    | 0,86 | 4,89      | 0,05 | 7,64      | 1,53  | 3,31          | 1,33  |
| Beni maouch | 25,54       | 13,53    | 3,56      | 2,31  | 0,28      | 0,03  | 0,26      | 0,25 | 1,86    | 0,43 | 2,44      | 0,02 | 3,82      | 0,76  | 1,66          | 0,66  |
| Barbacha    | 34,74       | 18,41    | 2,20      | 1,43  | 0,78      | 0,078 | 0,08      | 0,08 | 1,44    | 0,33 | 2,98      | 0,03 | 5,78      | 1,16  | 1,84          | 0,73  |

**Tableau N°4 :** tableau représentatif de la quantité rejetée des différentes familles d'antibiotique en Kg par apport a la quantité consommée pour les différentes régions de la wilaya.

A partir de (tableau N°4) Le bassin versant reçoit différentes quantités de rejets d'antibiotique en fonction des régions. Elle est plus importante au sein de la ville de Bejaia par rapport aux autres localités. Les rejets d'antibiotique varient aussi selon les différentes familles. Au niveau d'une même région les rejets de beta lactamine et des sulfamides ne sont pas les mêmes. Cette différence est valable pour toutes les familles.

## II-1-6 Répartition de la consommation des antibiotiques dans la wilaya de Bejaïa par rapport au bassin versant.

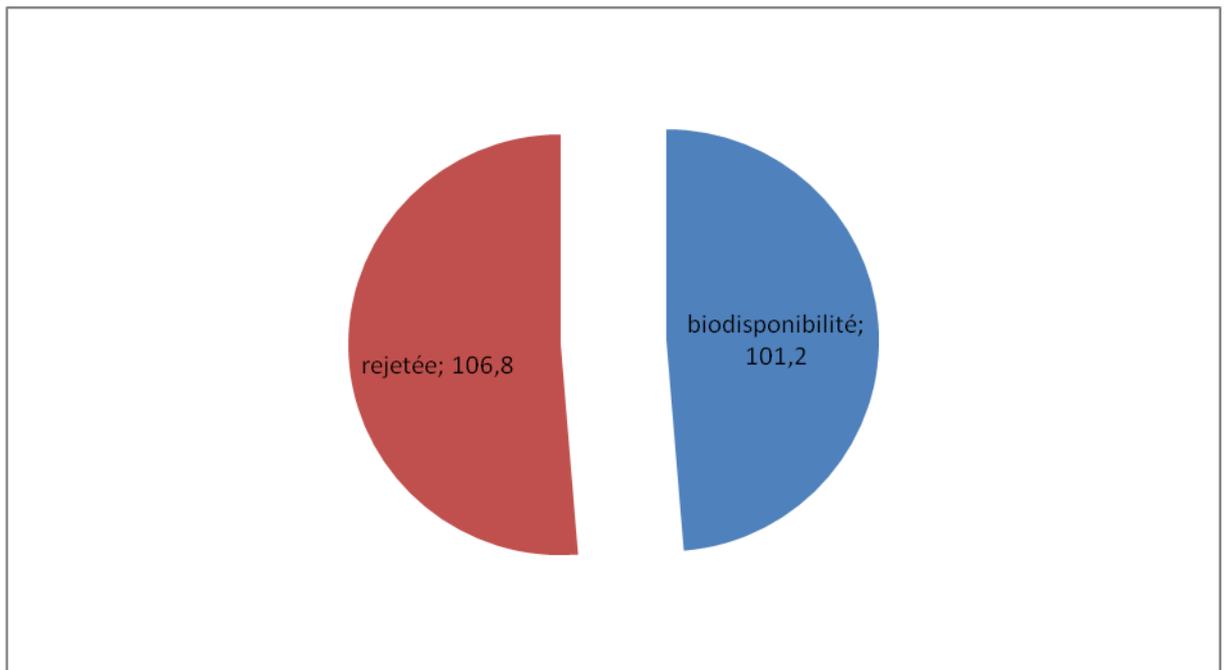


**Figure N°12 : représentation graphique de taux de consommation des antibiotiques par rapport au bassin versant.**

La consommation des antibiotiques au niveau des régions de bassin versant représente 91% de totale consommée dans toute la wilaya, soit 78052,2 kg par an, alors que les autres régions ne consomment qu'une quantité de 9% par an, équivalent de 73289,5.

### II-1-7 Estimation de la quantité journalière d'antibiotique rejetée au

niveau de bassin versant.



**Figure N°13 : représentation graphique de la quantité journalière estimée rejeter dans le bassin versant.**

Après avoir utilisé les antibiotiques, la quantité estimés journalière estimée rejété par la population présentent plus de 50% de la quantité utilisé, environ 106,8 kg/jour. Cette quantité est probablement atteint le bassin versant après leur élimination dans réseaux d'assainissement.

## **II-2 Discussion :**

- La consommation des antibiotiques est proportionnellement liée aux périodes de passage d'une saison à l'autre. Le changement climatique provoque généralement l'abondance des gripes qui font appel au traitement par les antibiotiques.
- L'importance de la consommation des antibiotiques, durant la saison du printemps, a une relation directe avec sa caractérisation. Cette saison est essentiellement marquée par l'apparition des allergies sous l'abondance des nombreux agents allergiques tels que les pollens...etc. Les macrolides sont beaucoup plus utilisés pendant la période estivale. ce type d'antibiotique est spécialement utilisé pour le traitement des acnés et des infectieux pulmonaires qui sont des infectieux fréquentes en été. la richesse de l'aire en matière en suspension qui est un facteur de transport des bactéries. La contamination des voies pulmonaire se fait par l'inhalation de l'air souillé.

- Nous avons essayé de trouver les facteurs influençant la consommation des antibiotiques selon cette précédente répartition, nous avons remarqué que la densité de population était prépondérante (Annexe N°4). Le nombre de pharmacies par région, la présence des établissements hospitaliers passent en seconde position. En effet, la présence des agglomérations et le niveau de vie des populations font que les consultations médicales et les soins sont plus importants. Par contre, en zones éparses les soins sont moins fréquents.
- L'utilisation intensive des betas lactamine, a comme origine principale, un large spectre d'activité, alors leur application ne nécessite pas le passage par l'antibiogramme. La caractéristique de large spectre rend cette famille la mieux prescrite pour le traitement des différents types d'infection. la faible utilisation des autres familles résulte essentiellement de leur spectre étroit, telle que la famille des quinolones, utilisée particulièrement contre *Escherichia coli*, et/ou de leur spécificité vis à vis de certaines types d'infections comme les infectieux urinaires. Les autres familles sont utilisées dans les cas où le traitement par la beta lactamine ne donne pas les résultats attendus ou pour renforcer sa capacité comme traitement complémentaire.
- Les antibiotiques se présentent sous forme de résidus dans l'eau malgré l'importance de leurs rejets. L'abondance de l'utilisation des antibiotiques au niveau du bassin versant résulte de l'étendue de la surface de celui-ci. Ce dernier compte 15 dairas qui font partie de cette étendue hydraulique. les régions concernées sont des régions à agglomérations importante. La quantité journalière d'antibiotiques rejetée est inversement proportionnelle à la biodisponibilité. Plus cette dernière augmente, plus la quantité rejetée est moins abondante et vice versa. La moitié des antibiotiques est éliminé dans le milieu aquatique. selon les travaux réalisés par **Ternes en 2001** cette quantité se situe dans l'intervalle de 30 à 90%
- La concentration de la pollution par les résidus d'antibiotique est différente d'une région à l'autre. Cette variabilité est proportionnelle à la quantité consommée. cette dernière est liée l'effectif de la population et la présence des établissements de soins. La biodisponibilité est différente d'un antibiotique à l'autre (annexe). Ceci dépend de la quantité d'antibiotique ingérée et celle rejetée.

# Conclusion

Les résultats de notre étude montrent une variabilité temporelle de l'utilisation des antibiotiques en relation avec plusieurs facteurs. Le premier facteur est d'ordre

environnemental : il s'agit de climat qui par son irrégularité contribue à l'apparition de plusieurs foyers de grippe saisonnière et des maladies à transmission hydriques. Par contre pour la variabilité spatiale, celle-ci est liée à la répartition de la population qui représente le second facteur. En effet les zones agglomérées disposants d'une couverture sanitaire importante, donc des soins fréquents, utilisent une plus grande quantité d'antibiotique (par exemple la ville de Bejaïa consomme en moyenne 50% du total consommé pour toute la wilaya). Par contre pour les zones éparses dont la population représente 83% de la population totale de la wilaya ne consommerait que les 50% restant. La couverture sanitaire en zones éparses est très faible. Les habitants des ces zones éparses, pour se soigner, se dirigent généralement en ville.

Concernant les rejets, ils sont proportionnels, d'une part, à la consommation des antibiotiques, et d'autre part à l'existence des réseaux d'assainissement. En effet, les zones rurales sont rarement pourvues de réseaux d'assainissement. Les habitats de ces zones utilisent beaucoup plus les fosses sceptiques. Par contre en zones agglomérées où le taux de raccordement au réseau d'assainissement est important, les rejets dans les cours d'eaux seraient plus appréciables. Aussi les rejets sont proportionnels à la consommation pour les raison évoquées plus haut.

Les taux de rejets, observés au niveau de la wilaya de Bejaïa, sont proches de ceux des pays européens même si le taux de couverture sanitaire est différent. Il est beaucoup plus important à leur niveau. La consommation d'antibiotiques est plus importante également au niveau de ces pays. Ce taux de rejets, pour notre région, est jugé élevé comparativement aux pays européens. Ceci pourrait s'expliquer par le manque des stations d'épurations, voir même, de la mauvaise performance de celles qui existent. Cette quantité élevée de rejets contribuerait à favoriser l'apparition de phénomène de résistance de bactéries en général et de ce fait, la réapparition de certaines maladies considérées comme disparues. Les facteurs de risque d'acquisition des résistances, souligne la nécessité d'adapter les schémas thérapeutiques à l'épidémiologie locale et l'identification d'alternative thérapeutique.

La maîtrise de diffusion de la résistance des bactéries aux antibiotiques repose sur la surveillance de l'usage des antibiotiques et la remise en question d'un certain nombre de recommandation en matière d'antibiothérapie de première intention.

Cette étude ouvre un horizon nouveau qui est celui de la quantification, la plus rigoureuse possible, des résidus des différentes familles d'antibiotiques utilisées dans la région. Ceci permettrait de localiser les sites où des phénomènes de résistance

pourraient apparaître et adapter ainsi un programme de prévention contre les maladies à transmission hydrique.

La maîtrise des problèmes liés aux résidus d'antibiotiques dans les eaux, fait appel à un ensemble des actions, à des différents niveaux, au premier lieu il faut mettre des textes réglementaires gèrent la commercialisation des antibiotiques, deuxièmement mettre un plan de gestion des déchets pharmaceutiques qu'ils soient hospitaliers ou domestiques, accorder nos villes à des stations d'épurations bien équipées, et à la fin sensibiliser les consommateurs, en leur montrant ces problèmes.

# Bibliographie

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Abolghasem ALIGHARDASHI, Marie-Noëlle PONS & Olivier POTIER, présence et devenir des médicaments dans les eaux usées urbaines, une analyse bibliographique, 2008 , 1Water & Wastewater Engineering Department, Power and Water University of Technology Tehranpars, Hakimief, P.O. Box 16765-1719, Téhéran, Iran et 2Laboratoires des Sciences du Génie Chimique-CNRS, Nancy Université, INPL, 1, rue Grandville, BP 20451, 54001 Nancy cedex, France (thèse)
- 2- Académie nationale de Pharmacie, Médicaments et Environnement, 2008. Pp 105.  
[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/1\\_Rapport\\_Med\\_Env\\_version\\_JMH\\_def\\_JPC.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf)
- 3- Afssa, Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicament dans les eaux effectuées par les DRASS dans 3 bassins pilotes, 2009.  
<http://www.afssa.fr/Documents/EAUX-Ra-MedicamentsEauxAnalyses.pdf>
- 4- ANDREOZZI, MAROTTA et al, Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment, 2003, Revue Chemosphere, Vol 50, pp. 319-1330.
- 5- Annet LAVERMAN & Laurence LESTEL, Antibiotiques, antibiorésistances et pathogènes, 2009, UMR Sisyphe 7619, Fonctionnement des Hydrosystèmes, Université Pierre et Marie Curie-CNRS, Boite 105, Tour 56, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France (thèse).
- 6- BEAUSSE J. Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances, 2004, Trends Analyt. Chem. 23. Pp.753-761.
- 7- Bertran G.KATZING, Pharmacologie fondamentale et chimique, 2000, 7<sup>ème</sup> édition, édition PCCIN.
- 8- Bertran G.KATZUNG, Pharmacologie fondamentale et chimique, 2006, 9<sup>ème</sup> édition, édition PICCIN, ISBN : 88-299-1784-2.
- 9- Catherine GAUDY & Jaques BUXERAUD, Antibiotiques pharmacologie et thérapeutique, 2005, édition ELSEVIER.
- 10- Clive P.PAGE & MICHAEL J.CURTIS, Pharmacologie intégrée, 1999, 1<sup>ère</sup> édition, édition DE BOECK UNIVERSITE S.A.

- 11-D. BERDU & D. VELEA, Pharmacologie et thérapeutique en soins infirmiers, 2002, édition ELLIPSES, ISBN : 2-7298-0957-0.
- 12-Denis STORA, pharmacologie B.P, 2010,4<sup>ème</sup> éditions, édition PORPHYTE, ISBN : 978-915585-84-1.
- 13-Dictionnaire médical, 2012.... ?
- 14-E.KAMPA & R.VIDAURRE, 2008, Identification of options for design of future instruments to limit pollution from PPs into water. Bruxelles, Commission Européenne.
- 15-FENET H, GOMEZ E, Leclerc M, CASELLAS C, Devenir des médicaments dans l'environnement, 2006, Environ Risques Santé, Vol 5, pp.243-247.
- 16-François PIERI & Serge KIRKIACHARIAN, Pharmacologie et thérapeutique, 1986, édition MARKOTINQ.
- 17-Françoise GOIRAND & Marc BARDOU, Pharmacologie et thérapeutique, 2011, édition ELSEVIER MASSON, ISBN : 978-294-71461-0.
- 18-Fritz H.KAYSER, Otto HALLER et al, Manuel de poche de microbiologie médicale, 2008, édition FLAMMARION S.A.
- 19-Georges LAGIER, Pharmacologie fondamentale et clinique, 2006, 9<sup>ème</sup> édition, édition MICCIN.
- 20-Ghislaine JANÇON, Philippe PARVY et al, médicament et environnement, 2008, rapport de l'académie nationale de pharmacie.
- 21-GLASSMEYER, D.W. KOLPIN, et al, Environmental presence and persistence of pharmaceuticals--An overview, 2008. Dans: AGA, D.S., ed., *Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems*, CRC Press, Taylor and Francis Books, p. 3-51.
- 22-GÖBEL A, C. MCARDELL, A. JOSS, H. SIEGRIST ET W. GIGER. Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies, 2007, *Sci. Total Environ*, 372, 361-371.
- 23-Heinz LULLMANN & Klaus MOHR, Atlas de poche de pharmacologie, 2003, 3<sup>ème</sup> éditions, édition MEDCINE-SCIENCE FLAMMARION, ISBN : 978-2-2571-3119-5.
- 24-Henri PORTIER, Michèle GRAPPIN et al, Thérapeutique pour le pharmacien, 1999, édition MASSON.
- 25-HIRSCH R., T.A. TERNES, A. LINDART, K. HABERER ET R.-D. WILKEN, A sensitive method for the determination of iodine containing diagnostic agents

- in the aqueous matrices using LC electro spray tandem MSdetection, 2000, Revue *Fresenius J. Anal. Chem.*, Vol 366, pp.835-841.
- 26-J.CALLOP, S.LIMAT et al, Pharmacie clinique et thérapeutique, 2008, 3<sup>ème</sup> éditions, édition MASSON, ISBN : 978-2-294-062346.
- 27-J.GARRIC & B.FERRARI, Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effets biologiques : que savons-nous ?, 2005, REVUES DES SCIENCES DES EAUX, Rev.Sci.Eau, pages 307-330.
- 28-J-D.CAVALLO, R.FABRE et al,  $\beta$ -Lactamines, August 2004, volume 1, Issue 3, EMC-Maladies infectieuses, pages 129-202.
- 29-J-DUVAL & C. -J-SOUSSY, Antibiothérapie, 1990, 4<sup>ème</sup> éditions, édition MASSON.
- 30-Jean-Louis BRAZIER, Guide de pharmacologie, 2010, édition DU RENOUVEAU PEDAGOGIQUE, ISBN : 978-2-7613-2629-2 ;
- 31-K. KAZZAL, Les antibiotiques, 1993, édition office des publications universitaires.
- 32-Léonce David KOUADIO, Sory Karim TRAORE et al, Contamination des Eaux de Surface par les Produits Pharmaceutiques en Zones Urbaines de Côte D'ivoire: Cas du District D'abidjan, 2009, European Journal of Scientific Research, Vol.27 No.1 (2009), pp.140-151, © EuroJournals Publishing, Inc. ISSN 1450-216X <http://www.eurojournals.com/ejsr.htm>.
- 33-M.ABBAL, Les mécanismes immunologiques de réaction aux antibiotiques, 1999, volume 38, Issue 4, Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique, pages 367-373.
- 34-M.MOULIN & A.COQUEREL, Pharmacologie connaissance et pratique, 2002, 2<sup>ème</sup> éditions, édition MASSON, ISBN : 2-294-00386-1.
- 35-Maude COLLETTE-BREGAND, Alice JAMES et al, Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques, Etat des lieux et perspectives, 2009, Direction Centre de Nantes, Département Biogéochimie et Ecotoxicologie Cellule ARC Analyse des Risques Chimiques en milieu marin, Ifremer.
- 36-Melissa BOCALY, Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques, 2010, AgroParisTech-ENGREF. (thèse)
- 37-Michael NEAL, Pharmacologie médicale, 2010, 4<sup>ème</sup> édition, édition DE BOECK.

- 38-Michel BOURIN & Pascale JOLLIET, Pharmacologie générale et pratique, 1999, 3<sup>ème</sup> édition, édition ELLIPSES / édition MARKETING S.A, ISBN : 2-7298-7802-5.
- 39-Michel-Briand YVON, Une histoire de la résistance aux antibiotiques, 2009, édition l'HARMATTAN.
- 40-Myriam BORGATTA, Problèmes des résidus pharmaceutiques dans les eaux. Les produits de contraste iodés dans l'agglomération lausannoise : origines, volumes, mouvements, dangers sanitaires et environnementaux potentiels, 2008, Spécialisation en processus physiques et chimiques de l'environnement Faculté des géosciences et de l'environnement. Université de Lausanne (thèse).
- 41-Nicole KEMPER, Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment,
- 42-Pierre BEAULIEU & Chantal LAMBERT, Précis de pharmacologie de fondamental à la clinique, 2010, édition LES PRESSES DE L'UNIVERSITE DE MONTEREAL.
- 43-SENGELOV G, AGERSO Y, Halling-SORENSEN B, BALODA SB, ANDERSEN JS, JENSEN LB, Bacterial antibiotic resistance levels in danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry, 2003, Environ Int, **28**, pp. 587-595.
- 44-TERNES T.A, Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples, 2001, Revue Trends.Ana.Chem, Vol 20, pp.319-334.
- 45-Thierry F.VANDAMME, Yveline RIVAL et al, Initiation à la connaissance du médicament, 2010, édition LAVOISIER, ISBN : 978-2-7430-1226-7.
- 46-Y. COHEN et C. JACQUOT, Pharmacologie, 2001, 5<sup>ème</sup> édition, édition MASSON.
- 47-Yvan TOUITOU, Pharmacologie, 2007, 11<sup>ème</sup> éditions, édition ELSEVSES MASSON et ISSY-LES-MOULINEAUX.
- 48- Yves LANDRY & Jean-Pierre GIES, Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique, 2009, 2<sup>ème</sup> éditions, édition DUNOD, ISBN : 978-2-10-052888-2.
- 49-Zabczynski S., 2008. Knappe : Report of new strategies for minimise PPs discharge. Bruxelles,,Commission Européenne, 52 p.

# Annexes

## La résistance bactérienne

### 1. Définitions de la résistance

La résistance aux antibiotiques peut être définie selon différents points de vue.

- Pour le clinicien, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace.
- Pour le pharmacologue, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice.
- Pour le microbiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice.
- Pour l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celles de la population normale.

### 2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

| Catégories                                 | Mécanismes  | Familles concernées  |
|--|---|--|
| Inaccessibilité à la cible<br>« blindage » | Système actif d'efflux hors de la cellule   | Tétracyclines, macrolides, phénicolés, quinolones, bêta-lactamines   |
|  | Diminution de la perméabilité   | Phénicolés, tétracyclines  |
| Inactivation                               | Inactivation enzymatique de l'antibiotique  | bêta-lactamases, estérases (macrolides), phosphorylases (aminosides, macrolides), acétyltransférases (chloramphénicol) |
| Esquive ou camouflage                      | Modification /protection de la cible (par mutation ou voie enzymatique) Court circuit de voie métabolique utilisée. | Triméthoprim-sulfamides, tétracyclines macrolides, bêta-lactamines, fluoroquinolones ...                               |

**Annexe N° 01** : mécanisme de la résistance aux antibiotiques tiré de (Document AFSSA).

| Sec-teurs  | Commune       | Pharmacies   |                 |
|--|---------------|--------------|-----------------|
|  |               | Officine PCA | Officine Privée |
| <b>B<br/>E<br/>J<br/>A<br/>I<br/>A</b>             | BEJAIA        | 03           | 56              |
|  | OUED-GHIR     | /            | 02              |
|  | TICHY         | 01           | 02              |
|  | TALA-HAMZA    | /            | 02              |
|  | BOUKHLIFA     | /            | /               |
|  | AOKAS         | 01           | 04              |
|  | TIZI-N'BERBER | /            | 01              |
| <b>A<br/>K<br/>B<br/>O<br/>U</b>                   | AKBOU         | 03           | 12              |
|  | IGHRAM        | /            | 01              |
|  | CHELLATA      | /            | /               |
|  | TAMOKRA       | /            | /               |
|  | TAZMALT       | 01           | 07              |
|  | B-MELIKECHE   | /            | /               |
|  | BOUDJELIL     | 01           | /               |
|  | OUZELLAGUEN   | 01           | 05              |
|  | IGHIL-ALI     | 01           | 01              |
|  | AIT-R'ZINE    | 01           | 01              |
|  | SEDDOUK       | 01           | 03              |
|  | AMALOU        | 01           | 00              |
|  | BOUHAMZA      | /            | 01              |
|  | M'CISNA       | /            | /               |
| B-MAOUCHE  | /             | 02           |                 |
| <b>S<br/>I<br/>D<br/>I<br/>A<br/>I<br/>C<br/>H</b> | SIDI-AICH     | 02           | 07              |
|  | LEFLAYE       | /            | /               |
|  | TINEBDAR      | /            | /               |
|  | TIFRA         | /            | 01              |
|  | SIDI-AYAD     | /            | /               |
|  | CHEMINI       | 01           | 01              |
|  | S - OUFELLA   | /            | 02              |
|  | TIBANE        | /            | /               |
|  | AKFADOU       | /            | 01              |
|  | TIMEZRIT      | 01           | 02              |
|  | ADEKAR        | 00           | 03              |
|  | BENI-'SILA    | /            | /               |
|  | T. IGHIL      | /            | /               |
| F. ILMATEN   | /             | /            |                 |
| <b>A<br/>M<br/>I<br/>Z<br/>O<br/>U<br/>R</b>       | AMIZOUR       | 01           | 06              |
|  | B. DJELLIL    | /            | /               |
|  | FERAOUN       | 01           | 01              |
|  | SEMAOUN       | /            | 02              |
|  | EL-KSEUR      | 01           | 10              |
|  | TOUDJA        | /            | 01              |
|  | BARBACHA      | 01           | 02              |

|  |             |            |    |
|--|-------------|------------|----|
|  | KENDIRA     | /          | /  |
| <b>K<br/>H<br/>E<br/>R<br/>R<br/>A<br/>T<br/>A</b> | KHERRATA    | 01         | 07 |
|  | D-EL-KAID   | /          | 02 |
|  | DARGUINA    | 01         | 02 |
|  | AIT-SMAIL   | /          | 02 |
|  | TASKRIOUT   | 01         | 02 |
|  | S.EL-TENINE | /          | 03 |
|  | MELBOU      | /          | 03 |
|  | TAMRIDJT    | /          | 01 |
| <b>TOT. WILAYA</b>                                 | <b>26</b>   | <b>161</b> |    |

**Annexe N° 02** : Infrastructure des pharmacies par commune.tiré par (ANNUAIRE DPAT 2006).

| DCI  | DDJ en grs |
|--|------------|
| Pénicilline G I (en MUI)a                        | 6          |
| Pénicilline V O (en MUI)a                        | 3,2        |
| Pénicilline M (cloxacilline et oxacilline) O - I | 2          |
| Amoxicilline O - I                               | 1          |
| Ampicilline O - I                                | 2          |
| Pivmecillinam O                                  | 0,6        |
| Mezlocilline I                                   | 6          |
| Pipéracilline I                                  | 14         |
| Ticarcilline I                                   | 15         |
| Témocilline Ic                                   | 2          |
| Amoxicilline + ac. clavulanique O                | 1          |
| Amoxicilline + Acide clavulanique I              | 3          |
| Ampicilline +Sulbactam I                         | 2          |
| Ticarcilline+ Ac. clavulanique I                 | 15         |
| Pipéracilline+Tazobactam I                       | 14         |
| Céfalexine O                                     | 2          |
| Céfalotine I                                     | 4          |
| Céfazoline I                                     | 3          |
| Céfadroxil O                                     | 2          |
| Céfatrizine O                                    | 1          |
| Céfradine O                                      | 2          |
| Céfaclor O                                       | 1          |
| Céfoxitine I                                     | 6          |
| Cefuroxime O                                     | 0,5        |
| Céfuoxime I                                      | 3          |
| Cefamandole I                                    | 6          |
| Céfotaxime I                                     | 4          |
| Ceftazidime I                                    | 4          |
| Ceftriaxone I                                    | 2          |
| Céfixime O                                       | 0,4        |
| Cefpodoxime O                                    | 0,4        |

|                                   |        |
|-----------------------------------|--------|
| Cefotiam O                        | 1,2    |
| Céfépime I                        | 2      |
| Cefpirome I                       | 4      |
| Imipénème (+ cilastine) I         | 2      |
| Méropénème I                      | 2      |
| Ertapénème I                      | 1      |
| Doripénème I                      | 1,5    |
| Aztréonam I                       | 4      |
| Aztréonam (inhalation) b          | 0,225b |
| Déméclocycline O                  | 0,6    |
| Doxycycline O – I                 | 0,1    |
| Lymécycline O                     | 0,6    |
| Métacycline O                     | 0,6    |
| Minocycline O                     | 0,2    |
| Tigecycline I                     | 0,1    |
| Sulfaméthoxazole (+/- TMP) O      | 1,6    |
| Sulfadiazine O                    | 0,6    |
| Sulfaméthizole O                  | 4      |
| Sulfafurazole O                   | 4      |
| Erythromycine O - I               | 1      |
| Spiramycine O – Ia (en MUI)       | 9,6    |
| Midécamycine O                    | 1      |
| Roxithromycine O                  | 0,3    |
| Josamycine O                      | 2      |
| Clarithromycine O                 | 0,5    |
| Clarithromycine I                 | 1      |
| Azithromycine O                   | 0,3    |
| Télithromycine O                  | 0,8    |
| Clindamycine O                    | 1,2    |
| Clindamycine I                    | 1,8    |
| Lincomycine O – I                 | 1,8    |
| Pristinamycine O                  | 2      |
| Quinupristine (+ Dalfopristine) I | 1,5    |
| Streptomycine I                   | 1      |
| Tobramycine I                     | 0,24   |
| Tobramycine (inhalation)          | 0,3    |
| Gentamicine I                     | 0,24   |
| Amikacine I                       | 1      |
| Nétilmicine I                     | 0,35   |
| Acide pipémidique O               | 0,8    |
| Flumequine O                      | 1,2    |
| Ofloxacin O – I                   | 0,4    |
| Ciprofloxacine O                  | 1      |
| Ciprofloxacine I                  | 0,5    |
| Péfloxacin O – I                  | 0,8    |

|                              |      |
|------------------------------|------|
| Enoxacine O                  | 0,8  |
| Norfloxacin O                | 0,8  |
| Loméfloxacine Ob             | 0,4b |
| Lévofloxacine O - I          | 0,5  |
| Moxifloxacine O - I          | 0,4  |
| Vancomycine I                | 2    |
| Teicoplanine I               | 0,4  |
| Métronidazole O              | 2    |
| Métronidazole I              | 1,5  |
| Ornidazole O                 | 1,5  |
| Ornidazole I                 | 1    |
| Tinidazole O                 | 2    |
| Thiamphénicol O - I          | 1,5  |
| Acide fusidique O - I        | 1,5  |
| Fosfomycine O                | 3    |
| Fosfomycine I                | 8    |
| Spectinomycine I             | 3    |
| Linézolide O - I             | 1,2  |
| Daptomycine I                | 0,28 |
| Colistine (en MUI) I - inhal | 3    |
| Nitrofurantoïne O            | 0,2  |
| Rifampicine O - I            | 0,6  |

**Annexe N° 03 :** Liste des doses définies journalières (DDJ) utilisées (valeurs OMS 2011, protocole national 2012).

a Correspondance MU - gramme pour les médicaments dont le dosage est exprimé en MU en France et la DDJ en grammes :

Pénicilline G et V : 1 MUI→0,6 g ; Spiramycine : 1 g→3,2 MUI

b Posologie moyenne selon le résumé des caractéristiques du produit, en l'absence de DDJ OMS

| <b>COMMUNES</b> | <b>POPULATION<br/>31/12/2006</b> | <b>SUPERFICIES (km<sup>2</sup>)</b> | <b>DENSITE<br/>Hab / km<sup>2</sup></b> |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Bejaia          | 173 693                          | 120,22                              | 1 445                                   |
| Oued Ghir       | 17 184                           | 46,32                               | 371                                     |
| Total Daïra     | 190 877                          | 166,54                              | 1 146                                   |
| Tichy           | 15 609                           | 56,66                               | 275                                     |
| Boukhelifa      | 11 726                           | 116,38                              | 101                                     |
| Tala Hamza      | 11 100                           | 38,83                               | 286                                     |
| Total Daïra     | 38 435                           | 211,87                              | 181                                     |
| Akbou           | 51 135                           | 52,18                               | 980                                     |
| Ighram          | 17 454                           | 50,11                               | 348                                     |
| Chellata        | 11 429                           | 41,6                                | 275                                     |
| Tamokra         | 6 397                            | 68,4                                | 94                                      |
| Total Daïra     | 86 415                           | 212,29                              | 407                                     |
| Amizour         | 39 369                           | 109,36                              | 360                                     |
| Beni Djellil    | 10 720                           | 27,93                               | 384                                     |
| Feraoun         | 17 283                           | 41,91                               | 412                                     |
| Semaoun         | 15 015                           | 33,98                               | 442                                     |
| Total Daïra     | 82 387                           | 213,18                              | 386                                     |
| Adekar          | 15 264                           | 107,6                               | 142                                     |
| Beni K'sila     | 5 720                            | 184,16                              | 31                                      |
| Taurirt Ighil   | 8 061                            | 71,34                               | 113                                     |
| Total Daïra     | 29 045                           | 363,1                               | 80                                      |
| Seddouk         | 20 065                           | 54,42                               | 369                                     |
| Amalou          | 11 059                           | 57,14                               | 194                                     |
| Bouhamza        | 14 192                           | 77,86                               | 182                                     |
| M'cisna         | 10 119                           | 39,12                               | 259                                     |
| Total Daïra     | 55 435                           | 228,54                              | 243                                     |
| Kherrata        | 35 179                           | 97,69                               | 360                                     |
| Drâa El Caïd    | 30 131                           | 123,34                              | 244                                     |
| Total Daïra     | 65 310                           | 221,03                              | 295                                     |
| Timezrit        | 27 273                           | 38,09                               | 716                                     |
| Total Daïra     | 27 273                           | 38,09                               | 716                                     |
| Sidi Aich       | 13 969                           | 7,7                                 | 1 814                                   |
| Leflaye         | 7 858                            | 9,48                                | 829                                     |
| Tinebdar        | 7 103                            | 16,61                               | 428                                     |
| Tifra           | 9 959                            | 38,84                               | 256                                     |
| Sidi Ayad       | 5 516                            | 9,06                                | 609                                     |
| Total Daïra     | 44 405                           | 81,69                               | 544                                     |
|                 |                                  |                                     |   |

| <b>COMMUNES</b> | <b>POPULATION<br/>31/12/2006</b> | <b>SUPERFICIES<br/>(km<sup>2</sup>)</b> | <b>DENSITE<br/>Hab / km<sup>2</sup></b> |
|-----------------|----------------------------------|---|---|
| Chemini         | 18 466                           | 39,04                                   | 473                                     |
| Souk Oufela     | 10 859                           | 13,82                                   | 786                                     |
| Tibane          | 6 352                            | 5,4                                     | 1176                                    |
| Akfadou         | 9 432                            | 42,01                                   | 225                                     |

|                |         |        |     |
|----------------|---------|--------|-----|
| Total Daira    | 45 109  | 100,27 | 450 |
| Souk El Tenine | 12 755  | 26,28  | 485 |
| Melbou         | 11 248  | 47,47  | 237 |
| Tamridjet      | 10 652  | 53,27  | 200 |
| Total Daira    | 34 655  | 127,02 | 273 |
| El- Kseur      | 29 352  | 94,06  | 312 |
| Ilmaten        | 14 184  | 45,21  | 314 |
| Toudja         | 13 220  | 167,13 | 79  |
| Total Daira    | 56 756  | 306,4  | 185 |
| Barbacha       | 22 679  | 83,77  | 271 |
| Kendra         | 9 402   | 45,56  | 206 |
| Total Daira    | 32 081  | 129,33 | 248 |
| Darguina       | 15 567  | 82,53  | 189 |
| Ait Smail      | 11 904  | 27,08  | 440 |
| Taskriout      | 15 897  | 31,06  | 512 |
| Total Daira    | 43 368  | 140,67 | 308 |
| Beni Maouche   | 18 778  | 94,86  | 198 |
| Total Daira    | 18 778  | 94,86  | 198 |
| Aokas          | 16 840  | 27,87  | 604 |
| Tizi N'Berber  | 14 999  | 52,76  | 284 |
| Total Daira    | 31 839  | 80,63  | 395 |
| Ouzellaguen    | 23 740  | 61,4   | 387 |
| Total Daira    | 23 740  | 61,4   | 387 |
| Tazmalt        | 28 479  | 34     | 838 |
| Beni Mlikeche  | 11 460  | 42,8   | 268 |
| Boudjellil     | 14 260  | 99,85  | 143 |
| Total Daira    | 54 199  | 176,65 | 307 |
| Ighil Ali      | 14 128  | 195,37 | 72  |
| Ait R'zine     | 16 718  | 74,56  | 224 |
| Total Daira    | 30 846  | 269,93 | 114 |
| Total Wilaya   | 990 951 | 3223,5 | 307 |

**Annexe N° 04** : densité de la population par communes tiré par (ANNUAIRE DPAT 2006).

