



**HAL**  
open science

# Impact du recours aux antibiotiques en élevage sur l'antibiorésistance dans l'environnement et pistes pour en assurer la maîtrise

Kévin Bayonne

► **To cite this version:**

Kévin Bayonne. Impact du recours aux antibiotiques en élevage sur l'antibiorésistance dans l'environnement et pistes pour en assurer la maîtrise. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03980991

**HAL Id: dumas-03980991**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03980991v1>**

Submitted on 9 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

# **IMPACT DU RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES EN ÉLEVAGE SUR L'ANTIBIORÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT ET PISTES POUR EN ASSURER LA MAÎTRISE**

## **THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

## **DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de  
Créteil (UPEC)

le 14 décembre 2022

par

**Kévin, Bastien BAYONNE**

Sous la direction de

**Yves MILLEMANN**

### **JURY**

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Matthias KOHLHAUER</b>	Maître de Conférences HDR à l'ENVA
<b>Directeur de thèse :</b>	<b>M. Yves MILLEMANN</b>	Professeur à l'ENVA
<b>Examinatrice :</b>	<b>Mme Anne-Claire LAGRÉE</b>	Maître de Conférences à L'ENVA



**Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire**



Version du 8 février 2022

**Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR**

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

**Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV**

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevalier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mlîmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

## Remerciements

---

**Au Président du Jury de cette thèse, M. KOHLHAUER Matthias, Maître de conférences HDR à l'ENVA,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, pour vos conseils bibliographiques,  
Hommage respectueux.

**A M. MILLEMANN Yves, Professeur à l'ENVA,**

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,  
Merci pour la proposition de ce sujet de thèse, pour avoir veillé à la bonne réalisation de ce projet,  
et pour vos conseils avisés,  
Mes plus sincères remerciements.

**A Mme LAGRÉE Anne-Claire, Maître de conférences à l'ENVA,**

Pour avoir accepté d'être l'examinatrice de cette thèse, pour votre disponibilité,  
Mes sincères remerciements.

## Table des matières

---

<b>Table des illustrations et tableaux</b> .....	5
<b>Liste des abréviations</b> .....	6
<b>Introduction</b> .....	7
<b>Première partie : Principaux antibiotiques et leur utilisation en productions animales</b> .....	9
1. Classes et antibiotiques utilisés .....	9
1.1 Tétracyclines .....	9
1.2 Béta-Lactamines (Pénicillines et céphalosporines).....	10
1.3 Polypeptides.....	11
1.4 Sulfamides et sulfamides potentialisés.....	11
1.5 Fluoroquinolones et quinolones .....	12
1.6 Molécules plus rarement utilisées .....	12
1.6.1 Aminosides.....	12
1.6.2 Macrolides et lincosamides.....	13
1.6.3 Phénicolés .....	14
1.7 Bilan.....	14
2. Utilisation en productions animales .....	16
2.1 Différents types de traitements.....	16
2.1.1 Traitements préventifs.....	16
2.1.2 Traitements métaphylactiques .....	17
2.1.3 Traitements Curatifs .....	17
2.1.4 Traitement comme promoteur de croissance .....	18
2.1.5 Bilan.....	18
2.2 Différentes modalités d'usage et type de formulation.....	19
2.2.1 Formulations orales et leurs usages .....	19
2.2.2 Formulations Injectables et leurs usages.....	19
2.2.3 Formulations locales et leurs usages .....	20
2.2.4 Bilan.....	20
<b>Deuxième partie : Diffusion et impact sur l'environnement</b> .....	23
1. Mécanismes de diffusion des antibiotiques. ....	23
1.1 Absorption.....	23
1.1.1 Tétracyclines .....	23
1.1.2 Béta-Lactamines.....	24

1.1.3 Polypeptides.....	24
1.1.4 Sulfamides et sulfamides potentialisés.....	24
1.1.5 Fluoroquinolones et quinolones .....	25
1.1.6 Aminosides.....	25
1.1.7 Macrolides.....	25
1.1.8 Phénicolés .....	26
1.2 Elimination .....	26
1.2.1 Tétracyclines .....	26
1.2.2 Béta-Lactamines.....	27
1.2.3 Polypeptides.....	27
1.2.4 Sulfamides et sulfamides potentialisés.....	27
1.2.5 Fluoroquinolones et quinolones .....	28
1.2.6 Aminosides.....	28
1.2.7 Macrolides.....	28
1.2.8 Phénicolés .....	29
1.3 Diffusion des antibiotiques dans l'environnement.....	29
1.3.1 Epannage.....	29
1.3.2 Production en boucle.....	30
2. Impact environnemental.....	31
2.1 Sélection de bactéries résistantes .....	31
2.1.1 Sélection dans l'environnement interne.....	33
2.1.2 Sélection dans l'environnement extérieur.....	34
2.1.3 Préoccupations vétérinaires majeures .....	37
2.1.4 Sélections de bactéries hautement résistantes .....	37
2.2 Sélection et dérèglements de la micro faune et micro flore environnementale. ....	38
2.3 Impact sur les plantes .....	39
<b>Troisième partie : Pistes de maîtrise sur la chaîne de production et solutions pour l'environnement.</b> .....	41
1. Maitrise vétérinaire .....	41
1.1 Maitrise de l'usage des antibiotiques .....	41
1.1.1 Limitation des antibiotiques utilisés .....	41
1.1.2 Limitation de la quantité utilisée .....	44
1.1.3 Utiliser des synergies entre antibiotiques et d'autres éléments .....	44
1.1.4 La vaccination.....	45
1.2 Maitrise par une surveillance de la résistance bactérienne .....	45
1.2.1 Surveillance de la résistance des bactéries pathogènes.....	45

1.2.2 Surveillance de la résistance des bactéries commensales et zoonotiques.....	46
2. Maitrise au sein de l'élevage .....	46
2.1 Limitation de la quantité excrétée.....	47
2.2 Gestion des effluents .....	48
2.3 Bonnes pratiques .....	48
3. Maitrises extérieures .....	49
4. Classifier les antibiotiques .....	50
<b>Conclusion</b> .....	51
<b>Liste des références Bibliographiques</b> .....	52
<b>Annexes</b> .....	56





## Table des illustrations et tableaux

---

Figure 1 : Actions antibiotiques sur une bactérie .....	14
Figure 2 : Formes de traitements utilisées en 2020 par espèce en ALEA (ANSES <i>et al.</i> , 2021) .....	21
Figure 3 : Devenir des antibiotiques vétérinaires et contamination de l'environnement (Goulas <i>et al.</i> , 2018 ; Millemann <i>et al.</i> , 2022) .....	29
Figure 4 : Cycle d'un antibiotique dans une production en boucle (Hu <i>et al.</i> , 2010 ; Millemann <i>et al.</i> , 2022) .....	31
Figure 5: Principaux mécanismes de résistance aux antimicrobiens (Vittecoq <i>et al.</i> , 2016).....	32
Figure 6: Modalités de sélection et de transmission des résistances entre bactéries (Vittecoq <i>et al.</i> , 2016).....	33
Figure 7 : Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes .....	36
Figure 8 : Estimation du nombre de traitement par animal (ALEA) (Maugat et Carbonne, 2017).....	42
Figure 9 : Evolution des indicateurs ALEA par famille d'antibiotiques entre 2011, 2016 et 2020 (ANSES <i>et al.</i> , 2021).....	43
Tableau 1 : Tableau récapitulatif de l'action des familles antibiotiques .....	15
Tableau 2 : Vue globale des traitements et de leurs intérêts.....	18
Tableau 3 : Devenir des antibiotiques vétérinaires dans le sol (Tasho et Cho, 2016 ; Millemann <i>et al.</i> , 2022) .....	40

## Liste des abréviations

---

AIC : Antibiotique d'Importance Critique

ALEA : Niveau d'exposition animal aux antimicrobiens (Animal Level of Exposure to Antimicrobials).

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATBR : antibiorésistance, résistance aux antibiotiques

BAR : Bactérie antibiorésistante

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergents

GAR : Gène d'antibiorésistance

PAC : Politique Agricole Commune

MDR : Résistance multi-médicamenteuse (Multi-drug resistant)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TCs : Tétracyclines

TMP : Triméthoprim

TMP/S : Triméthoprim/Sulfamides

## Introduction

---

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander Fleming. Bien au contraire, la découverte (fortuite) de la pénicilline s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifiques intenses, qui culminent au XXe siècle, et visant à combattre les maladies infectieuses.

Auparavant, d'anciennes préparations de pâtes moisies destinées à soigner les plaies infectées étaient connues en Chine et en Grèce.

Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres ou de combattre certaines maladies. Mais c'est à partir des années 1900, en même temps que le développement de la vaccination, que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses de l'époque (la syphilis, la tuberculose et la typhoïde) qui font des ravages, sans que l'on dispose de traitements efficaces.

Tout comme les antibiotiques, l'antibiorésistance n'est pas apparue du jour au lendemain. Comme tout organisme vivant, les bactéries cherchent à s'adapter pour survivre et se multiplier malgré les agressions de leur environnement. Et parmi ces agressions, il y a les antibiotiques. Mais l'utilisation massive, répétée et/ou inadaptée des antibiotiques en santé humaine et animale depuis les années 70 a engendré une pression de sélection intense, conduisant le monde bactérien à évoluer fortement pour résister aux antibiotiques utilisés. C'est donc bien cette utilisation qui est la principale cause de l'accélération de l'antibiorésistance constatée depuis ces 20 dernières années. Il faut toutefois être bien précis, car ces antibiotiques ne se retrouvent pas seulement chez les Hommes et les animaux, mais également dans l'environnement, et c'est dans cet environnement qu'une forte pression de sélection a lieu.

Ce travail a pour but de rassembler et centraliser l'ensemble des données connues sur l'impact trop important des antibiotiques sur notre environnement, l'environnement de production et l'environnement en général. Il sera articulé en trois parties, qui feront le point sur les différents antibiotiques fortement utilisés dans le monde pour diverses productions animales (Porcines, bovines, ovines, caprines et de volailles), sur leur impact majeur dans l'environnement et donc la sélection d'antibiorésistances, ainsi que sur les stratégies mises en places ces dernières années, et pour les années à venir par les grandes instances mondiales notamment grâce à l'approche One Health. One Health qui permet d'englober l'Homme, l'animal et l'environnement.



# Première partie : Principaux antibiotiques et leur utilisation en productions animales

---

Cette première partie a pour but de mettre en lumière le mode d'action des antibiotiques, et leur utilisation dans le domaine de la santé animale en élevages.

Il faut savoir qu'en santé animale, 96 % des utilisations d'antibiotiques en volume, soit 400 tonnes en 2020, concernent les animaux destinés à la consommation humaine (**ANSES et al., 2021**).

## 1. Classes et antibiotiques utilisés

### 1.1 Tétracyclines

Les tétracyclines sont les antibiotiques les plus utilisés en médecine vétérinaire avec près de 23% des traitements en France (**Maugat et Carbonne, 2017**). Elles interfèrent avec la sous-unité 30S du ribosome. Elles ne modifient pas les protéines traduites mais bloquent le ribosome. Il y a alors arrêt total de la synthèse protéique. Sans protéines, la bactérie ne peut se développer, faisant des tétracyclines des antibiotiques bactériostatiques (**Maringue et Chahory, 2019**).

Les bactéries en stase sont ensuite éliminées par le système immunitaire de l'hôte. De plus, l'ensemble des molécules sont efficaces contre presque toutes les bactéries : GRAM+, GRAM-, anaérobies, mycoplasmes et mycobactéries du fait que toutes les bactéries possèdent un ribosome 30 S. Elles diffusent aussi très bien dans les tissus et pénètrent à l'intérieur même des cellules, leur permettant une action en profondeur mais aussi un spectre d'action sur les bactéries intracellulaires strictes.

Les Tétracyclines ont également d'autres fonctions biologiques telles que l'inhibition de l'inflammation, un effet ionophore, l'inhibition de l'activité collagénase, l'inhibition de l'angiogenèse, ainsi que l'inhibition de l'apoptose (**Nelson, 1998**) (**Maringue et Chahory, 2019**).

Pour finir, elles sont utilisables et indiquées dans de nombreuses infections respiratoires, digestives, articulaire... par voie générale (orale et parentérale), mais aussi locale.

## 1.2 Bêta-Lactamines (Pénicillines et céphalosporines)

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques importants, couramment utilisés, ils représentent 22% des traitements en France (en tonnage). Elles comportent 2 familles en médecine vétérinaire: **les pénicillines** (21% des traitements) et **les céphalosporines** (1% des traitements) (**Maugat et Carbonne, 2017**).

Elles sont actives contre la paroi bactérienne. Elles établissent une liaison covalente avec l'enzyme bactérienne qui est responsable de la synthèse de la muréine. Cette dernière augmente la rigidité de la paroi. Pour que cette liaison puisse se faire, il faut que le cycle de la molécule soit intact. Lorsque la solidité de la paroi est altérée, la bactérie est rendue sensible à l'osmolarité extérieure, elle gonfle et explose. L'effet est donc ici bactéricide.

Ceci implique :

- une faible toxicité (pas de paroi chez les mammifères)
- une action sur les bactéries GRAM+ (car les GRAM- ont leur paroi protégée par une membrane externe contrairement aux GRAM+ qui n'ont pas de membrane externe). Cependant les aminopénicillines et céphalosporines possèdent elles une action sur les Gram -.

Attention, les bêta-lactamines mettent du temps à agir, ce sont des antibiotiques temps-dépendants. On privilégiera une **concentration supérieure à la CMI pendant un temps long**.

Les céphalosporines possèdent un noyau bêta-lactame qui sera stabilisé par 2 radicaux et une fonction acide carboxylique alors que les pénicillines sont stabilisées par un seul radical. La forme non ionisée est assez liposoluble mais la stabilité en milieu acide est meilleure que celle des pénicillines.

Les bêta-lactamines sont utilisées sur de nombreuses maladies dont les infections postpartum ou les omphalites sur les bovins, pour des problèmes de piétin chez les ovins mais aussi pour prévenir les arthrites chez les porcelets ou en association avec un aminoside pour les maladies respiratoires chez les porcs à l'engraissement (**Danan et Guillemot, 2006**).

### 1.3 Polypeptides

Les polypeptides représentent 14 % des traitements en France (en tonnage), avec la Colistine comme molécule principalement utilisée, même si la Bacitracine est très largement utilisée en cuniculture (**Maugat et Carbonne, 2017**). Ils possèdent deux interactions différentes avec les bactéries :

- Les Polymyxines B et la Colistine auront pour mécanisme d'action la désorganisation de la membrane externe au sein de la paroi bactérienne des bactéries Gram -. Cette propriété est liée au caractère amphotère et ionisé de ces molécules qui s'insèrent dans la membrane plasmique, se lient au LPS (lipopolysaccharide) et désorganisent la bicouche lipidique en créant des pores membranaires.
- La Bacitracine, quant à elle, détruit la paroi de la bactérie en inhibant la synthèse du peptidoglycane (ce qui désorganise la paroi des bactéries).

Ces antibiotiques sont des bactéricides concentration-dépendantes (action rapide) et assurent aussi une inactivation des endotoxines bactériennes.

La Colistine a un spectre d'action limité aux entérobactéries (GRAM -) et *Pseudomonas* et est donc utilisé pour de nombreuses affections digestives néonatales chez les veaux, porcelets et ovins ou des salmonelloses chez les bovins adultes (**Danan et Guillemot, 2006**).

### 1.4 Sulfamides et sulfamides potentialisés

Les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthase dans la voie de l'acide folique des bactéries, se substituant à l'acide para-aminobenzoïque, ce qui entraîne une inhibition du taux de croissance des cellules sensibles. (**Heuer et al., 2008**). On a donc un effet bactériostatique car la bactérie va mourir sans être détériorée par l'antibiotique.

Mais les sulfamides ne sont pas utilisés seuls, ils sont souvent associés avec le triméthoprim, qui va également inhiber une des étapes de la synthèse de l'acide folique. L'ajout du triméthoprim permet ainsi de maximiser l'effet des sulfamides avec une action à deux endroits de la chaîne métabolique : on a une synergie entre ces deux molécules.

Dans les médicaments, la formulation TMP/S est souvent de 1/5 même si le ratio 1/20 est considéré comme idéal. Mais comme le TMP se dégrade beaucoup plus rapidement que les sulfamides, on obtient rapidement un ratio de 1/20.



Les sulfamides sont des antibiotiques temps-dépendant (Temps > CMI), bactériostatiques, à durée d'action courte et avec une bonne pénétration dans les bactéries. Ils sont utilisés dans 9% des traitements antibiotiques vétérinaires en France, sur les méningites, entérites, bronchopneumonies, pyodermites et cystites grâce à leur large spectre (**Maugat et Carbonne, 2017**).

Ils sont très utilisés sur des affections de pieds (piétin, panaris...), mais aussi des infections respiratoires ovines. Il faut aussi savoir que c'est l'antibiotique le plus utilisé sur les truies (**Danan et Guillemot, 2006**).

### **1.5 Fluoroquinolones et quinolones**

Cette famille est très peu utilisée en médecine vétérinaire, du fait que les fluoroquinolones sont décrétés d'importances critiques en France. Ces dernières agissent sur la topoisomérase 4 des germes GRAM+ et l'ADN gyrase des germes GRAM-.

L'effet de ces dernières est un effet bactéricide rapide. Les fluoroquinolones empêchent le renfermement du brin d'ADN en bloquant les enzymes, ce qui entraîne la synthèse de facteurs pro-apoptotiques. Le brin d'ADN est alors fragmenté résultant en la mort de la cellule.

Au contraire des fluoroquinolones, les quinolones maintiennent ces enzymes sur l'ADN et les y bloquent, ce qui entraîne le maintien de l'ADN sous forme "ouverte". La transcription est alors impossible par l'ARN polymérase qui est bloquée par les topoisomérases. C'est donc un effet bactéricide lent pour les quinolones « historiques ».

### **1.6 Molécules plus rarement utilisées**

#### **1.6.1 Aminosides**

Les aminosides sont très peu utilisés seuls hormis la gentamicine sur des affections digestives. Ils sont le plus souvent associés avec d'autres antibiotiques surtout en bovine.

Ils passent à travers les porines des bactéries Gram-, puis sont transportés à travers la membrane plasmique grâce à un transport actif qui consomme une molécule d'oxygène. Ils sont donc inactifs chez les bactéries anaérobies.

Ensuite, deux mécanismes différents agissent en synergie :

D'une part, les aminosides ciblent les ribosomes bactériens et se fixent de manière irréversible sur leur sous-unité 30S. Cette fixation induit un changement de conformation du ribosome, qui synthétise alors des protéines aberrantes (mutations faux-sens), engendrant une augmentation de la pression osmotique, donc un appel d'eau, qui finit par faire éclater la bactérie (effet bactéricide).

D'autre part, les aminosides, chargés positivement, se lient aux phospholipides membranaires chargés négativement : cela induit une désorganisation de la membrane de la bactérie.

Ces molécules sont très utilisés chez les caprins avant engraissement, mais leur utilisation sur des affections digestive des veaux se fait aussi dans de rares occasions (**Danan et Guillemot, 2006**).

### **1.6.2 Macrolides et lincosamides**

Les macrolides et lincosamides inhibent la sous-unité 50S du ribosome spécifique des bactéries en se liant au site de liaison (obstruction mécanique du macrolide dans le tunnel de la sous-unité 50S du ribosome) et empêchent ainsi la traduction des protéines. Ils ont donc eux aussi un effet bactériostatique.

À forte dose, on observe des effets bactéricides non expliqués.

D'autres effets sont observés plus précisément chez les macrolides (**Mazzei et al., 1993**):

- Un effet prokinétique (surtout l'érythromycine): ils activent le péristaltisme intestinal, il y a donc un risque d'aggravation des diarrhées/affections digestives. Cet effet pourrait néanmoins être utilisé chez les ruminants pour améliorer la vidange de l'abomasum après les chirurgies de retournement de caillette par exemple.
- Il se pourrait qu'ils provoquent aussi une stimulation du système immunitaire (macrophages).

Ce sont donc des molécules de grande taille, basiques, et très liposolubles. Cela conduit donc à une bonne distribution et une accumulation dans les compartiments pour lesquels le pH est le plus faible. Ils s'accumulent donc bien dans le lait, la salive ou la prostate. Cette famille se distribue beaucoup au niveau pulmonaire, ce qui présente un intérêt pour le traitement de ces affections (**Brisson-Noël et al., 1988**) (**Mazzei et al., 1993 ; Danan et Guillemot, 2006**).

### 1.6.3 Phénicolés

Le mécanisme d'action est similaire à celui des macrolides et lincosamides par une inhibition de la sous-unité 50S du ribosome. Les phénicolés ont donc un effet bactériostatique. Mais les sous-unités 50S du ribosome ne sont pas spécifiques des bactéries car le site de liaison aux phénicolés de la sous-unité 50S du ribosome se retrouve aussi dans le ribosome des mitochondries (contrairement aux macrolides) ce qui entraîne un risque de toxicité pour l'hôte. Ils sont utilisés surtout en local, mais aussi par voie systémique pour des affections respiratoires.

## 1.7 Bilan

Comme on a pu le voir sur l'ensemble de cette partie, l'ensemble des familles antibiotiques ont une action bien précise sur les bactéries. La figure 1 globalise et simplifie les actions des familles décrites précédemment. Grâce à celle-ci on voit que même si l'action est différente, certains antibiotiques ont la même cible, ce qui leur permet d'avoir plus ou moins le même spectre d'action. Cela est un point très important pour comprendre leur utilisation que nous verrons dans la partie suivante.

D'autre part cette schématisation de l'action dans la Figure 1 permet aussi d'imaginer déjà les différentes possibilités d'adaptations de la bactérie pour lutter contre ces molécules, mais nous le verrons lors du deuxième développement.

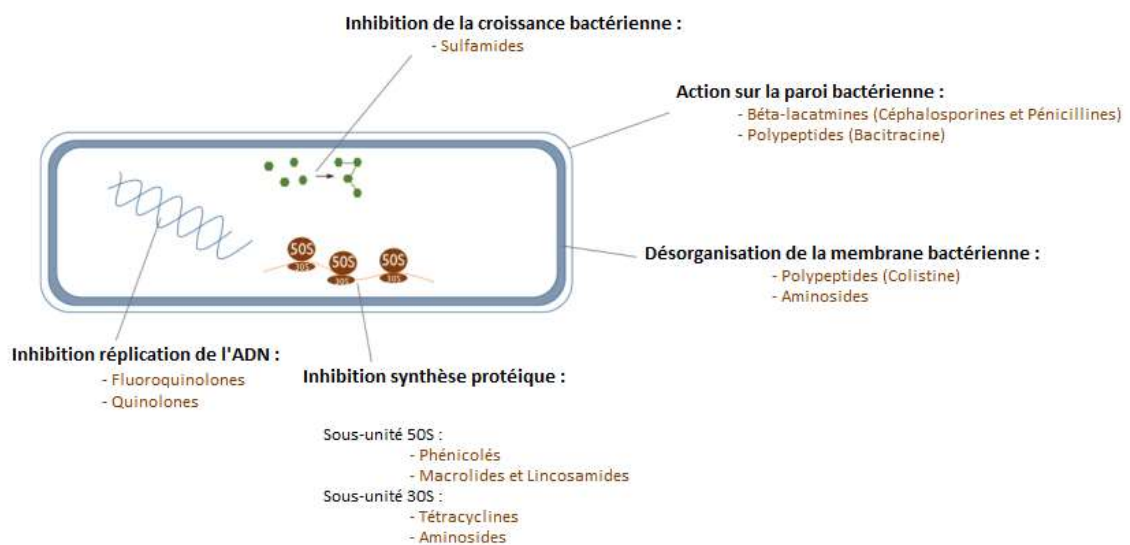


Figure 1 : Actions des antibiotiques sur une bactérie

Le tableau 1 ci-dessous a également pour but de rassembler toutes les indications vues ci-dessus pour avoir un point de vue plus global des effets des différentes familles antibiotiques avant de continuer sur la prochaine partie.

**Tableau 1 : Tableau récapitulatif de l'action des familles antibiotiques**

Familles		Mode d'action	Effets	Bactéries cibles
<b>Tétracyclines</b>		Blocage de la sous-unité 30S du ribosome	Bactériostatique	Gram + Gram - Anaérobies Mycoplasmes Intracellulaires
<b>Béta-Lactamines</b>	<b>Pénicillines G</b>	Inhibition des enzymes responsables de la rigidité de la paroi bactérienne	Bactéricide	Gram + Anaérobies
	<b>Pénicillines A</b>	Inhibition des enzymes responsables de la rigidité de la paroi bactérienne	Bactéricide	Gram + (+/-) Gram - Anaérobies
	<b>Céphalosporines</b>	Inhibition des enzymes responsables de la rigidité de la paroi bactérienne	Bactéricide	Gram + Gram - Anaérobies
<b>Polypeptides</b>	<b>Colistine</b>	Désorganisation de la membrane bactérienne externe par liaison au LPS	Bactéricide	Gram - (entérobactéries et Pseudomonas)
	<b>Bacitracine</b>	Inhibition de la synthèse de peptidoglycane dans la paroi	Bactéricide	Gram +
<b>Sulfamides et potentialisés</b>		Inhibition des enzymes de croissance bactérienne	Bactériostatique	Gram + Gram -
<b>Fluoroquinolones et quinolones</b>		Action sur la topoisomérase 4 des Gram + et de l'ADN gyrase des Gram -	Bactéricide rapide fluoroquinolones Bactéricide lent pour les quinolones	Gram + Gram - Mycoplasmes (Gram – pour les premières quinolones)
<b>Aminosides</b>		Changement de conformation de la sous-unité 30S du ribosome et Désorganisation membranaire	Bactéricide	(+/-) Gram + Gram -
<b>Macrolides</b>		Inhibition de la sous-unité 50S du ribosome	Bactériostatique Bactéricide à forte dose	Gram + (+/-) Gram - Anaérobies Mycoplasmes
<b>Lincosamides</b>		Inhibition de la sous-unité 50S du ribosome	Bactériostatique	Gram + Anaérobies Mycoplasmes
<b>Phénicolés</b>		Inhibition de la sous-unité 50S du ribosome	Bactériostatique	Gram + Gram - Mycoplasmes

## 2. Utilisation en productions animales

### 2.1 Différents types de traitements

Plusieurs modalités d'utilisations des antibiotiques existent dans le monde, mais sont plus ou moins bien contrôlées, voire interdites en France et en Europe pour limiter les risques d'antibiorésistance. En tout et pour tout on dénombre quatre modes de traitement, dont le 4<sup>ème</sup> est interdit en Europe. Le premier est le traitement **préventif** qui est appliqué à des animaux sains, exposés à un ou des facteurs de risque pour une maladie infectieuse donnée. Celui-ci peut être individuel ou collectif. On retrouve ensuite le traitement **métaphylactique** qui est utilisé sur un groupe d'animaux comprenant des animaux cliniquement malades ainsi que les autres animaux du même groupe qui sont encore cliniquement sains, mais avec une forte probabilité d'être infectés à cause du contact étroit avec les animaux malades, et donc en incubation (traitement précoce). Et pour finir le traitement le plus utilisé (et le moins décrié) en médecine vétérinaire, le traitement **curatif**. Il vise un individu ou un collectif d'animaux présentant les symptômes d'une maladie (**ANSES, 2014**).

Le traitement comme **promoteur de croissance**, quant à lui est un cas particulier. En effet il n'a pour intérêt que la croissance de l'animal et est interdit dans toute l'Europe depuis 2006.

#### 2.1.1 Traitements préventifs

Comme vu ci-dessus et comme son nom l'indique, ce type de traitement (appelé aussi prophylaxie antibiotique ou antibioprofylaxie) est utilisé sur un individu ou un groupe d'animaux sains pour prévenir une infection lors d'une phase critique. Il est surtout utilisé dans les élevages organisés sur des groupes d'animaux d'âge à risque, mais aussi par exemple sur un individu isolé lors de chirurgie sur ruminants (césarienne...) (**Sanders et al., 2017**).

La problématique actuelle de cette utilisation est que, lors d'un traitement préventif, le risque associé à la pression de sélection exercée sur les bactéries des flores commensales est présent chez tous les animaux traités, alors que le bénéfice thérapeutique est dépendant de l'élimination effective de la bactérie pathogène, dont la présence n'est que suspectée : en réalité celle-ci peut être absente, ou constituer une population bactérienne faible dont il n'est pas certain qu'elle provoquera une maladie chez l'animal.

Il ressort donc une recommandation commune d'abandonner les pratiques d'utilisation des antibiotiques en préventif, immédiatement ou à terme suivant les antibiotiques et leurs

caractéristiques (importance critique), même si ces pratiques étaient toujours très utilisées en 2014 (ANSES, 2014).

### *2.1.2 Traitements métaphylactiques*

Contrairement à la prophylaxie, la métaphylaxie est le principe d'entreprendre un traitement de tous les animaux d'un groupe dès lors qu'un individu ou qu'une proportion significative d'individu présente les symptômes de cette maladie. Le recours à ce type de traitement nécessite donc une identification la plus précoce possible des animaux malades, ainsi qu'un encadrement vétérinaire renforcé (Fanael, 2012). Dans cette option de traitement, on trouve 3 catégories d'animaux : les animaux déjà malades qui expriment des symptômes visibles; les animaux en incubation, chez lesquels la maladie se trouve à un stade précoce de son évolution, et enfin les animaux encore sains, chez lesquels la maladie ne s'est pas déclenchée au moment du traitement, et qui ne seraient pas forcément tombés malades. On est donc à mi-chemin entre le curatif et le préventif. Mais contrairement au préventif, il semblerait que la pression de sélection de germes serait moins importante car deux catégories sur trois sont censées être infectées, même si cela reste encore à démontrer scientifiquement (ANSES, 2014).

L'évaluation de la balance bénéfique risque de sélection de résistances est donc plus favorable, et surtout concernant la deuxième catégorie d'animaux, car d'après (Cantón et Morosini, 2011) une action antibactérienne sur des populations cibles de petite taille possède une efficacité accrue comparée à cette action sur des populations de grandes tailles.

On sait aussi, d'après des expériences en laboratoire, que dans le cas de résistances associées à des mutations du génome bactérien, la probabilité de présence de sous-populations résistantes minoritaires au sein d'une population sensible majoritaire est d'autant plus faible que la taille de la population est faible (Ferran *et al.*, 2011).

Ceci en fait un bon compromis mais qui doit toujours être consciencieusement choisi par le vétérinaire.

### *2.1.3 Traitements Curatifs*

En pratique, le traitement curatif est le plus souvent un traitement individuel mais il peut être collectif pour un petit lot d'animaux. Il est le plus utilisé dans la médecine vétérinaire actuelle, mais la frontière entre traitement métaphylactique et traitement curatif peut être aujourd'hui difficile à marquer tout particulièrement dans les filières organisées, où les animaux sont élevés à l'intérieur

de lots qu'il n'est pas possible de diviser à des fins de traitement, notamment lorsque le traitement est administré par voie orale.

Ces traitements sont régis par des posologies recommandées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché (AMM) des antibiotiques, et ils ont pour but la guérison clinique et bactériologique d'animaux cliniquement malades et infectés par des bactéries sensibles.

Les posologies des spécialités qui ont les AMM les plus anciennes sont aujourd'hui questionnées, parce qu'elles ont été établies à une période où les connaissances relatives à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie des antibiotiques, en lien avec l'efficacité et la prévention des résistances, étaient largement inférieures à ce qu'elles sont actuellement. La progression des connaissances dans ces domaines suggère que certaines de ces posologies anciennes sont trop faibles pour assurer l'efficacité thérapeutique et la prévention de l'émergence de résistances chez les animaux cliniquement malades (ANSES, 2014 ; Jodogne, 2021).

#### 2.1.4 Traitement comme promoteur de croissance

Pour cette utilisation, les antibiotiques sont utilisés à faibles doses sur une longue période dans l'alimentation des animaux pour un gain d'indice de croissance, c'est-à-dire une augmentation du rapport de la quantité d'aliments produits divisés par la quantité d'aliment consommée (Sanders et al., 2017). C'est le traitement le plus controversé dans le monde et surtout en Europe où il a été interdit le 1<sup>er</sup> Janvier 2006. De plus il ne concerne que très peu d'antibiotiques.

#### 2.1.5 Bilan

Tableau 2 : Vue globale des traitements et de leurs intérêts

	Individus visés	Intérêt	Législation
Traitement préventif	Animaux sains (Lot)	Prévenir une maladie ou infection d'animaux lors de phases critiques (vie ou saisonnalité)	En ballotage au vu de la forte pression de sélection de bactéries résistantes
Traitement métaphylactique	Animaux sains Animaux en incubation Animaux malades (au sein d'un même lot)	Endiguer une infection au sein d'un élevage déjà contaminé	En ballotage au vu de la forte pression de sélection de bactéries résistantes
Traitement curatif	Animal ou animaux malades	Soigner un animal ou un groupe d'animaux ayant des symptômes d'une affection	Aucune problématique
Promoteur de croissance	Tous les animaux d'un lot	Gains d'indice de croissance	Interdiction en Europe depuis le 1 <sup>er</sup> Janvier 2006

## 2.2 Différentes modalités d'usage et type de formulation

### 2.2.1 Formulations orales et leurs usages

Les formulations orales utilisent principalement la voie systémique pour l'ensemble des molécules, mais certaines vont avoir un effet locale : dû à leur non absorption ou absorption partielle dans le tube digestif. Il en existe de différentes compositions qui sont très utilisées, en particulier dans les élevages organisés (porcs, volailles), dont deux majoritaires, les prémélanges médicamenteux et les poudres et solutions orales. Les prémélanges sont incorporés directement dans la nourriture lors de leur fabrication alors que les poudres et solutions sont administrées via l'eau de boisson. Il y a de nos jours une baisse très forte de l'utilisation générale de l'usage oral des antibiotiques et plus précisément des prémélanges au détriment des poudres et solutions car celles-ci permettent un dosage plus précis (même si ce n'est pas la seule raison). En effet l'aliment est un vecteur particulièrement sûr en termes d'observance du traitement car l'animal consomme la dose prévue, pendant la durée prévue (en théorie) ; mais la consommation alimentaire n'est pas rigoureusement constante d'un animal à l'autre, surtout qu'on sait qu'un animal malade mange bien moins (**Danan et Guillemot, 2006**).

Concernant les traitements individuels, les formulations les plus courantes sont des comprimés, bolus, solutions ou suspensions. Mais ces formulations avec antibiotiques sont très peu utilisées en élevage (**Sanders et al., 2017**).

### 2.2.2 Formulations Injectables et leurs usages

Tout comme les formulations orales, les formulations injectables utilisent la voie systémique et plus particulièrement la voie parentérale, dont les trois plus communes sont les voies intraveineuses, intramusculaires, et sous-cutanées. Ces formulations sont très utilisées pour les traitements individuels ou collectifs mais sur des petits lots d'animaux. On les retrouve essentiellement en productions bovine, caprine et ovine. Elles doivent être raisonnées en fonction de la rapidité d'action mais aussi du temps d'action (formules longues actions, pour les couples bactéries-antibiotiques temps dépendants) (**Danan et Guillemot, 2006**).

Tout comme la voie orale, ces formulations ont une concentration en antibiotique élevée et les AMM conseillent des doses plutôt importantes à cause du passage par le cycle hépatique.



Néanmoins, elles restent plus précises et moins concentrées que les formulations orales, comme les prémélanges, qui s'adressent à un groupe élargi d'individus (**Sanders et al., 2017 ; Millemann et al., 2022**).

### *2.2.3 Formulations locales et leurs usages*

Les formulations locales sont souvent présentées sous formes de pommades et solutions, parfois de sprays. C'est le traitement antibiotique qui utilise la concentration antibiotique la moins importante, avec une efficacité équivalente aux autres présentations mais avec un moindre relargage dans l'environnement. Lors de leur utilisation, on arrive à des concentrations en antibiotiques 10 à 20 fois inférieures à des traitements administrés par voie parentérale (**Millemann et al., 2022**).

Malheureusement ils ne peuvent pas être utilisés dans toutes les maladies et restent cantonnés aux infections cutanées, oculaires, auriculaires, mammaires et utérines (**Sanders et al., 2017**).

### *2.2.4 Bilan*

Toutes ces formes de traitements ont une utilité différente et même un intérêt différent selon les espèces animales et les modes d'élevage. En effet comme on peut le voir sur la [figure 2](#), les élevages organisés ont plus tendance à utiliser la voie orale qui est plus simple que l'injectable pour des effectifs animaux importants. Au contraire, la médecine dans les élevages ovins/caprins et surtout bovins étant plus basée sur une approche individuelle, se prête plus aux traitements par voie injectable mais aussi locale surtout chez les vaches laitières où par exemple les traitements intramammaires sont estimés à 1,23 par vache et par an en 2020 (**ANSES et al., 2021**).

De plus la [figure 2](#) montre bien que c'est en cuniculture que l'utilisation d'antibiotiques est la plus élevée. Mais attention ce schéma est basé sur le niveau d'exposition animale aux antimicrobiens (ALEA) qui correspond au rapport entre le poids vif traité estimé et la biomasse de la population animale en France, ce qui est significatif au niveau de l'exposition pondérale et du nombre de traitement ; mais si on parlait en tonnages, ce seraient les bovins et les porcs qui seraient au-dessus, ce qui est normal au regard de leur taille/poids.

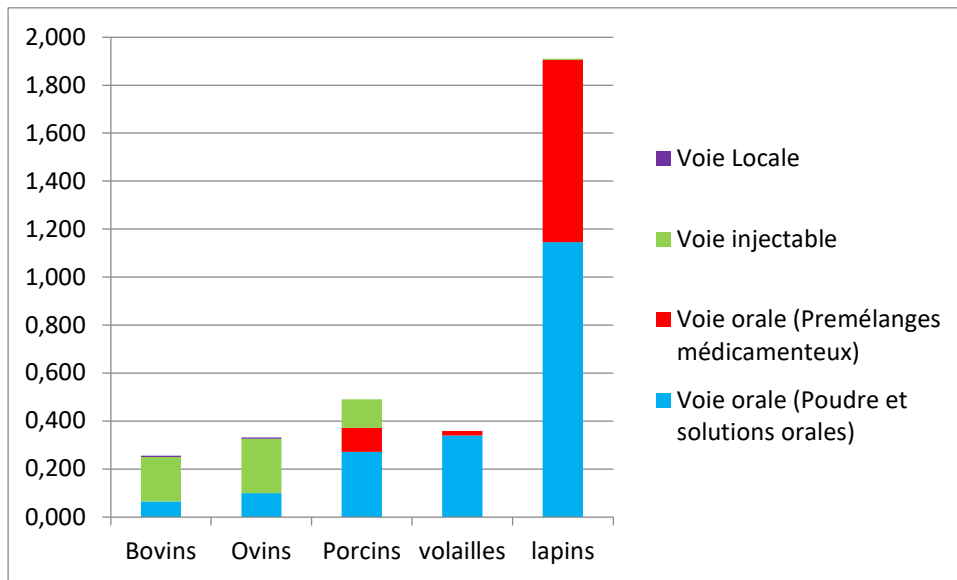


Figure 2 : Formes de traitements utilisées en 2020 par espèce en ALEA (ANSES *et al.*, 2021)



## Deuxième partie : Diffusion et impact sur l'environnement

---

### 1. Mécanismes de diffusion des antibiotiques.

Les modalités d'utilisation des antibiotiques conduisent à diverses excréctions sous diverses formes dans l'environnement. Pour comprendre cela, il est essentiel de regarder de plus près l'absorption et l'élimination de ces molécules qui conduisent à une pollution environnementale, d'autant plus que chaque molécule a une dégradation spécifique et donc un impact différent sur l'environnement.

#### 1.1 Absorption

##### 1.1.1 Tétracyclines

Les tétracyclines sont des molécules plutôt bien absorbées par voie orale chez les carnivores domestiques. La doxycycline est la molécule la plus liposoluble et possède donc la meilleure biodisponibilité (Maringue et Chahory, 2019).

En revanche, l'absorption des tétracyclines (autre que doxycycline) par **voie orale chez le porc ne dépasse pas les 23%** (Maringue et Chahory, 2019), et le constat est le même pour les volailles. Il y a chélation des ions  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$  par les tétracyclines lorsqu'elles sont administrées à forte dose. Cette chélation peut provoquer des carences et est à l'origine de gros complexes qui limitent le passage de la molécule à travers la paroi du tube digestif.

Chez les ruminants, les tétracyclines ne sont pas utilisées par voie orale. Elles sont en effet sinon dégradées par le rumen et perturbent en outre la flore ruminale, ce qui peut entraîner des déséquilibres et des maladies.

Dans ces élevages c'est donc l'administration intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) qui est utilisée même si elle est assez douloureuse (car les tétracyclines sont sous forme de sels acides). On les associe souvent à un anesthésique local pour limiter la douleur.

Soulignons que l'administration intraveineuse (IV) des tétracyclines, peut être associée à des effets cardiovasculaires importants.

### *1.1.2 Béta-Lactamines*

Alors que chez les monogastriques (carnivores domestiques, volailles, porcs...), les pénicillines A (et V en humaine) possèdent une bonne absorption par voie orale, chez les ruminants la biodisponibilité est mauvaise. En effet, le rumen et la flore ruminale limitent la biodisponibilité des pénicillines (dont l'amoxicilline) par voie orale et cette voie n'est donc pas utilisée pour ces espèces (**Bardin, 2021**).

Concernant les céphalosporines, seule la céfalexine est utilisable par voie orale et n'a que des AMM chez les chiens et chats (**VetCompendium, 2022**).

Contrairement à la voie orale, la voie parentérale possède une bonne biodisponibilité car les molécules sont ionisées au pH biologique (Annexe 1), donc polaires. Cette biodisponibilité est de 60 à 100% après injection par voie intramusculaire ou sous-cutanée de la forme trihydratée conventionnelle ou longue action, en médecine vétérinaire (**Riviere et Papich, 2018**).

Il est même décrit une biodisponibilité d'environ 100% suite à l'administration d'Amoxicilline par voie intramusculaire (**Delis et al., 2009**).

### *1.1.3 Polypeptides*

Du fait de leur hydrosolubilité et de leur poids moléculaire élevé, les molécules polypeptidiques ne sont pas absorbées au niveau du tube digestif : on peut donc les utiliser par voie orale ou pour une action locale dans le tube digestif uniquement (**Riviere et Papich, 2018**).

Par voie parentérale, l'absorption est très bonne, mais cela concerne uniquement la colistine et avec un risque élevé de néphrotoxicité. Par ailleurs, il n'y a pas d'absorption après administration en topique, y compris sur des plaies.

### *1.1.4 Sulfamides et sulfamides potentialisés*

L'absorption des sulfamides est en général très bonne (entre 70 et 90 %) et se fait au niveau de l'estomac et du duodénum. La biodisponibilité orale est donc aussi relativement bonne (pour toutes les espèces et particulièrement les Porcs et les Chevaux) (Annexe 1). Le pic d'absorption a lieu entre 1h et 4h après l'administration chez les monogastriques et est un peu plus tardif chez les ruminants (**Riviere et Papich, 2018**).

### 1.1.5 Fluoroquinolones et quinolones

Étant neutres globalement et liposolubles (Annexe 1), les fluoroquinolones sont bien absorbées par voie orale et passent dans le sang (diffusion passive active depuis le tube digestif). L'absorption est bonne chez les monogastriques. Chez les ruminants, les molécules sont souvent dégradées dans le rumen d'où leur faible biodisponibilité. Les ruminants présentent généralement une biodisponibilité orale insuffisante (**Riviere et Papich, 2018**).

Lors d'un repas, la vitesse d'absorption est ralentie mais l'étendue de l'absorption est augmentée, ce qui revient à une même exposition qu'à jeun. Le repas n'influence pas l'efficacité de la molécule.

Concernant les autres voies, l'absorption est pratiquement complète à partir d'une injection intramusculaire et sous-cutanée. Cependant, chez certains animaux, on a observé un retard d'absorption (Bovins) à la suite d'injections IM ou SC, ce qui a produit des demi-vies plus longues par ces voies que par l'administration intraveineuse (**Riviere et Papich, 2018**).

### 1.1.6 Aminocyclitolides

Les aminocyclitolides sont des bases faibles, hydrosolubles et très polaires (Annexe 1). Il y a donc une très bonne absorption parentérale, mais aucune absorption par voie orale.

Ils ne peuvent pas franchir les membranes biologiques, en raison de leurs charges électriques, ils s'accumulent dans le cortex rénal et les cellules de l'oreille interne. Le volume de distribution est très faible (0,15 L/kg), ce qui équivaut au volume sanguin. Cela signifie donc que la distribution des aminocyclitolides est très faible, d'autant plus qu'ils ne se lient que très faiblement aux protéines sanguines (**Riviere et Papich, 2018**).

### 1.1.7 Macrolides

Seule l'érythromycine est instable en milieu acide (fonction alcool et cétone) ce qui empêche son administration par voie orale seule (**Bambeke et al., 2001**). Pour améliorer son absorption, on utilise donc des sels ou des esters qui libèreront la molécule d'érythromycine dans le tube digestif sans

qu'elle soit dégradée. Les formes protégées d'esters protègent de l'acidité **chez les volailles et les veaux** mais pas chez les autres espèces car l'acidité y est trop forte (**Riviere et Papich, 2018**).

Les molécules autres que l'érythromycine sont bien absorbées par voie orale, et le pic de concentration plasmatique, important, se fait rapidement (1-2h).

De plus, bien qu'ils soient liposolubles, les macrolides sont bien absorbés par voie parentérale car ils sont basiques donc assez fortement ionisés au pH de 7,4. Cela a pour effet de rendre les molécules hydrosolubles et de faciliter leur absorption par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

La biodisponibilité est tout de même 4 à 5 fois supérieure par voie parentérale qu'orale.

### *1.1.8 Phénicolés*

Les phénicolés sont bien absorbés par voie orale chez les carnivores domestiques et les oiseaux, mais pas chez les porcs et les ruminants (**Riviere et Papich, 2018**).

L'absorption par voie parentérale est très bonne surtout si les phénicolés sont associés à d'autres molécules tels que le propylène glycol ou des ester afin d'avoir une bonne diffusion (**Riviere et Papich, 2018 ; MERCK, 2019**).

## 1.2 Elimination

### *1.2.1 Tétracyclines*

Les tétracyclines sont éliminées par voie **hépatobiliaire** (entre 5 et 10 h selon les molécules et espèces), avec une concentration biliaire 5 à 10 fois plus importante que celle du sang pour les tétracyclines les moins liposolubles ; jusqu'à 20 à 50 fois pour la doxycycline. On observe un cycle entéro-hépatique : les tétracyclines rejetées dans la bile se retrouvent dans l'intestin où elles sont réabsorbées et regagnent la circulation sanguine. Cela a pour conséquence de prolonger leur effet. Puisque l'ensemble de la fraction excrétée par voie biliaire est réabsorbé dans l'intestin, **l'élimination est majoritairement rénale (Riviere et Papich, 2018)**.

La doxycycline est une exception. Elle est éliminée majoritairement par voie hépatobiliaire et peut donc être utilisée sans problème d'insuffisance rénale.

Il faut savoir qu'après une administration orale, près de 25 % de la dose de tétracycline est excrétée dans les fèces et que 50 à 70 % sont excrétés sous forme inchangée ou sous forme de métabolite actif dans l'urine (**Chee-Sanford et al., 2009 ; Millemann et al., 2022**).

### 1.2.2 Bêta-Lactamines

Les bêta-lactamines sont peu soumises au métabolisme hépatique (seul l'inhibiteur de bêta-lactamases : l'acide clavulanique l'est). Elles sont éliminées rapidement et **sous forme active par les reins**, via 2 mécanismes :

- filtration glomérulaire
- sécrétion tubulaire active

Leur excrétion majoritairement rénale est **sous forme inchangée**, d'où leur utilité dans des infections urinaires (**Riviere et Papich, 2018**).

L'ensemble des Bêta-lactamines ont une demi-vie courte (1-2h). Pour maintenir des concentrations élevées pendant suffisamment longtemps, on peut utiliser des formes à libération lente. L'absorption devient alors le facteur limitant de la pharmacocinétique et la demi-vie d'élimination (apparente) est augmentée (**Bardin, 2021**).

### 1.2.3 Polypeptides

En ce qui concerne le métabolisme, très peu de biotransformations sont effectuées par le foie. L'élimination est urinaire, rapide et sous forme majoritairement active (**Riviere et Papich, 2018**). La durée de demi-vie des antibiotiques polypeptidiques est donc relativement courte.

### 1.2.4 Sulfamides et sulfamides potentialisés

L'élimination des sulfamides est **principalement urinaire** et l'élimination est plus rapide si l'urine est alcaline et /ou si le métabolite est acétylé (**Riviere et Papich, 2018**).

Lorsque les sulfamides sont potentialisés, 30-40% de la dose de triméthoprim associé aux sulfamides se retrouve également dans l'urine (**Millemann et al., 2022**).



### 1.2.5 Fluoroquinolones et quinolones

Les fluoroquinolones sont métabolisées par le foie en molécule active, comme la ciprofloxacine par exemple métabolisée à partir de l'enrofloxacin. Ces métabolites créés ici à partir d'enrofloxacin dû à une déméthylation restent actifs vis-à-vis des germes car ils donnent la ciprofloxacine (molécule humaine) (**ELANCO, 2021**). On considère qu'environ 20% de l'effet de l'enrofloxacin est dû à son métabolite (**Riviere et Papich, 2018**).

Après glucuroconjugaisons (métabolisme de phase 2), ces métabolites sont éliminés par le rein.

On a donc une élimination urinaire.

### 1.2.6 Aminosides

Les aminosides ne sont pas métabolisés dans le foie et sont **éliminés par les reins** si la voie d'administration est parentérale, mais si celle-ci est orale alors l'élimination sera fécale (**Riviere et Papich, 2018**).

L'ensemble de l'excrétion des aminosides sera de l'ordre de 100% pour les deux voies d'administration (**Millemann et al., 2022**).

### 1.2.7 Macrolides

L'élimination se fait essentiellement par **voie biliaire** avec **peu de biotransformation**. Les macrolides vont dans le foie et sont sécrétés dans le tube digestif avec une possible réabsorption dans le tube digestif (ce qui augmente le temps d'élimination). **Le cycle est entéro-hépatique**, ce qui permet de maintenir un effet des macrolides pendant très longtemps (**Riviere et Papich, 2018**).

Une petite partie (20%) est éliminée par **voie urinaire**.

Dans l'ensemble des cas, l'excrétion dans l'environnement de macrolides est de 40 à 100% à cause de leur faible absorption (**Millemann et al., 2022**).

Par exemple, suite à une administration orale de Tylosine, il a été montré une excrétion maximale de 67% de l'antibiotique dans les fèces (**Chee-Sanford et al., 2009**).

### 1.2.8 Phénicolés

Ces molécules sont métabolisées par le foie (**Riviere et Papich, 2018**). Les résidus liposolubles sont transformés en composés hydrosolubles (les glucuronocconjugués) puis éliminés par voie urinaire (**Millemann *et al.*, 2022**).

## 1.3 Diffusion des antibiotiques dans l'environnement.

### 1.3.1 Epannage

L'épandage est un des nombreux processus de diffusion d'antibiotiques dans l'environnement, mais il est le principal dans les pratiques d'élevage. Tous les antibiotiques ou presque tous se retrouvent dans le fumier, parce que tous sont excrétés soit par voie urinaire, soit par voie fécale comme vu précédemment. Mais leurs différents taux d'excrétion, ainsi que leur forme lors de l'excrétion définissent leur impact réel.

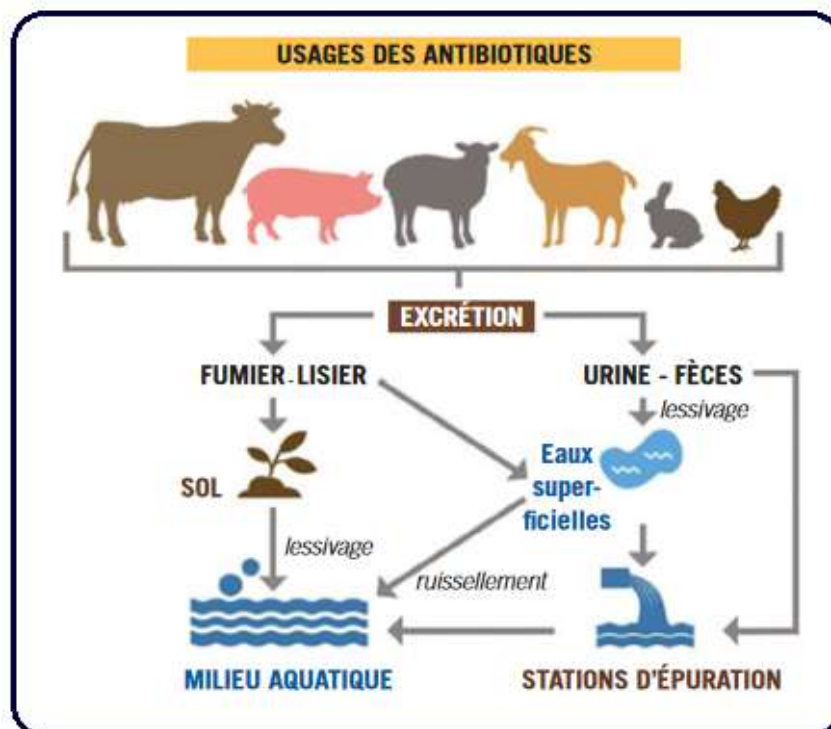


Figure 3 : Devenir des antibiotiques vétérinaires et contamination de l'environnement (Goulas *et al.*, 2018 ; Millemann *et al.*, 2022)

Effectivement, des études (Annexe 2) dans différents pays sur du fumier de porc montrent des concentrations assez importantes selon les antibiotiques, sur près de 50 % des échantillons.

Comme on peut le voir dans la [figure 3](#), après excrétion, on retrouve les différentes molécules dans 2 catégories différentes, le fumier et le lisier qui vont être épandus, et les urines et fèces que l'on retrouve directement sur le sol pour les animaux en plein air ou en pâture. Pour cette seconde catégorie, c'est souvent l'eau de pluie qui va directement lessiver l'ensemble pour finalement entraîner ces molécules par la suite dans l'eau de surface. Concernant le fumier et lisier, l'épandage est la principale voie de diffusion d'antibiotiques qui se retrouvent directement dans le sol. Un certain pourcentage s'infiltré pour arriver dans les eaux superficielles mais le reste peut stagner un long moment sur le sol avant le lessivage souvent dû aux eaux de pluies (**Chee-Sanford et al., 2009**).

Il faut aussi savoir que ce n'est pas seulement l'environnement proche qui est impacté par ces excréments. En effet le lessivage induit une diffusion beaucoup plus importante par le passage des résidus dans l'eau. Il a été montré dans des élevages porcins en Chine une dispersion de résidus antibiotiques à plus de 1000 km de ces élevages (**Wu et al., 2010**). Et cette présence de résidus dans l'eau a aussi une conséquence sur l'homme car il est réellement possible d'en retrouver dans l'eau de consommation (**Millemann et al., 2022**).

### *1.3.2 Production en boucle*

Autre cause ou plutôt processus permettant une diffusion en cycle, la production en boucle. Le terme « production en Boucle » est le fait que l'éleveur, cultive ces sols afin de nourrir ses animaux et qu'avec les déjections animales il fertilise ces mêmes sols.

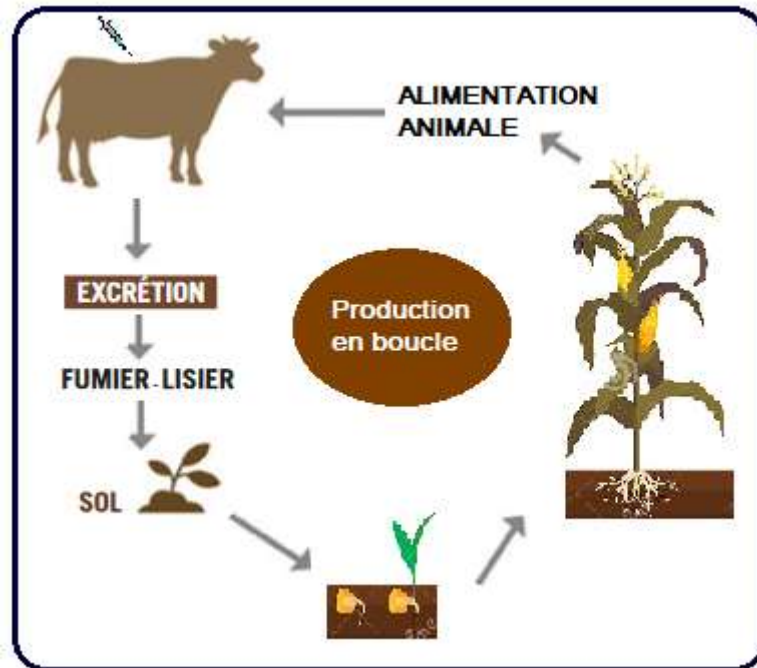


Figure 4 : Cycle d'un antibiotique dans une production en boucle (Hu *et al.*, 2010 ; Millemann *et al.*, 2022)

Celle-ci ne permet pas une dispersion aussi grande que le lessivage, mais montre grâce à la [figure 4](#) qu'on retrouve au niveau des résidus antibiotiques un enchaînement qui se répercute sur la flore commensale mais aussi sur la faune et la flore proche de l'élevage.

Cette partie est un aparté dans la diffusion des antibiotiques car elle pourrait être prise en compte également pour son impact sur les résistances, les sélections des flores commensales et extérieures.

Son impact peut être grave s'il n'est pas bien contrôlé, surtout pour l'Homme.

## 2. Impact environnemental.

### 2.1 Sélection de bactéries résistantes

Tout d'abord, commençons par un petit rappel de la sélection et de la perpétuation de l'antibiorésistance chez les bactéries avec deux schémas explicatifs. La [figure 5](#) a pour intérêt de montrer les 4 mécanismes de résistance qui existent afin de mieux les associer avec les effets de ces antibiotiques vus plus haut dans le document. On trouve dans ces mécanismes les pompes à efflux, les enzymes comme les beta-lactamases...

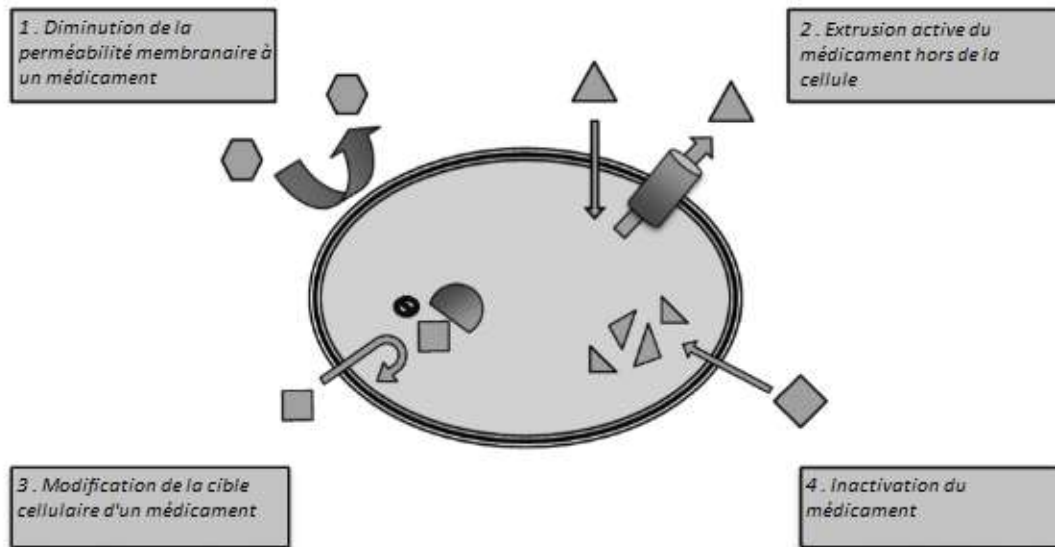
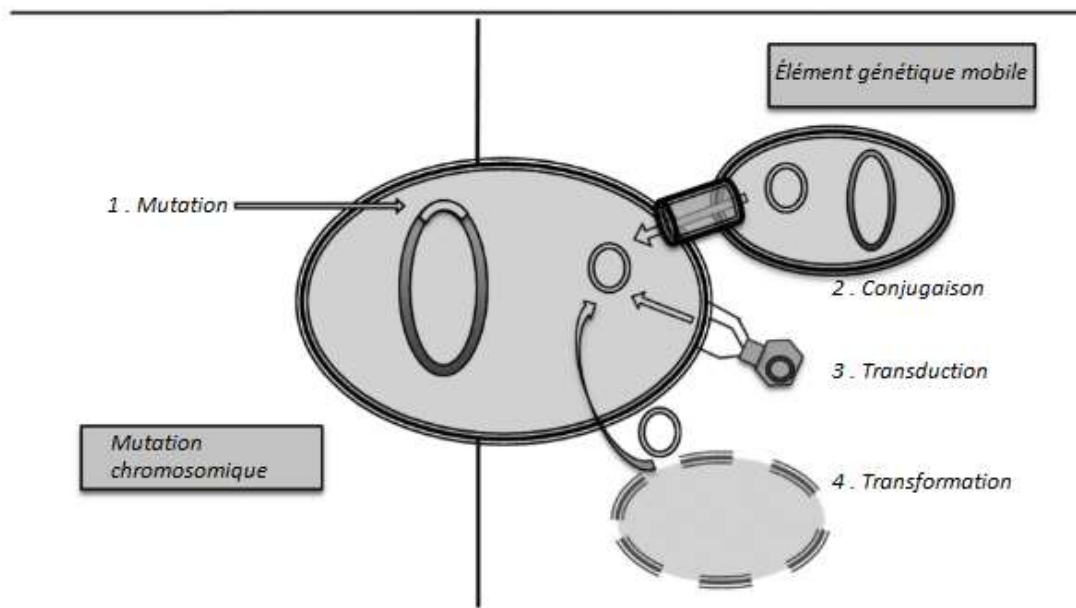


Figure 5: Principaux mécanismes de résistance aux antimicrobiens (Vittecoq *et al.*, 2016).

En plus de la sélection de la résistance chez certaines bactéries, il y a une perpétuation possible de celle-ci au sein de la population bactérienne. Comme nous le montre la [figure 6](#), certaines résistances aux antibiotiques sont directement associées à de simples mutations au sein du génome des bactéries et ne sont donc transmises qu'à la descendance, par transmission verticale. D'autres, majoritaires, sont liées à l'acquisition d'éléments génétiques dit « mobiles » comme les plasmides ou transposons qui ont un impact encore plus problématiques, via le transfert horizontal entre bactéries qui arrive beaucoup plus facilement grâce à 3 mécanismes (dont la conjugaison) et même entre bactéries d'espèces différentes (Vittecoq *et al.*, 2016).



La résistance à un médicament peut résulter d'une mutation (1). Les bactéries mutées devenues résistantes seront sélectionnées en présence du médicament. Ce type de résistance ne sera transmis à la génération suivante qu'au sein d'une souche particulière. En revanche, certaines résistances peuvent être portées par des plasmides qui peuvent être transmis d'une espèce bactérienne à une autre par conjugaison cellule à cellule (2),

Figure 6: Modalités de sélection et de transmission des résistances entre bactéries (Vittecoq *et al.*, 2016).

### 2.1.1 Sélection dans l'environnement interne

Le milieu interne correspond à l'animal lui-même. En effet certaines sélections n'ont pas lieu dans l'environnement extérieur mais directement dans l'animal traité. Le processus peut se produire dans divers compartiments de l'animal mais principalement dans son tractus digestif (gastro-intestinal) (Wu *et al.*, 2010).

Prenons la colistine, qui est un antibiotique utilisé en première intention pour le traitement des infections gastro-intestinales et qui représente, notamment dans les filières volaille et porcine, un des antibiotiques les plus utilisés. Etant une molécule de taille importante, elle est très utilisée par voie orale, et de par son utilisation en métaphylaxie, elle est à l'origine de la sélection de résistances. C'est le cas surtout chez *E.coli* qui est la bactérie la plus résistante tant en santé animale qu'en humaine. En 2015 de nombreuses souches ont été retrouvées résistantes après la découverte du gène *mcr-1* hébergé par les plasmides de ces bactéries chez des veaux avec infections gastro-intestinales. Ce qui permet une diffusion plus rapide grâce aux plasmides, alors qu'avant les résistances étaient uniquement chromosomiques (Maugat et Carbonne, 2017) .

Tout comme dans l'environnement extérieur, il n'y a pas seulement les bactéries pathogènes qui sont sélectionnées. Effectivement l'utilisation de colistine (comme d'autres antibiotiques) affecte

toutes les bactéries sensibles à cette molécule, et donc la flore commensale est impactée et des bactéries à sensibilité diminuée y sont sélectionnées. Le principal problème est que comme dans tout être vivant, on retrouve des bactéries commensales, qui ne sont pas pathogènes pour l'Homme directement mais qui peuvent en cas d'infection le devenir. Donc le fait d'en sélectionner directement sous forme résistante dans le tractus digestif peut poser problèmes dans la guérison de certaines maladies à cause de surinfections difficiles à traiter (**ANSES, 2014 ; Bibbal, 2020**). Le second, est que ces bactéries commensales deviennent un réservoir de résistances, qu'elles transmettent facilement à des bactéries pathogènes par la suite.

Un autre problème associé à la sélection de la flore commensale se retrouve tout particulièrement chez les ruminants. En effet lors de cette sélection, on augmente les risques de dysbiose au sein du rumen, qui ont pour effet l'apparition d'affections comme des atonies ruminale, ou de météorisation...

### *2.1.2 Sélection dans l'environnement extérieur*

Une fois qu'il y a eu excrétion dans l'environnement extérieur, on retrouve deux formes de sélections de résistances. La première est indirecte et fait suite à la sélection au sein de l'animal, et l'autre va être un effet direct des résidus d'antibiotiques excrétés dans le sol.

Il faut savoir que les bactéries fécales peuvent survivre pendant des semaines à des mois dans l'environnement, selon les espèces et les conditions environnementales, notamment la température ; cependant, les éléments génétiques peuvent persister encore plus longtemps quelle que soit la viabilité des cellules. Une bactérie résistante (BAR) étant excrétée dans l'environnement n'est donc pas du tout inoffensive et peut être à l'origine d'une multiplication de son/ses gène(s) de résistance. De plus, les gènes de résistance peuvent à un moment se retrouver localisés sur des éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, intégrons... comme vu préalablement dans la [figure 6](#) (**Chee-Sanford et al., 2009**). Dans une étude sur les Tétracyclines (TCs) en Chine, de **Wu et al., 2010**, il a été montré une propagation de gènes d'antibiorésistance (GAR) par transfert horizontal sur les bactéries du sol en contact très étroit avec le fumier ou seulement avec l'environnement proche de la porcherie, créant donc un réservoir environnemental conséquent. Ainsi la présence de GAR "tet" (Nom donné aux GAR pour les TCs) dans le sol peut être due à la migration de bactéries résistantes ou à la transmission via des transferts horizontaux à partir du fumier ou des eaux usées.

Autre exemple, avec les Sulfamides, dont les résistances sont médiées par deux GAR principaux *sul1* et *sul2*. Il a été montré que ces gènes peuvent être situés sur des transposons et des plasmides autotransférables ou mobilisables à une large gamme d'hôtes, associés à une résistance multiple qui sera co-sélectionnée par ces sulfamides. De plus ces gènes ont été retrouvés jusqu'à 160 jours après dépôt dans le fumier même s'il y a eu un gros déclin dans les 10 premiers jours, ce qui montre la persistance de ces copies dans l'environnement une fois qu'ils y sont. Cela suggère ainsi une pression sélective continue dans le fumier pour des populations résistantes **(Heuer et al., 2008)**.

La sélection directe avec les résidus antibiotiques dépend énormément des antibiotiques utilisés, car certains sont excrétés sous forme inactivées et d'autres sont très rapidement détruits. On trouve selon les articles que l'excrétion des antibiotiques est en moyenne de l'ordre de 30 à 90% **(Chee-Sanford et al., 2009 ; Heuer et al., 2011)**.

Cette excrétion est telle qu'on observe une pression de sélection très forte dans l'environnement selon les antibiotiques, en particulier dans le fumier, où résidus et bactéries cohabitent. Cette pression est due à la persistance environnementale, et pour chaque antibiotique est déterminée par la DT50 (Demi vie environnementale). Si une molécule est retrouvée après plus de 120 jours dans l'environnement, elle est dite « persistante ». Avec les données actuelles, on sait que les fluoroquinolones, les lincosamides, les macrolides et les tétracyclines sont « persistantes » dans l'environnement. L'exemple des TCs en filière porcine parle de lui-même, car leur forte utilisation mêlée à leur faible absorption engendre de très forts risques d'expositions pour les bactéries. De plus, une fois libérées, les TCs sont fortement absorbées dans divers types de sol et sont très difficilement dégradables car à l'abri de la lumière. Dans ces élevages, leur apport constant par le fumier ou les eaux de lagunage, fournit, lors de traitements, un environnement concentré où des altérations du microbiote environnemental local peuvent se produire notamment la sélection de mutants résistants chez les espèces sensibles, les changements de la distribution des gènes de résistance présents dans les éléments de transfert et la sélection d'espèces résistantes (figure 7) **(Heuer et al., 2008 ; Wu et al., 2010 ; Millemann et al., 2022)**.



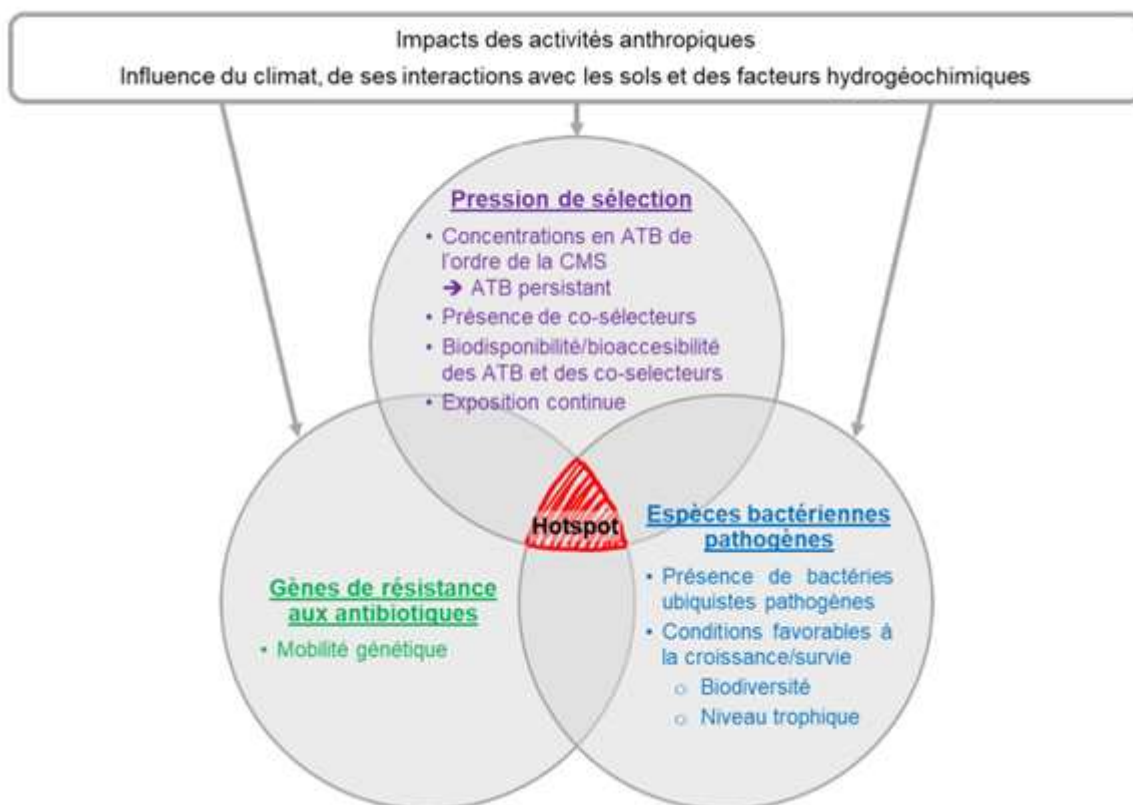


Figure 7 : Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes (Hotspot : zone la plus favorable à l'apparition de BAR)

En substance, l'utilisation, excessive ou non, d'antibiotiques dans les différents systèmes d'élevage contribue au réservoir de résistance dans l'environnement environnant, par des voies telles que l'irrigation des terres, l'épandage (Figure 7). Ces bactéries peuvent ensuite être transmises aux animaux, et les animaux peuvent également les transmettre à leur propriétaire ou éleveur, aux vétérinaires mais aussi aux consommateurs (Wu *et al.*, 2010 ; Maugat et Carbonne, 2017). Attention, il faut tout de même savoir que même une simple utilisation d'antibiotique peut conduire à une sélection puis au maintien et à la diffusion de GAR chez les bactéries. Mais, chaque espèce bactérienne réagit différemment à la pression de sélection antibiotique de par ses caractéristiques génétiques, et aux facteurs de disséminations de par son écologie. Aussi, la proportion de BAR à une famille antibiotique est à la fois fonction de l'usage de celle-ci, mais aussi de la nature des clones et du support génétique de cette résistance (Sanders *et al.*, 2017). L'utilisation d'un antibiotique peut sélectionner la résistance à cet antibiotique et aux molécules appartenant à la même famille, ce qu'on appelle résistance croisée. Dès lors que la bactérie héberge des gènes de résistance à au moins trois familles d'antibiotiques différentes, on parle de multi-résistance ; l'usage d'un antibiotique d'une des familles sélectionnera alors également l'ensemble des gènes de résistance de

la bactérie (co-sélection). Ainsi, l'arrêt de l'utilisation d'une famille d'antibiotiques ne va pas forcément conduire à une diminution de la résistance pour cette famille.

Effectivement, une fois la résistance à un antibiotique acquise et sélectionnée, il est possible d'en faire décroître la fréquence mais pas de la faire disparaître. Elle restera présente à bas bruit dans la population bactérienne et pourra ré-émerger en présence d'une autre pression de sélection.

Dans le monde, la fréquence de BAR est particulièrement élevée chez les porcs comparés aux bovins, ovins et caprins (**Heuer et al., 2011**).

### *2.1.3 Préoccupations vétérinaires majeures*

En santé animale, le point de préoccupation majeur porte sur les entérobactéries résistantes aux **céphalosporines de 3e et 4e générations**, car porteuse de beta-lactamases à spectre étendu. Ce sont des bactéries responsables d'infections courantes, notamment chez le jeune animal. La bactérie *Escherichia coli* est, comme chez l'Homme, l'espèce la plus fréquemment concernée par cette résistance. Les salmonelles quant à elles sont encore plus ou moins épargnées par cette résistance en Europe et en Amérique (même si l'on retrouve quand même des salmonelles avec des résistance multi-médicamenteuse (MDR)), ce qui est de bon augure, mais il est nécessaire d'y faire attention car ces bactéries sont responsables d'infections très graves pouvant également toucher l'homme. Malheureusement, quelques souches résistantes, ayant vite diffusé, ont été retrouvées, souvent dans des produits importés de pays en développement. L'une des récentes trouvailles est une salmonelle Kentucky résistante aux **fluoroquinolones** originaire d'Afrique du nord et retrouvée dans des denrées alimentaires en France (**Maugat et Carbonne, 2017 ; ANSES Résapath, 2019**).

### *2.1.4 Sélections de bactéries hautement résistantes*

Les Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergents (BHRé) sont des bactéries commensales du tube digestif ayant un pouvoir infectieux, qui sont résistantes à de nombreux antibiotiques et dont leur mécanisme de résistance est transférable entre bactéries.

Les BHRé, sont un problème majeur de santé publique. Leur sensibilité à seulement une ou deux classes d'antibiotiques et donc la difficulté de traitement, pourraient conduire à terme, à une impasse thérapeutique. Encore émergentes en France, elles évoluent sous formes sporadique ou épidémique limitées (**Baquer et al., 2021**)

Les bactéries concernées sont les suivantes :

- Entérobactéries productrices de carbapénèmases, qui est l'une des Beta-lactamases ayant les spectres de résistance les plus larges. Ceci ne concerne pas directement la médecine vétérinaire car les carbapénèmes sont interdits à l'usage vétérinaire en Europe ; mais il a été montré que cette résistance est aussi très probablement sélectionnée, lors de l'usage des fluoroquinolones et des aminosides en médecine vétérinaire, par le mécanisme d'efflux. De plus, ces carbapénèmases sont présentes dans des souches multirésistantes aux antibiotiques (**Haenni et al., 2018**). En France, en 2010, des tests dans un élevage laitier de la région Parisienne ont également montré la présence de ces carbapénèmases chez des *Acinetobacter spp* alors que d'autres antibiotiques étaient utilisés et pas forcément des Béta-lactamines (**Poirel et al., 2012**).
- *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides, ces derniers étant eux aussi des molécules interdites en médecine vétérinaire en Europe (depuis 1995), surtout en tant que promoteurs de croissance chez les porcs et poulets de chair. Elles sont surtout représentées par la vancomycine et l'avoparcine. On retrouve quand même aujourd'hui des GAR à ces molécules au Danemark même si ils sont pas sur des BHRé (**Aarestrup et al., 2001 ; Pruden et al., 2013**).

## 2.2 Sélection et dérèglements de la micro faune et micro flore environnementale.

Cette sélection et ce dérèglement sont dus à une propriété particulière de certains antibiotiques qui est la toxicité. Elle est évaluée sur différentes espèces dont les cyanobactéries, les algues vertes, les crustacés, mais aussi les poissons. La forte toxicité a été identifiée par l'ECHA (European Chemical Agency) et le PPDB (Pesticide Property Database, University of Birmingham) sur deux principales familles d'antibiotiques : les Beta-lactamines et les Fluoroquinolones (**Millemann et al., 2022**).

Plus précisément, l'impact des antibiotiques sur la micro flore et faune est très délétère car elle remet en cause la composition structurale et fonctionnelle du sol. En effet la sélection due à l'excrétion d'antibiotiques et à leur spectre d'action induit une dysbiose des sols, on se retrouve avec des populations bactériennes réduites à néant alors que d'autres vont au contraire proliférer créant un déséquilibre dans ce milieu très fragile. **Ollivier et al. (2013)** montrent qu'après application sur le sol de fumiers provenant de porcs traités aux sulfamides on a une baisse de l'abondance et de la diversité bactériennes. Ils ont montré une augmentation de la teneur en nitrate dans le sol corrélée

avec une diminution significative des bactéries oxydant l'ammoniac. De plus, avec ces traitements, les communautés microbiennes du sol et de la rhizosphère ont changé significativement en faveur des bactéries à Gram positif et des champignons (**Jechalke et al., 2014**).

D'autres études sur les sulfamides montrent que dans ces sols en contact avec du fumier contenant des résidus de sulfamides, il y a une très forte proportion de bactéries pathogènes, mais en contrepartie une diminution des communautés bactériennes responsables de la haute qualité du sol. Néanmoins, il est observé avec le temps une résilience de ces communautés bactériennes du sol face aux sulfamides. Récemment, un dégradateur de sulfadiazines identifié comme *Microbacterium lacus* a été isolé du même sol (**Tappe et al., 2013**).

L'antibiotique vétérinaire le plus largement utilisé (l'oxytétracycline), le cuivre et leur combinaison modifient de manière significative les modèles d'utilisation des substrats des microorganismes du sol. Mais le cuivre est aussi corrélé avec les résistances car la résistance à la tétracycline a augmenté de manière significative dans les sols contenant des niveaux écologiquement pertinents de Cuivre (Cu). L'étude montre que les métaux restent biodisponibles, alors que la tétracycline n'était que transitoirement biodisponible. La résistance des bactéries à la tétracycline est donc corrélée à l'inhibition initiale de la croissance bactérienne induite par le toxique. Cela atteste que les métaux toxiques dans certains cas peuvent exercer une pression de sélection environnementale plus forte pour la sélection de résistances à un antibiotique que l'antibiotique spécifique lui-même (**Jechalke et al., 2014 ; Song et al., 2017**).

En résumé, ces expériences ont démontré que le fumier enrichi en antibiotiques et le fumier d'animaux traités peuvent modifier de manière significative la structure et la fonction des communautés bactériennes du sol par rapport au fumier sans antibiotiques. Cependant, il semble que ces altérations ne soient que transitoires et que les fonctions du sol puissent être rétablies après la dissipation de l'antibiotique et la diminution des bactéries appliquées avec le fumier.

### 2.3 Impact sur les plantes

Plusieurs études ont tenté d'évaluer le possible impact des antibiotiques sur les plantes. Ainsi, de nombreuses recherches ont été faites en laboratoire sur des milieux très enrichis en antibiotique. De toutes les familles, c'est celle des sulfamides qui a eu l'impact le plus fort sur les plantes. Effectivement, certaines études ont montré une réduction de la croissance des racines, des tiges et des feuilles chez certaines espèces telles que le pois ou le maïs... D'autres plus récentes comme celle

de **Migliore *et al.*, (2010)** montrent plutôt une variation de cette toxicité, les racines, pétioles et cotylédons montrant effectivement une baisse de croissance, mais les entre-nœuds et les feuilles présentant en revanche une croissance accrue. Ces différents résultats ont néanmoins été obtenus avec diverses concentrations d'antibiotiques. Ce ne sont que des études faites en laboratoires mais cela permet déjà de visualiser certaines problématiques comme des retards de croissance sur les cultures et donc une diminution des rendements.

D'autres études plus récentes (**Hu *et al.*, 2010 ; Nassar et Borjac, 2022**) ont été réalisées sur des sols cultivés. Nombre d'entre elles ont révélé la présence de résidus d'antibiotique dans les plantes ayant pour engrais le fumier ou lisier contenant ces mêmes antibiotiques. Ceci devient donc problématiques, particulièrement sur les tubercules dont la croissance est réduite, mais aussi chez lesquels la concentration en antibiotique est accrue ; ce qui conduit également à une augmentation du risque pour le consommateur. Certaines autres études réfutent cette concentration en antibiotique, mais les plus récentes montrent bel et bien que les antibiotiques sont absorbés par les plantes. En effet de nombreux résidus ont été retrouvés même dans les légumes et les graines, mais leur concentration dépend aussi énormément du stade de la plante quand elle est en contact avec l'antibiotique et du climat (Légumes d'hivers plus fortement concentrés que ceux d'été) (**Annexe 3**) (**Hu *et al.*, 2010**). De plus, comme précisé dans le **tableau 3**, cette accumulation dans les plantes dépend de l'antibiotique utilisé, et de leur demi-vie. La plupart des publications précédentes se sont plutôt intéressées aux tétracyclines car leur bioaccumulation est bonne dans les plantes. Pour finir, d'autres études ont plutôt axé leur recherche sur l'effet des arbres ou des plantes sur la dépollution du sol des antibiotiques ce qui semble aussi concluant (**Tasho et Cho, 2016 ; Nassar et Borjac, 2022**).

**Tableau 3 : Devenir des antibiotiques vétérinaires dans le sol (Tasho et Cho, 2016 ; Millemann *et al.*, 2022)**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Demi-vie (en jours)</b>	<b>Potentiel de Bio Accumulation</b>
<b>Oxytétracycline</b> (Tétracycline)	>20	Modéré pour les plantes
<b>Chlortétracycline</b> (Tétracycline)	24	Modéré pour les plantes
<b>Pénicilline</b> (Béta-lactamine)	<7	Modéré pour les plantes
<b>Sulfaméthazine</b> (Sulfamide)	<20	Modéré
<b>Néomycine</b> (Aminoside)	ND	Faible
<b>Tylosine</b> (Macrolide)	7 - 8	ND
<b>Bacitracine</b> (Polypeptide)	4 - 10	Faible

## Troisième partie : Pistes de maîtrise sur la chaîne de production et solutions pour l'environnement.

---

L'ensemble des effets des antibiotiques sur l'environnement vus précédemment n'est pas irréversible, même si certains sont plus impactants que d'autres. Il est donc nécessaire de trouver des solutions afin de les limiter. Et c'est ce qui est fait depuis plusieurs années au sein des grandes instances mondiales, Européennes et même françaises. Ce sont dans un premier temps des suivis sur l'impact de ces molécules, qui ont permis la mise en place de stratégies plus ou moins efficaces afin de limiter voir d'abolir l'impact des antibiotiques afin de protéger les humains et les animaux de la menace qu'est la résistance bactérienne. Cette lutte est coordonnée et abordée de manière globale selon le concept « One Health ». Mais ces stratégies ne sont pas suffisantes et d'autres sont aussi envisagés.

### 1. Maîtrise vétérinaire

#### 1.1 Maîtrise de l'usage des antibiotiques

##### *1.1.1 Limitation des antibiotiques utilisés*

C'est l'une des pistes de maîtrise les plus importantes et elle est liée aux nombreuses initiatives mises en place depuis 2007, comme les guides de bonnes pratiques et d'utilisation raisonnée des antibiotiques dans de nombreuses filières.

En France d'autres projets plus globaux ont été mis en place avec la mise en œuvre en santé animale du premier plan ÉcoAntibio en 2011 visant une réduction globale de 25 % de l'usage des antibiotiques en 5 ans par rapport aux données de cette année-là. Ce plan a été une grande réussite puisqu'entre 2011 et 2016, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 37 %. De façon plus spécifique, sur les trois dernières années du premier plan, l'exposition aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations a diminué de 81 % et l'exposition aux fluoroquinolones a diminué de 75 % (**Maugat et Carbonne, 2017**).

Il convient par ailleurs de noter que la législation nationale encadre depuis avril 2016 la prescription et la délivrance des médicaments utilisés en santé animale contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique (AIC), que sont les céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et

les fluoroquinolones. Ainsi, les médicaments vétérinaires contenant des AIC sont réservés à l'usage curatif ou métaphylactique et sont soumis à des conditions de prescription, comme l'examen clinique préalable, l'identification de la souche bactérienne et l'antibiogramme (**Décret n°2016-317**).

Au final sur ces 10 premières années (2006-2016) de mise en place de limitations de l'usage des antibiotiques, des données ont montré une diminution d'utilisation de 78% pour les céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations, de 74% pour les fluoroquinolones, 8% pour les Pénicillines et 54% pour les Tétracyclines (**Maugat et Carbonne, 2017 ; ANSES Résapath, 2019 ; ANSES, 2020**).

D'un point de vue plus centré sur l'animal et les filières, on voit aussi une diminution du nombre de traitements par animal (ALEA). La figure 8 ci dessous montre une nette diminution de ces traitements dans les filières porcine et aviaire qui étaient les filière les plus utilisatrices d'antibiotiques (ALEA)(sans compter les lapins) avant la mise en place du plan Ecoantibio. Concernant les bovins, elle est présente mais plutôt minime, en raison de l'utilisation plus raisonnée d'antibiotiques en lien avec un usage souvent individuel plus que collectif, mais aussi à une moindre pression bactérienne dans les élevages plus extensifs (allaitants par exemple). Ici les données de la cuniculture ne sont pas présentes car trop importante en ALEA comparée aux autres espèces. Néanmoins il faut savoir que le nombre de traitements chez les lapins a bien diminué : il est passé de 4,12 en 2005 à 1,91 par lapin et par an en 2020 soit une baisse de plus de 50% de l'exposition en 15 ans (**ANSES et al., 2021**).

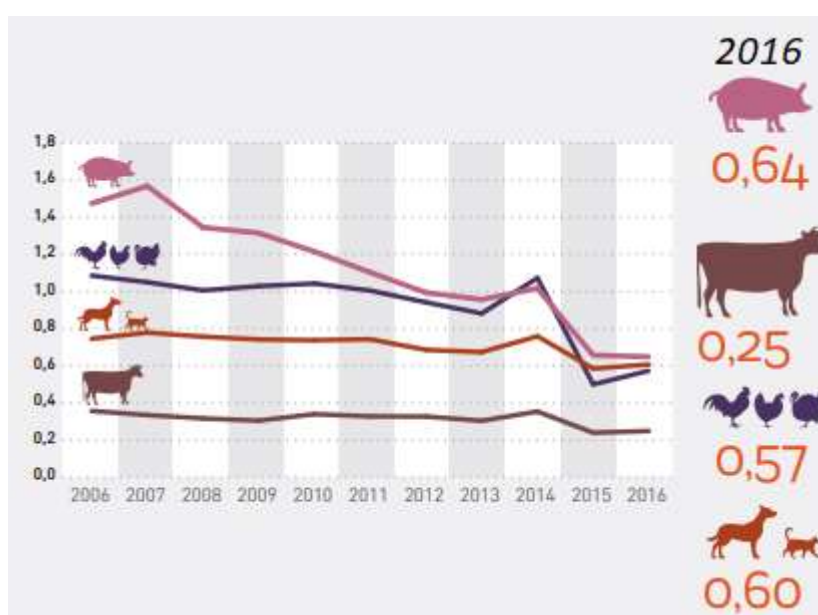


Figure 8 : Estimation du nombre de traitement par animal (ALEA) (Maugat et Carbonne, 2017)

À la suite de cela, le plan ÉcoAntibio 2017-2021 a été mis en place en France, mais comparé au précédent, il ne fixe d'objectif chiffré de réduction des consommations antibiotiques que pour la colistine ; cependant ce nouveau plan insiste sur la nécessité d'inscrire dans la durée les réductions acquises, notamment en améliorant les mesures de prévention des maladies infectieuses et en favorisant l'accès aux alternatives aux antibiotiques (Maugat et Carbonne, 2017).

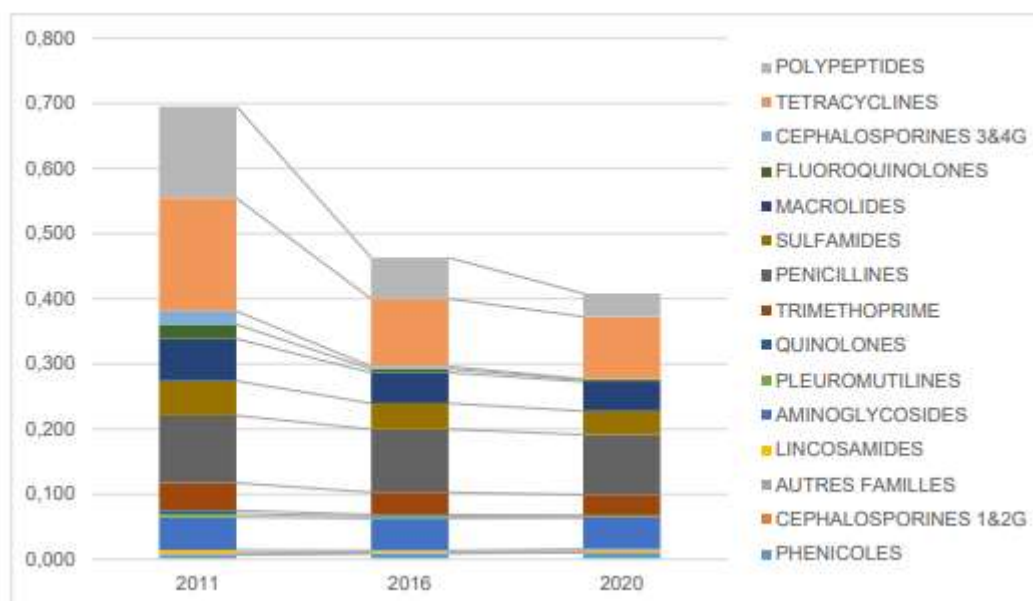


Figure 9 : Evolution des indicateurs ALEA par famille d'antibiotiques entre 2011, 2016 et 2020 (ANSES et al., 2021)

La figure 9 permet d'une façon plus globale de montrer la baisse de l'exposition animale toutes espèces confondues par famille depuis 2011 : avec une diminution de l'exposition aux Polypeptides (-74,4 %), aux Tétracyclines (-44,9 %), aux Céphalosporines de 3e et 4e générations (-94,8 %), aux Fluoroquinolones (-87,6 %), aux Macrolides (-29,5 %) et aux Sulfamides (-31,8 %). Cela permet également d'avoir une idée de l'impact du plan ÉcoAntibio 2, avec une réelle baisse de l'exposition à de nombreux antibiotiques même si elle est moins importante que pour le premier. Cela semble donc valider l'efficacité de celui-ci (ANSES et al., 2021).

Il faut aussi savoir qu'en Europe, la législation a interdit depuis 2006 l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance chez les animaux de rente. De plus la France participe au suivi européen des ventes d'antibiotiques en santé animale. En 2015, elle était au 12e rang des pays les plus consommateurs sur 30 pays participants, avec une consommation très inférieure à la moyenne de celle des autres pays européens (70,2 mg/kg vs 135,5 mg/kg) (European Medicines Agency, 2020). Au début de cette mise en place, seul neuf pays européens furent suivis (2005), et la France se



retrouvaient à la première place avec une consommation de 170 mg/kg (**European Medicines Agency, 2010**). Dans le dernier rapport le France se retrouve 14<sup>ème</sup> sur 31 pays avec une consommation de 56.6 mg/kg (**European Medicines Agency, 2020**).

### *1.1.2 Limitation de la quantité utilisée*

Il est aussi important de modifier notre mode de traitement. En effet on a vu dans la partie 2 que les traitements métaphylactiques et prophylactiques étaient controversés (**ANSES, 2014**), car leur pression sur la flore commensale et sur la flore extérieure est trop importante, surtout sur des sujets n'étant pas malades. Ils ont pour effet, surtout sur des groupes d'animaux, une forte accumulation chez un individu à un instant T et une accumulation d'antibiotique dans l'environnement s'il est persistant (**Millemann et al., 2022**). Il faudrait donc privilégier le traitement curatif et de courte durée, afin de limiter cette exposition trop importante.

Une autre solution, plus sur le plan individuel du traitement, est la gestion de l'utilisation des voies d'administration. En effet, si la voie locale est possible sur certaines maladies ou parties du corps d'animal malade, il faudrait les utiliser préférentiellement. D'une part car l'ensemble du produit ne passe pas par l'ensemble du corps de l'animal et ne diffuse pas ou presque pas dans les tissus cibles, donc ne provoque pas d'atteinte ou très peu sur la flore commensale. D'autre part, parce que la concentration en antibiotique dans les solutions locales est moindre que dans les solutions orales ou parentérales, elles peuvent être jusqu'à 20 fois moins concentrées selon les antibiotiques (**Millemann et al., 2022**).

Enfin, limiter la quantité utilisée ne veut pas dire baisser la dose prescrite. Des résumés des caractéristiques des produits (RCP) ont été mis en place afin d'éviter tout risque de sous ou de sur dosage qui entrainerait une moins bonne guérison d'une part, mais aussi augmenterait la possibilité de mise en place de résistances. Par contre il serait recommandé de remettre à jour les RCP des antibiotiques mis sur le marché depuis très longtemps, car au vu des avancées actuelles, leurs dosage peut être ou est obsolète.

### *1.1.3 Utiliser des synergies entre antibiotiques et d'autres éléments*

Inclure du cuivre ou du zinc dans l'alimentation du bétail est souvent considéré comme une alternative à un antibiotique. En effet, un rapport a démontré en France que l'oxyde de zinc avait un intérêt dans la prévention des diarrhées modérées du post-sevrage chez le porcelet (**ANSES, 2013**).

Cela permettrait donc d'éviter l'utilisation d'antibiotique (la colistine dans ce rapport), mais pas pour les maladies plus graves. Malheureusement, dans ce même rapport l'on parle aussi de résistance au zinc ainsi que de résistance croisée à des antibiotiques susceptible d'avoir lieu. De plus, au Danemark les sols ont montré des concentrations plus élevées de cuivre et de zinc suite à leur utilisation, avec donc une diminution de l'utilisation d'antibiotiques, et finalement suite à l'étude il a été remarqué que les deux éléments peuvent enrichir la résistance à la tétracycline dans le sol (**Topp et al., 2018**).

#### *1.1.4 La vaccination*

Les vaccins semblent être la seule vraie alternative aux antibiotiques. Leur utilisation s'est démocratisée peu à peu et est largement utilisée de nos jours, en moyenne 80% des élevages bovins d'après **Gille, 2017**. Néanmoins, de nombreux éleveurs ne vont pas jusqu'au bout de la vaccination ou arrêtent après quelques années. De plus toutes les maladies susceptibles d'être évitées grâce une vaccination en prévention ne sont pas prises en charge en raison d'un coût trop élevé et du nombre d'affections à couvrir (**Gille, 2017**). Les élevages porcins et de volailles sont aussi les filières qui se tournent de plus en plus vers cela, ce qui va de pair avec la grosse baisse d'utilisation d'antibiotiques dans ces filières depuis les années 2000.

## 1.2 Maitrise par une surveillance de la résistance bactérienne

### *1.2.1 Surveillance de la résistance des bactéries pathogènes*

Depuis plus de 30 ans, la France est dotée (à côté d'un dispositif en humaine) d'un dispositif de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux (réseau Résapath). Ce réseau consiste à une mise en commun des antibiogrammes vétérinaires par les laboratoires d'analyses participants.

Ce sont les antibiotiques de dernières générations qui sont particulièrement suivis, avec *E. coli* comme principale espèce bactérienne cible. Ceci permet donc d'observer sur l'ensemble d'une année l'évolution des résistances et de pouvoir donc réagir en conséquence ou d'alerter.

Comme vu dans la sous partie précédente, la baisse d'utilisation des céphalosporines de 3ème et 4ème engendre depuis quelques années une diminution de la résistance d'*E. coli* chez les poules/poulets, mais une augmentation chez les veaux. Pour les fluoroquinolones, on a une baisse sur l'ensemble des espèces et une stabilisation sur les bovins.

Ce réseau a également permis de montrer une augmentation de fréquence des multi-résistances dans les filières ayant des bactéries résistantes aux céphalosporines (**ANSES, 2014 ; ANSES Résapath, 2019**).

Malgré tout, si l'on veut optimiser cette surveillance, il faut que les antibiogrammes soient utilisés plus souvent. Systématiquement lors d'un premier échec thérapeutique, pour avoir une meilleure connaissance des résistances au sein d'un élevage et réfléchir au mieux l'utilisation de l'antibiotique de seconde intention. Utopiquement, ils devraient être réalisés avant chaque traitement antibiotique afin qu'on ait une idée la plus précise possible de la variation des résistances au sein des populations pathogènes animales.

### *1.2.2 Surveillance de la résistance des bactéries commensales et zoonotiques*

Cette surveillance est harmonisée pour les principales productions animales au niveau de l'Union européenne(UE) depuis 2004 (EARS-Net). Elle est mise en place dans tous les abattoirs afin de surveiller la résistance aux antibiotiques chez les **bactéries zoonotiques** (*Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* et *coli*) et **commensales** (*E. coli*, *Enterococcus faecium* et *faecalis*).

En France depuis presque 20 ans ces dispositifs de surveillance ont permis d'observer les fluctuations des résistances, mais aussi de mettre en place des études ciblées permettant d'estimer la prévalence de certains phénotypes de résistance.

Ces systèmes de surveillance de la résistance contribuent à détecter des émergences et à déterminer les tendances en matière de pourcentage de résistance. D'une part, ils sont des instruments indispensables pour informer les décideurs qui adoptent les politiques d'usage prudent des antibiotiques ; d'autre part, ils contribuent à la compréhension des phénomènes biologiques sous-jacents au développement de la résistance.

Ils sont complétés par des enquêtes pour étudier les émergences et identifier les voies et modalités de transmission (**ANSES, 2014**).

## **2. Maitrise au sein de l'élevage**

Les vétérinaires et les instances qui les régissent ne sont pas les uniques protagonistes avec lesquels il faut gérer la maîtrise des antibiotiques. Les élevages et donc les éleveurs sont aussi des clefs dans ce combat. C'est en les renseignant et en les aidants qu'ils pourront eux aussi avec les vétérinaires

diminuer cet impact sur l'environnement. Ce qui permettra aussi à terme de faciliter l'efficacité des traitements.

## 2.1 Limitation de la quantité excrétée

Tout comme dans le 1.1.2 la limitation de l'excrétion passe aussi par une baisse de l'utilisation de l'antibioprophylaxie et de l'antibiométaphylaxie ainsi que par une utilisation préférentielle des traitements locaux quand ils existent et que l'état général de l'animal n'est pas très grave.

Mais ce ne sont pas les seules solutions pour limiter l'excrétion, au sein de l'élevage. Il est nécessaire de bien utiliser les antibiotiques et de savoir quelle voie est la meilleure.

En effet la plupart des antibiotiques utilisés par voie systémique sont retrouvés soit dans l'urine, soit dans les fèces. **Berendsen et al. (2015)** ont montré que dans 55% des fèces porcs et 75 % des fèces veaux de leur étude, on retrouve au moins un type d'antibiotique, dans des proportions plus ou moins importantes. Plus précisément, après une administration orale, la quantité qui est éliminée dans les fèces dépend de la biodisponibilité et donc de l'absorption à travers la paroi intestinale. Concernant certains antibiotiques dont la biodisponibilité est faible et qui peuvent être prescrits lors de diarrhées pour avoir un effet dit « local » (néomycine, colistine, ...), c'est souvent l'intégralité de la dose qui est éliminée dans les fèces de l'animal traité. Par contre, pour les antibiotiques dont la biodisponibilité est élevée et ceux qui sont administrés par voie systémique, la quantité éliminée dépendra de la métabolisation et des voies d'élimination de l'antibiotique (**Millemann et al., 2022**).

Concernant les voies locales, celle qui est le plus à risque d'excrétion est celle des intramammaires. Même si l'antibiotique ne passe pas dans le sang, il est présent dans le lait. Il faut donc gérer le devenir de ce lait. Le jeter dans le fumier aurait le même impact que lors de l'excrétion d'un antibiotique par voie systémique même si la concentration n'est pas la même. De plus, il est nécessaire d'éviter, dans les élevages (surtout laitiers), de donner le lait contaminé aux veaux ; car celui-ci contenant des résidus antibiotiques peut conduire à une sélection de bactéries résistantes dans la microflore intestinale des veaux et donc permettre l'excrétion fécales de ces bactéries (**Firth et al., 2021**).

## 2.2 Gestion des effluents

Comme vu précédemment, l'élimination des antibiotiques se fait fréquemment sous forme active dans les urines et/ou les fèces et/ou le lait des animaux traités. Afin, de limiter leur impact sur l'environnement extérieur, certaines méthodes de traitements des effluents permettent d'accélérer la dégradation des antibiotiques.

La première est la digestion anaérobie (méthanisation), où l'on retrouve deux températures de digestion : la mésophile (température ambiante) qui est la moins efficace et celle à haute température. Malheureusement, la dégradation des antibiotiques dans la méthanisation est trop variable, surtout à température ambiante, ce qui n'en fait pas une technique de prédilection (**Youngquist et al., 2016**).

La seconde qui est actuellement la méthode la plus efficace d'après l'étude de **Zhang et al. (2019)** et qui agit sur le plus grand nombre d'antibiotique est celle du compostage. Le compostage, qui lui est en aérobie, permet de réduire les concentrations en antibiotique (principalement sulfamides, tétracyclines, macrolides et phénicolés) avec des demi-vies d'un à seize jours (**Youngquist et al., 2016**). C'est entre 17 % à 100 % des antibiotiques peuvent être inactivés après plus de 150 jours grâce à cette technique suivant les publications mais aussi les antibiotiques ciblés et leurs demi vie environnementale (**Ezzariai et al., 2018 ; Zhang et al., 2019**). En effet, les demi-vies de ces antibiotiques dans l'environnement avec ou sans compostage sont très variables, de 0,4 à 2500 jours, voire même de quelques heures à quelques années (**Millemann et al., 2022**).

Ce sont donc des techniques à développer surtout pour la dernière afin de limiter l'activité antibiotique dans les sols après épandage du fumier.

## 2.3 Bonnes pratiques

Concernant les bonnes pratiques, cela est surtout une question de bon sens. Par exemple, le respect des prescriptions permettrait d'éviter l'excrétion trop importante d'antibiotique dans l'environnement ainsi que le taux de résidus présents dans les denrées alimentaires ou les fèces/urines surtout quand les doses sont supérieures à celles préconisés. Mais cela permettrait aussi de limiter la sélection de bactéries au sein de l'animal en utilisant des doses trop basses...

Nous pouvons également nous pencher sur l'hygiène des locaux et du matériel ainsi que la mise en place de vaccination comme décrit précédemment.

Aussi, la gestion des déchets médicamenteux avec une prise en charge des médicaments non utilisés dans le flacon d'origine par une collecte doit être obligatoirement respectée par les éleveurs. De plus, c'est un point de contrôle pour la conditionnalité aux aides de la PAC (Politique agricole commune).

Il ne faut jamais jeter d'antibiotiques dans le tas de fumier ou la fosse à lisier (fin de flacons, antibiotiques non consommés après préparation de lait médicamenteux, aliments médicamenteux, ...). Ces produits doivent être éliminés vers des voies conduisant à l'incinération haute température **(Millemann *et al.*, 2022)**.

Il convient aussi de ne jamais jeter du lait d'animaux traités ou des médicaments dans le réseau d'eaux pluviales. Ils se retrouveraient directement déversés dans les rivières sans traitement.

### **3. Maitrisés extérieures**

Les maitrisés extérieures sont en fait axées essentiellement sur l'eau, car la plupart des antibiotiques administrés chez les animaux de rente s'y retrouvent. L'ensemble des maitrisés précédentes ont un impact indirect sur les eaux de surface, les eaux souterraines (nappes phréatiques) ainsi que les eaux usées. Il faut d'ailleurs savoir que ces dernières reçoivent la quasi-totalité des antibiotiques éliminés lors de traitements chez l'Homme et de nombreux antibiotiques y sont retrouvés. Mais chez l'animal, ce n'est qu'une partie des antibiotiques utilisés qui peut également s'y retrouver (surtout ceux utilisés chez les animaux de compagnie). On retrouve quand même des résidus antibiotiques venus d'élevages d'animaux de rente dans les eaux souterraines et de surface comme le montrait [la figure 3](#).

Ici nous allons plus précisément nous intéresser à ce traitement des eaux usées. Il faut savoir que les procédés de traitement appliqués aux eaux usées ou aux PRO (produits résiduels organiques) réduisent dans les mêmes proportions les concentrations de bactéries résistantes ou sensibles aux antibiotiques, mais souvent sans les supprimer totalement **(ANSES, 2020)**.

Malheureusement dans les stations d'épuration dites « standard » (à boues activées) certains antibiotiques ne sont que très peu dégradés. Néanmoins, grâce aux bioréacteurs à membrane on passe à plus de 80% de dégradation concernant les quinolones et les sulfamides, mais cela ne reste que de l'ordre des 33% pour les macrolides. La microfiltration et l'osmose inverse quant à elles seraient plus efficaces que les stations d'épuration classiques pour les fluoroquinolones, le triméthoprim, la tylosine et la lincomycine **(Haguenoer, 2010)**.

Malgré des progrès majeurs, les systèmes de traitement biologique des eaux usées ne sont que modérément efficaces (48 % à 77 %) pour l'élimination des antibiotiques (**ANSES, 2020**).

Au final, ce sont les usines bénéficiant des procédés de traitement tertiaire (les plus avancés) tels que l'ozonation, charbon actif, ultrafiltration... qui sont les plus efficaces dans l'élimination des résidus de médicaments dans l'eau traitée dont les antibiotiques (taux d'élimination de 97 % à 100 %) (**Angeles et al., 2019**).

#### **4. Classifier les antibiotiques**

Cette partie est un peu une parenthèse, l'idée serait de classifier tous les antibiotiques connus afin d'évoquer pour chacun, son pourcentage d'absorption selon les animaux, si son élimination engendre de nombreux résidus actifs, son taux d'excrétion, sa demi vie dans l'environnement, son mode de destruction (Annexe 4)... Malheureusement le manque de données sur de nombreux antibiotiques rend cela très difficile, il reste encore de nombreuses investigations à mener afin de pouvoir compléter un tableau tel quel afin d'aider les vétérinaires et les pays à mieux maîtriser l'impact des antibiotiques.

## Conclusion

---

Pour conclure, nous nous sommes penchés ici sur de nombreuses familles antibiotiques utilisées principalement en médecine vétérinaire, sur les animaux de rentes (mais aussi en humaine). Nous avons pu voir leurs fonctions et quel impact ils avaient sur notre environnement.

De nombreux effets ont été découverts sur l'environnement des animaux, le nôtre ainsi que l'extérieur, et d'autres restent à être investigués. Mais au final tous ces effets, ou presque, n'ont qu'une conséquence, l'antibiorésistance. De nombreuses parties de ce fléau restent à étudier, car chaque année de nouvelles résistances sont sélectionnées.

Néanmoins la communauté internationale et les instances nationales ont mis en place des plans de surveillance et de maîtrise afin d'en limiter la propagation, au nom d'un seul concept, « One Health » (une seule santé) afin de protéger les humains mais aussi les animaux d'un possible cul-de-sac thérapeutique.

Pour l'instant ces différents plans de maîtrise ont consisté, dans un premier temps, à limiter l'utilisation des antibiotiques de dernière génération dans le domaine vétérinaire, mais aussi à limiter l'utilisation ou d'optimiser celle des autres molécules. On assiste effectivement ainsi depuis 2006 à une baisse significative de leur utilisation en France et en Europe, ainsi qu'une légère baisse de cette antibiorésistance.

La gestion des effluents, des eaux usées, ainsi que celle des modes de traitements sont en bonne voie mais restent néanmoins à améliorer pour limiter le plus possible l'accumulation de résidus antibiotiques.

Enfin, il reste de nombreuses recherches à faire sur ces molécules afin de savoir le plus précisément possible comment elles interagissent avec l'environnement extérieur, pour pouvoir réfléchir à de nouvelles stratégies d'élimination une fois excrétées.



## Liste des références Bibliographiques

---

- AARESTRUP F.M., SEYFARTH A.M., EMBORG H.-D., *et al.* (2001) Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(7), 2054-2059
- ANGELES L.F., MULLEN R.A., HUANG I.J., *et al.* (2019) Assessing pharmaceutical removal and reduction in toxicity provided by advanced wastewater treatment systems. *Environ. Sci. Water Res. Technol.* 6(1), 62-77
- ANSES (2013) Utilisation de l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage pour diminuer le recours aux antibiotiques. *In Anses.*  
[<https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2012sa0067Ra.pdf>] (consulté le 20/10/2022).
- ANSES (2014) Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. *In Anses.*  
[<https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2011sa0071Ra.pdf>] (consulté le 20/10/2022).
- ANSES (2020) Antibiorésistance et environnement État et causes possibles de la contamination des milieux en France. *In Anses.* [<https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf>] (consulté le 24/10/2022).
- ANSES, URBAN D., CHEVANCE A., MOULIN G. (2021) Surveillance des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2020. *In Anses.*  
[<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2020.pdf>] (consulté le 01/10/2022).
- ANSES RÉSAPATH (2019) Le réseau Résapath. *In Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.* [<https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath>] (consulté le 20/07/2022).
- BAMBEKE F.V., VERHAEGEN J., TULKENS P.M. (2001) Érythromycine, autres macrolides et kétolidés : usages cliniques actuels et perspectives. *M ISE AU POINT, La Lettre de l'Infectiologue* Tome XVI(10), 14
- BAQUER F., GIRAUDON E., JEHL F. (2021) Bactéries multirésistantes et hautement résistantes émergentes : définition et mécanismes de résistance d'intérêt épidémiologique. *Rev. Francoph. Lab.* 2021(537), 28-36
- BARDIN L. (2021) Etude pharmacocinétique de l'amoxicilline durant la gestation, sur le modèle de la brebis gravide. Thèse de médecine vétérinaire. ENVT
- BERENDSEN B.J.A., WEGH R.S., MEMELINK J., ZUIDEMA T., STOLKER L.A.M. (2015) The analysis of animal faeces as a tool to monitor antibiotic usage. *Talanta* 132, 258-268
- BIBBAL D. (2020) Escherichia coli pathogènes et/ou résistantes aux antibiotiques: portage animal et dissémination environnementale. Mémoire en Sciences du Vivant. Université Paul Sabatier Toulouse III
- BRISSON-NOËL A., TRIEU-CUOT P., COURVALIN P. (1988) Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 22(Supplement\_B), 13-23
- CANTÓN R., MOROSINI M.-I. (2011) Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol. Rev.* 35(5), 977-991
- CHEE-SANFORD J.C., MACKIE R.I., KOIKE S., *et al.* (2009) Fate and Transport of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance Genes following Land Application of Manure Waste. *J. Environ. Qual.* 38(3), 1086-1108
- DANAN C., GUILLEMOT D. (2006) Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. *In Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.*  
[<https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-Ra-ABR.pdf>] (consulté le 05/09/2022).

- DELIS G., BATZIAS G., THEODOSIADOU E., KOUNENIS G., KOUTSOVITI-PAPADOPOULOU M. (2009) Influence of the injection site on the pharmacokinetics of amoxicillin after intramuscular administration of a conventional and a long-acting formulation in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32(5), 457-464
- ELANCO (2021) RCP Baytril 2.5%. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=BAYTRIL+2%2C5+%25+SOLUTION+INJECTABLE>] (consulté le 09/11/2022).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2010) Sales of veterinary antimicrobial agents in 19 EU/EEA countries in 2010. *In European Medecine Agency*. [[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-19-european-union/european-economic-area-countries-2010-second-european-surveillance-veterinary-antimicrobial\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-19-european-union/european-economic-area-countries-2010-second-european-surveillance-veterinary-antimicrobial_en.pdf)] (consulté le 09/11/2022).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2020) Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. *In European Medecine Agency*. [[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf)] (consulté le 20/07/2022).
- EZZARIAI A., HAFIDI M., KHADRA A., *et al.* (2018) Human and veterinary antibiotics during composting of sludge or manure: Global perspectives on persistence, degradation, and resistance genes. *J. Hazard. Mater.* 359, 465-481
- FANUEL P. (2012) Points critiques d'une métaphylaxie raisonnée lors de troubles respiratoires des jeunes bovins de boucherie. *Bull. Acad Vét. Fr.* 165(1), 21-26
- FERRAN A.A., TOUTAIN P.-L., BOUSQUET-MÉLOU A. (2011) Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical; microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection. *Vet. Microbiol.* 148(2), 292-297
- FIRTH C.L.L., KREMER K., WERNER T., KÄSBOHRER A. (2021) The Effects of Feeding Waste Milk Containing Antimicrobial Residues on Dairy Calf Health. *Pathogens.* 10(2), 112
- GILLE A.-L. (2017) Protocoles de vaccination dans les élevages bovins français: enquêtes auprès des éleveurs et des vétérinaires praticiens sur leurs pratiques actuelles. Thèse de Médecine vétérinaire. ENVA
- GOULAS A., LIVOREIL B., GRALL N., *et al.* (2018) What are the effective solutions to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review protocol. *Environ. Evid.* 7(1), 3
- HAENNI M., LUPO A., MADEC J.-Y. (2018) Résistance aux carbapénèmes chez les animaux en l'absence d'usage. *Bull. Acad Vét. Fr.* 171(1), 4-8
- HAGUENOER J.-M. (2010) Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? *Santé Publique* 22(3), 325-342
- HEUER H., FOCKS A., LAMSHÖFT M., *et al.* (2008) Fate of sulfadiazine administered to pigs and its quantitative effect on the dynamics of bacterial resistance genes in manure and manured soil. *Soil Biol. Biochem.* 40(7), 1892-1900
- HEUER H., SCHMITT H., SMALLA K. (2011) Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Curr. Opin. Microbiol.* 14(3), 236-243
- HU X., ZHOU Q., LUO Y. (2010) Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. *Environ. Pollut.* 158(9), 2992-2998
- JECHALKE S., HEUER H., SIEMENS J., AMELUNG W., SMALLA K. (2014) Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. *Trends Microbiol.* 22(9), 536-545
- JODOGNE A. (2021) L'usage des antibiotiques à bêta-lactame chez le bovin. Mémoire. Faculté de pharmacie et sciences biomédicales, Université catholique de Louvain
- MARINGUE C., CHAHORY S. (2019) Le point sur les tétracyclines : intérêt en ophtalmologie vétérinaire. *Rev. Vét. Clin.* 54(1), 23-28

- MAUGAT S., CARBONNE A. (2017) Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! *In Anses*.  
[[https://www.anses.fr/fr/system/files/2017\\_Brochure\\_Antibioresistance.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/2017_Brochure_Antibioresistance.pdf)] (consulté le 19/07/2022).
- MAZZEI T., MINI E., NOVELLI A., PERITI P. (1993) Chemistry and mode of action of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 31(suppl\_C), 1-9
- MERCK (2019) Nuflor® (FLORFÉNICOL) Solution injectable 300 mg/mL.  
[<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=87f37539-b83b-42e9-989c-32e63e6cd29>] (consulté le 09/11/2022).
- MIGLIORE L., ROTINI A., CERIOLI N.L., COZZOLINO S., FIORI M. (2010) Phytotoxic Antibiotic Sulfadimethoxine Elicits a Complex Hormetic Response in the Weed *Lythrum Salicaria* L. *Dose-Response* 8(4), 414-427
- MILLEMANN Y., FERRAN A., HUGNET C., *et al.* (2022) Pour limiter l'exposition de l'environnement aux antibiotiques lors de traitements en médecine vétérinaire. *Dépêche Vét.* n°Supplément DT n°196, 25-30
- NASSAR S., BORJAC J. (2022) Effect of a commonly used veterinary antibiotic on oxidative stress and root transporters of edible legumes and leafy crops. *BAU J. - Sci. Technol.* 3(2), 20
- NELSON M.L. (1998) Chemical and Biological Dynamics of Tetracyclines. *Adv. Dent. Res.* 12(1), 5-11
- OLLIVIER J., SCHACHT D., KINDLER R., *et al.* (2013) Effects of repeated application of sulfadiazine-contaminated pig manure on the abundance and diversity of ammonia and nitrite oxidizers in the root-rhizosphere complex of pasture plants under field conditions. *Front. Microbiol.* 4(22), 10
- POIREL L., BERÇOT B., MILLEMANN Y., *et al.* (2012) Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France. *Emerg. Infect. Dis.* 18(3), 523-525
- PRUDEN A., LARSSON D.G.J., AM ézquita A., *et al.* (2013) Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment. *Environ. Health Perspect.* 121(8), 878-885
- RIVIERE J.E., PAPICH M.G. (2018) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10<sup>e</sup> ed, Ames, Wiley Blackwell.
- SANDERS P., PERRIN-GUYOMARD A., MOULIN G. (2017) Évolution de l'utilisation des antibiotiques en production animale. *Cah. Nutr. Diététique* 52(6), 301-311
- SONG J., RENSING C., HOLM P.E., VIRTA M., BRANDT K.K. (2017) Comparison of Metals and Tetracycline as Selective Agents for Development of Tetracycline Resistant Bacterial Communities in Agricultural Soil. *Environ. Sci. Technol.* 51(5), 3040-3047
- TAPPE W., HERBST M., HOFMANN D., *et al.* (2013) Degradation of Sulfadiazine by Microbacterium lacus Strain SDZm4, Isolated from Lysimeters Previously Manured with Slurry from Sulfadiazine-Medicated Pigs. *Appl. Environ. Microbiol.* 79(8), 2572-2577
- TASHO R.P., CHO J.Y. (2016) Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: A review. *Sci. Total Environ.* 563-564, 366-376
- TOPP E., LARSSON D.G.J., MILLER D.N., VAN DEN EEDE C., VIRTA M.P.J. (2018) Antimicrobial resistance and the environment: assessment of advances, gaps and recommendations for agriculture, aquaculture and pharmaceutical manufacturing. *FEMS Microbiol. Ecol.* 94(3), fix185
- VETCOMPENDIUM (2022) Céphalosporines. [<https://www.vetcompendium.be/fr/node/3402>] (consulté le 05/11/2022).
- VITTECOQ M., GODREUIL S., PRUGNOLLE F., *et al.* (2016) Antimicrobial resistance in wildlife. *J. Appl. Ecol.* 53(2), 519-529
- WU N., QIAO M., ZHANG B., CHENG W.-D., ZHU Y.-G. (2010) Abundance and Diversity of Tetracycline Resistance Genes in Soils Adjacent to Representative Swine Feedlots in China. *Environ. Sci. Technol.* 44(18), 6933-6939

- YOUNGQUIST C.P., MITCHELL S.M., COGGER C.G. (2016) Fate of Antibiotics and Antibiotic Resistance during Digestion and Composting: A Review. *J. Environ. Qual.* 45(2), 537-545
- ZHANG M., HE L.-Y., LIU Y.-S., *et al.* (2019) Fate of veterinary antibiotics during animal manure composting. *Sci. Total Environ.* 650(Pt 1), 1363-1370

## Annexes

### Annexe 1

Selected examples of commonly used veterinary antibiotics in animal agriculture and their important physical/chemical properties

Group	Antibiotic (s)	p <i>K</i> <sub>a</sub> , 25 °C	p <i>K</i> <sub>b</sub> , 25 °C	Solubility <sup>a</sup> (mg l <sup>-1</sup> )	Vapour pressure <sup>a</sup> (Torr)	Henry's law constant <sup>a</sup> (Pa m <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> )	Proton acceptors	Proton donors	Log <i>K</i> <sub>ow</sub>	MW (g mol <sup>-1</sup> )
Aminoglycosides	Neomycin	12.9	9.52	na	na	8.5 × 10 <sup>-12</sup> -4.1 × 10 <sup>-8</sup>	19	19	-3.70	614.6
	Streptomycin	na	na	na	na		na	na	na	581.6
	Kanamycin	7.2	na	na	na		na	na	na	484.5
β-lactams	Penicillins G	2.62	na	22-10 100	1.69E-18	2.5 × 10 <sup>-19</sup> -1.2 × 10 <sup>-12</sup>	6	2	1.67	334.4
	Ampicillin	2.61	na	na	1.21E-19		na	na	1.35	349.4
	Ceftiofur	2.62	na		na		na	na	0.54	523.6
Macrolides	Tylosin	13	7.37	5000	na	7.8 × 10 <sup>-36</sup> -2.0 × 10 <sup>-26</sup>	18	5	3.41	917.1
	Tilmicosin	13.16	9.81	566000	na		15	4	5.09	869.1
	Erythromycin	8.8	na	na	na		na	na	na	733.9
	Oleandomycin	7.7	na	na	na		na	na	na	785.9
Sulfonamides	Sulfamethoxine	6.69	1.48	340	1.05E-11	1.32 × 10 <sup>-12</sup>	7	3	0.42	310.3
	Sulfamethazine	7.45	2.79	1500	3.64E-11	na	6	3	0.80	278.3
	Sulfanilamide	10.6	1.9	7500	na	1.52 × 10 <sup>-8</sup>	na	na	-0.62	172.2
	Sulfadimidine	7.6	2.8	1500	na	3.09 × 10 <sup>-11</sup>	na	na	0.89	278.3
	Sulfadiazine	6.4	1.6	77	na	1.6 × 10 <sup>-8</sup>	na	na	-0.09	250.3
	Sulfapyridine	8.4	2.9	270	na	1.09 × 10 <sup>-11</sup>	na	na	0.35	249.3
Tetracyclines	Chlortetracycline	4.5	9.26	600	1.57E-28	1.7 × 10 <sup>-23</sup> -4.8 × 10 <sup>-22</sup>	10	7		478.9
	Oxytetracycline	4.5	9.68	1000	6.27E-30		11	8		460.4
	Tetracycline	3.3-9.6	na	1700	na		na	na		444.4
Lincosamides	Lincomycin	12.9	8.78	900	1.85E-19	na	8	5	0.86	406.5
Fluoroquinolones	Enrofloxacin	2.74	7.11	130000	2.10E-13	5.2 × 10 <sup>-17</sup> -3.2 × 10 <sup>-8</sup>	6	1	2.53	359.4
	Danofloxacin	2.73	9.13	na	8.41E-14		6	1	1.85	357.4
	Sarafloxacin	6.0	na	100	na		na	na	na	385.4
	Oxolinic acid	6.9	na	4	na		na	na	na	261.2

p*K*<sub>a</sub> = acidity constant; p*K*<sub>b</sub> = basicity constant; Log *K*<sub>ow</sub> = octanol-water partition coefficient; MW = molecular weight.

Source: CAS (2004), Thiele-Bruhn (2003), and Hirsch et al. (1999).

<sup>a</sup> When individual values are not available, a range is given for the compound group.

### Annexe 2

Detection of antibiotic compounds in recent studies of pig manure samples				
Country	Antibiotic compound	Sample size	Detection frequency [%]	Max. concentration [mg kg <sup>-1</sup> ]
China	Enrofloxacin	61	49	33
	Sulfamonomethoxine	61	48	4
	Oxytetracycline	61	41	59
Germany	Tetracyclines	305	54	53
	Sulfonamides	305	51	38
Austria	Chlortetracycline	30	57	46
	Sulfadimidine	30	60	20

### Annexe 3

Some of the recent findings.

Plants	Veterinary antibiotics used	Remarks	Reference
<i>Cucumis sativus</i> L., <i>Lactuca sativa</i> L., <i>Phaseolus vulgaris</i> L., <i>Raphanus sativus</i> L.	Enrofloxacin	Length of primary root, hypocotyl, cotyledons and the number/length of leaves modified.	Migliore et al. (2003)
<i>Brassica oleracea</i> var. capitata, <i>Allium fistulosum</i>	Chlortetracycline, tylosin	0.002–0.017 mg kg <sup>-1</sup> (FW) chlortetracycline detected	Kumar et al. (2005)
<i>Medicago sativa</i>	Oxytetracycline	Stem and root growth inhibited.	Kong et al. (2007)
<i>Zea mays</i> , <i>Lactuca sativa</i> L., <i>Solanum tuberosum</i>	Sulfamethazine	0.1–1.2 mg kg <sup>-1</sup> (DW) sulfamethazine in all three plants.	Dolliver et al. (2007)
<i>Oryza sativa</i> , <i>Cucumis sativus</i> , <i>Avena sativa</i>	Chlortetracycline, tetracycline, tylosin, sulfamethazine, trimethoprim	Seed germination inhibited.	Liu et al. (2009b)
<i>Brassica rapa</i> sub <i>pekinensis</i> , <i>Solanum lycopersicum</i>	Sulfadiazine, sulfamonomethoxine, enrofloxacin	Root elongation and shoot elongation affected.	Jin et al. (2009)
<i>Lolium</i> (ryegrass)	Tetracycline	Plant biomass, especially the roots reduced; plant P assimilation decreased	Wei et al. (2009)
63 species of <i>Triticum</i>	Oxytetracycline	Biomass and chlorophyll concentration decreased	Xie et al. (2009)
<i>Capsicum annum</i> , <i>Solanum tuerosum</i> , <i>Ipomoea batatas</i> , <i>Ipomoea aquatica</i> , Chinese flowering cabbage, <i>Lactuca sativa</i> L., <i>Daucus carota</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Benincasa hispida</i>	Oxytetracycline, tetracycline	Oxytetracycline and tetracycline concentrations in the range of 0.041–0.174 and 0–0.048 mg kg <sup>-1</sup> (DW) detected respectively.	Yao et al. (2010)
<i>Lythrum salicaria</i>	Sulfadimethoxine	Phytotoxic effect varied from organ to organ. Internodes and leaf length showed an increased growth at lower drug concentrations	Migliore et al. (2010a)
<i>Zea mays</i>	Oxytetracycline, chlortetracycline	Hormetic growth in the hypogeal system. Antibiotic absorption varies in field and pot cultures.	Migliore et al., 2010b
<i>Arabidopsis thaliana</i> mutant	Sulfamethazine	Decreased plant folate pool size which causes methyl deficiency and reduction in DNA methylation and the repressive histone mark.	Zhang et al., 2012
11 vegetables	Chlortetracycline, monensin, sulfamethazine, tylosin and virginiamycin	<10 µg kg <sup>-1</sup> (FW) concentration of all five antibiotics detected from the test crops.	Kang et al. (2013)
<i>Salix fragilis</i>	Sulfadimethoxine	Showed no stress symptoms but better growth at lower concentrations.	Michelini et al. (2014)
	Sulfonamide antibiotics	Tolerance to antibiotic increased with the exposure duration, probably due to the onset of acclimation mechanisms.	Michelini et al. (2014)



## Annexe 4

Compound (s)	Matrices	Temperature (°C)	% Degraded	Time (days)	References
Tetracycline	Pig manure (ventilated, non-ventilated)		50	4.5–9	Kühne et al. (2000)
	Water (ventilated, non-ventilated)		50	15–30	Kühne et al. (2000)
Chlortetracycline	Pig manure	8	50–70	48	Winckler and Grafe (2001)
	Sandy loam soil + cattle faeces	4	0	30	Gavalchin and Katz (1994)
		20	12	30	
Oxytetracycline		30	56	30	
	Sediment slurry (aerobic)	15	50	42–46 (HL)	Ingerslev et al. (2001)
	Soil, slurry	NA	50	18–79 (HL)	Kay et al. (2004)
	Soil + cattle manure	NA	0	180	Van Gool (1993)
Tylosin	Bedding + pig manure	NA	50	30 (HL)	De Liguoro et al. (2003)
	Sandy loam soil + manure	4	60	30	Gavalchin and Katz (1994)
		20	100	30	
		30	100	30	
	Pig manure (aerobic)	20	50	>2 (HL)	Loke et al. (2000)
	Sand + slurry, sandy loam + slurry	NA	50	3.3–8.1 (HL)	Ingerslev and Halling-Sorensen (2001)
	water, water + sediment (aerobic)	15	50	9.5–40 (HL)	Ingerslev et al. (2001)
	Liquid manure	23	50	2.4 (HL)	Oliveira et al. (2002)
	Bedding + pig manure	NA	50	3.6 (HL)	De Liguoro et al. (2003)
Sulfonamides*	Activated sludge	6, 20	50	0.4–4.1 <sup>a</sup> (HL)	Ingerslev and Halling-Sorensen (2000)
				0.3–0.7 <sup>b</sup> (HL)	
Erythromycin	Soil, slurry	NA	50	3.5 and 127	Kay et al. (2004)
	Sandy loam soil + cattle faeces	4	0	30	Gavalchin and Katz (1994)
		20	75	30	
		30	100	30	
Ceftiofur	Soil	20	50	11 (HL)	Schlüsener and Bester (2004)
	Soil (clay loam, sand, silty clay loam)	22	50	22–49 (HL)	Gilbertson et al. (1990)
<sup>14</sup> C-Sarafloxacin	Soil (sandy loam, loam, silty loam)	22	0.5–0.6	80	Marengo et al. (1997)
Oleandomycin	Soil	20	50	23 (HL)	Schlüsener and Bester (2004)
Salinomycin				5 (HL)	
Tiamulin				26 (HL)	
Bacitracin	Sandy loam soil + cattle faeces	4	77	30	Gavalchin and Katz (1994)
		20	67	30	
		30	77	30	
Monensin	Manure (aerobic)	NA	60–70	70	Donoho (1984)
Olaquinox	Sand + slurry, sandy loam + slurry	NA	50	5.8–8.8 (HL)	Ingerslev and Halling-Sorensen (2001)
	Sediment slurry (aerobic)	15	50	4–8 (HL)	Ingerslev et al. (2001)
Metronidazole	Sediment slurry (anaerobic)	15	50	22 (HL)	Ingerslev et al. (2001)
	Sand + slurry, sandy loam + slurry	NA	50	13–27 (HL)	Ingerslev and Halling-Sorensen (2001)
	Sediment slurry (aerobic)	15	50	14–104 (HL)	Ingerslev et al. (2001)
Bambermycin	Sediment slurry (anaerobic)	15	50	3–75 (HL)	Ingerslev et al. (2001)
	Sandy loam soil + cattle faeces	4	0	30	Gavalchin and Katz (1994)
		20	100	30	
		30	100	30	
Virginiamycin	Silty sand	25	50	87–173 (HL)	Weerasinghe and Towner (1997)

HL = half-life; a = first spike, b = second spike; NA = not available.

\* Sulfacetamide, sulfabenzamide, sulfamethoxypyridazine, carbutamide, sulfamerazine, sulfameter, sulfadoxine, sulfanilamide, sulfadimidine, sulfadiazine, sulfadimethoxine, sulfapyridine, sulfachloropyridazine.

# **IMPACT DU RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES EN ÉLEVAGE SUR L'ANTIBIORÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT ET PISTES POUR EN ASSURER LA MAÎTRISE**

---

**AUTEUR : Kévin BAYONNE**

## **RÉSUMÉ :**

L'utilisation des antibiotiques est de plus en plus contrôlée en France et dans le monde. Ces contrôles se font au nom du « One Health » (Une seule santé) qui regroupe l'Homme, les animaux et l'environnement afin de limiter son impact négatif et de maintenir son efficacité pour la santé de tous. Les impacts environnementaux des antibiotiques dépendent énormément de leurs familles, car leur absorption, distribution et excrétion ne sont pas les mêmes. De plus, certains peuvent être actifs dans le milieu extérieur et cela pose un problème. Le principal impact est l'antibiorésistance, qui s'acquiert au sein des populations animales. Les critères de sélection dépendent des voies d'administrations, des modalités de traitements, des concentrations utilisées sur l'animal. Ces dernières vont par la suite être les causes d'excrétions plus ou moins importantes dans l'environnement extérieur, où là encore une sélection va être mise en place (Fumier, champs lors d'épandage, plantes...). Si celles-ci ne sont pas maîtrisées, alors on risque une impasse thérapeutique d'abord en médecine vétérinaire, avant qu'elle ne s'étende à la médecine humaine. En effet plusieurs moyens de propagations sont possibles comme l'épandage, puis le lessivage par les eaux de pluie. Ces eaux peuvent emporter les résidus antibiotiques jusqu'à des centaines de kilomètres, pour atterrir dans des stations d'épuration, puis dans la consommation humaine. Afin d'éviter cette propagation des résistances, plusieurs plans de maîtrise existent. En France, des baisses de l'utilisation des antibiotiques ont été observées grâce aux différents plans eco-antibio, à la vaccination (encore trop peu utilisée), mais aussi par les bonnes pratiques chez les vétérinaires et les éleveurs. Ensuite, il est nécessaire de limiter l'excrétion, mais aussi la diffusion en améliorant les connaissances sur les familles antibiotiques, en développant le compostage et en outillant mieux les stations d'épuration. Toutes ces maîtrises mises en place ou à mettre en place sont les clefs afin de diminuer l'antibiorésistance et les risques associés.

## **MOTS CLÉS :**

ANTIBIORÉSISTANCE / ENVIRONNEMENT / ÉLEVAGE / DISSÉMINATION / MAÎTRISE

## **JURY :**

Président : Dr Matthias KOHLHAUER

Directeur de thèse : Pr Yves MILLEMANN

Examinatrice : Dr Anne-Claire LAGRÉE



# **IMPACT OF THE USE OF ANTIBIOTICS IN ANIMAL HUSBANDRY ON ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE ENVIRONMENT AND WAYS TO CONTROL IT**

---

**AUTHOR: Kévin BAYONNE**

## **SUMMARY:**

The use of antibiotics is more and more controlled in France and in the world. These controls are done in the name of "One Health" which includes humans, animals and the environment in order to limit its negative impact and maintain its effectiveness for the health of all. The environmental impacts of antibiotics depend greatly on their families, as their absorption, distribution and excretion are not the same. In addition, some of them can be active in the external environment and this is a problem. The main impact is antibiotic resistance, which is acquired in animal populations. The selection criteria depend on the routes of administration, the treatment methods and the concentrations used on the animal. The latter will then be the cause of more or less important excretions in the external environment, where again a selection will be set up (Manure, fields during spreading, plants...). If these are not controlled, then we risk a therapeutic impasse first in veterinary medicine, before it extends to human medicine. Indeed, several means of propagation are possible, such as spraying, then leaching by rainwater. These waters can carry antibiotic residues up to hundreds of kilometers, to land in sewage treatment plants, then in human consumption. In order to avoid this propagation of resistance, several control plans exist. In France, decreases in the use of antibiotics have been observed thanks to the different eco-antibio plans, to vaccination (still too little used), but also by good practices among veterinarians and breeders. Then, it is necessary to limit excretion, but also diffusion by improving knowledge on antibiotic families, by developing composting and by better equipping wastewater treatment plants. All of these controls that are in place or to be put in place are the keys to reducing antibiotic resistance and the associated risks.

## **KEYWORDS:**

ANTIBIOTIC RESISTANCE / ENVIRONMENT / BREEDING / DISSEMINATION / CONTROL

## **JURY:**

Chairperson: Dr Matthias KOHLHAUER

Thesis Director: Pr Yves MILLEMANN

Reviewer: Dr Anne-Claire LAGRÉE