



HAL
open science

Étude observationnelle de l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques vétérinaires

Florian Henry

► **To cite this version:**

Florian Henry. Étude observationnelle de l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques vétérinaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04888766

HAL Id: dumas-04888766

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04888766v1>

Submitted on 15 Jan 2025

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.

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 123

**ETUDE OBSERVATIONNELLE DE L'EXPOSITION DE
LA FAUNE SAUVAGE AUX ANTIBIOTIQUES
VÉTÉRINAIRES**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 6 décembre 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

HENRY Florian

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 123

**ETUDE OBSERVATIONNELLE DE L'EXPOSITION DE
LA FAUNE SAUVAGE AUX ANTIBIOTIQUES
VÉTÉRINAIRES**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 6 décembre 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

HENRY Florian

Liste des enseignants (29/08/2024)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maitre de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maitre de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIQUETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur

Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maitre de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGEANTET	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

Un grand merci au Docteur Philippe Vanhems d'avoir accepté de présider ce jury, je vous en suis reconnaissant.

Je tiens à remercier chaleureusement la Professeure Caroline Prouillac pour avoir accepté de m'accompagner lors de ma thèse, et pour l'avoir fait avec autant de sollicitude et de bienveillance.

Je remercie également le Professeur Philippe Berny d'être mon second assesseur, au plaisir de boire un café avec vous à la cafétéria.

Table des matières

Liste des figures	13
Liste des tableaux.....	15
Liste des abréviations	17
I. Introduction	19
II. Exposition de l'environnement aux antibiotiques.....	21
A. Introduction.....	21
1. L'introduction des antibiotiques dans l'environnement.....	24
2. Le traitement des antibiotiques	25
a) Dans le fumier/lisier	26
b) Dans les stations d'épuration.....	27
B. Les concentrations dans les milieux récepteurs en France	28
a) Les eaux	29
b) Les sols	30
C. Devenir des antibiotiques dans l'environnement.....	31
1. Partition	32
a) Un processus déterminant de l'avenir des antibiotiques dans le milieu naturel.....	32
b) Adsorption/désorption	32
(1) Les types d'interaction	32
(2) Propriétés physico-chimiques des antibiotiques affectant la partition	33
(a) Capacité d'ionisation.....	33
(b) Solubilité des molécules.....	33
(c) Capacité d'adsorption sur une matrice solide	33
c) Facteurs de variations	36
(1) Caractéristiques hydrogéochimiques.....	36
(a) La texture du sol	36
(b) Le pH et les interactions ioniques.....	37
(c) La matière organique	38
(d) Les réactions de complexation.....	39
2. Atténuation naturelle/dégradation	39
a) Transformations abiotiques	40
(1) Photodégradation	40
(2) Hydrolyse	41

b)	Dégradation microbienne	41
(1)	En conditions aérobies	43
(2)	En conditions anaérobies	44
3.	Transport.....	44
4.	Impact sur la vie microbienne et ses fonctions	45
a)	La structure de la biomasse microbienne	45
b)	Les cycles du carbone et de l'azote	47
III.	Antibiotiques et sélections de résistances dans l'environnement	51
A.	Constitution d'un réservoir de résistance	51
1.	Prévalence des résistances en France	51
a)	Chez l'Homme	51
b)	Dans les populations animales	53
(1)	<i>E. coli</i>	54
(2)	<i>Pasteurella spp.</i>	54
(3)	<i>Staphylococcus spp.</i>	55
2.	Évaluation du risque de création et de transmission de résistances	55
a)	Identification du danger.....	56
b)	Analyse d'exposition	58
(1)	Aux antibiotiques	58
(2)	Aux bactéries et aux gènes de résistance	62
c)	Analyse dose-réponse.....	63
d)	Caractérisation du risque	66
B.	Participation de la faune sauvage.....	67
1.	Exposition et rôle de la faune sauvage	68
a)	Voies d'exposition	68
(1)	Appréciation générale	68
(2)	Interface faune domestique/faune sauvage	69
2.	En fonction des différences comportementales	71
IV.	Mise en place d'une étude expérimentale.....	75
A.	Matériel et méthode	76
1.	Choix du milieu d'étude	76
2.	Choix des échantillons.....	77
a)	Critères d'inclusion	77
(1)	Caractéristiques des espèces.....	78
(2)	Rôle de réservoir de résistances	80

b)	Estimation des effectifs	82
c)	Choix des organes cibles	85
3.	Choix des antibiotiques	86
a)	Définition des paramètres de sélection	86
b)	Caractéristiques étudiées	86
B.	Élaboration de la stratégie d'échantillonnage.....	92
1.	Les paramètres à maîtriser pour maximiser la détection des antibiotiques	92
a)	Les paramètres temporels	92
(1)	La période autorisée de chasse	92
(1)	Synthèse sur les pics démographiques des espèces étudiées	93
(2)	Les calendriers d'épandage	93
b)	Les paramètres spatiaux	94
2.	Croisement des données	95
C.	Discussion.....	97
V.	Conclusion	99
VI.	Bibliographie.....	101

Liste des figures

Figure 1: Évolution des ventes d'antibiotiques, au cours du temps, par forme galénique.....	21
Figure 2: Evolution des ventes d'antibiotiques, par famille, entre 2011 et 2022.....	22
Figure 3: Schéma de circulation des antibiotiques, de l'Homme à l'environnement..	23
Figure 4: Schéma représentant le devenir des antibiotiques dans l'environnement..	29
Figure 5: Représentation de la persistance des antibiotiques dans l'environnement, en fonction de leur mobilité.....	33

Liste des tableaux

Tableau I: Volumes globaux des ventes d'antibiotiques vétérinaire, classé par famille et présentation médicamenteuse.....	20
Tableau II: la répartition des antibiotiques dans les eaux en France.....	28
Tableau III: caractérisation des différents antibiotiques du protocole expérimental...83	
Tableau IV : Croisement des données spatio-temporelles des espèces-cibles, dans la construction d'une stratégie d'échantillonnage.....	90

Liste des abréviations

ALEA: Animal Level of Exposure to Antimicrobials

PNEC: Predicted No Effect Concentration

OMS: Organisme Mondial de la Santé

OMSA: Organisme Mondial de la Santé Animale

Anses: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail

ESVAC: European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

C3G/C4G: Céphalosporines de 3ème et 4ème génération

BLSE: β -lactamases à spectre élargi

MRSA/SARM: S. aureus Résistant à la Méthicilline

I. Introduction

Les antibiotiques et les conséquences de leurs usages sont, depuis quelques années, au cœur de préoccupations mondiales en termes de santé publique. Ces molécules ont permis d'endiguer un grand nombre d'infections bactériennes, cependant leur usage intensif est aujourd'hui remis en question par la plupart des pays, ainsi que par l'OMS (Organisme Mondial de la Santé). L'antibiorésistance fait partie des plus grandes menaces pour la santé publique mondiale. En 2019, près de 700 000 personnes décédaient chaque année à cause d'une infection à une bactérie résistante. D'ici 2030, environ 24 millions de personnes pourraient être en situation de pauvreté extrême de ce fait (OMS, 2019). Les prévisions du Groupe Spécial de coordination Inter-institutions des Nations Unies sur la résistance aux antimicrobiens annoncent, chaque année, d'ici à 2050, 10 millions de morts à cause de l'antibiorésistance, ainsi qu'un coût économique similaire à la crise financière mondiale qui eut lieu en 2008-2009 (OMS, 2019).

Face à ces constats et prévisions, l'OMS exhorte les pays membres à adopter une approche One Health, afin de limiter la progression de l'antibiorésistance (OMS, 2019). Cette stratégie consiste en une collaboration internationale, interprofessionnelle, coordonnée, appuyée sur de grands axes : la mise en place de plans nationaux de financements de recherche et développement de nouvelles molécules, une réglementation plus rigoureuse de l'emploi des antibiotiques, une sensibilisation des professionnels et du public aux bonnes pratiques d'usage des antibiotiques, et l'élimination progressive des antibiotiques essentiels visant à augmenter la production dans le secteur agricole.

Une fois admis que santé humaine, animale et environnementale sont liées et interdépendantes, il est intéressant d'étudier comment elles le sont. En effet, la découverte régulière de nouvelles molécules utilisées pour différents objectifs (production agricole, santé humaine et animale) s'est accompagnée de l'apparition quasi concomitante de résistance des bactéries responsables d'infection mais aussi de bactéries des flores commensales. Toutefois, ces résistances se sont développées

au cours de ces décennies d'usage, accompagnées d'enjeux de santé publique majeurs. Les antibiotiques à usage humain et vétérinaire sont introduits dans l'environnement par différentes voies dont les principales sont l'épandage, les déjections et les effluents. Cela a eu pour conséquence d'entraîner une hausse de la prévalence des bactéries résistantes dans l'environnement et la flore commensale la faune sauvage, qui ont à la fois le rôle de victime des activités anthropiques, et de réservoirs d'antibiorésistance. Cette dernière est étudiée dans de nombreuses études sur la faune sauvage, en déterminant la prévalence des bactéries résistantes, ainsi que leurs gènes de résistance. Ceci permet d'affirmer ou d'infirmer une exposition à des antibiotiques, mais ceci de manière uniquement qualitative, sans prise en compte du cadre temporel de l'exposition.

Dans cette thèse, nous adressons la question de l'exposition de la faune sauvage terrestre aux résidus d'antibiotiques, résidus qui pourraient être à l'origine de l'émergence de bactéries résistantes. A ce jour aucune étude ne rapporte ce type d'information et des résultats préliminaires obtenus chez des hérissons sont en faveur de notre hypothèse. Après avoir réalisé un état de la littérature sur le sujet (exposition de l'environnement aux antibiotiques, données chez la faune sauvage ...), ce travail présente la mise en place d'un protocole d'échantillonnage, pouvant servir pour de futures expériences.

II. Exposition de l'environnement aux antibiotiques

A. Introduction

Face aux enjeux mondiaux de réduction des antibiotiques, le gouvernement français a mis en place, en 2011, un plan Eco Antibio, visant à réduire l'exposition aux antibiotiques des animaux d'élevage de 25% d'ici 2016, en prenant 2011 comme année de référence. Face au succès de ce programme, un plan Eco Antibio 2 a été créé, poursuivant la démarche, ciblant certaines molécules d'intérêt critique, et visant à consolider les acquis. Ainsi, la diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques a connu une diminution de 24% en 2022 par rapport à 2016 (Anses, 2023), et l'exposition à la colistine en filière bovine, porcine et avicole a drastiquement diminué, de 67% en 2020, par rapport à la moyenne d'exposition sur les années 2014-2015 (Anses, 2023).

La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt 2014 renforce, en octobre 2014, ces deux plans d'action phares, en signant la fin des remises et rabais sur les antibiotiques à partir de janvier 2015 et en mettant en place une réglementation forte sur la prescription des antibiotiques en médecine vétérinaire.

L'Anses suit l'évolution des ventes d'antibiotiques en France depuis 1999, ces données sont transmises à l'OMSA (Organisme Mondial de la Santé Animale) pour permettre un suivi mondial sur l'utilisation des antibiotiques chez les animaux. La France participe au projet ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), mis au point par l'Agence Européenne du Médicament en 2009. Ce projet vise à compiler les données de ventes d'antibiotiques à l'échelle européenne, afin de les suivre à l'échelle continentale. Le dernier rapport de l'ESVAC concerne les ventes d'antibiotiques en Europe entre 2010 et 2022. La vente des pénicillines et des tétracyclines concerne plus de 55% des ventes totales d'antibiotiques. Bien qu'étant les plus représentées, ce sont les familles de molécules ayant subi la plus forte diminution entre 2010 et 2022, avec une baisse d'environ 75% pour les tétracyclines, et un peu moins de 50% pour les pénicillines. En France entre 2010 et 2022, la vente globale d'antibiotiques vétérinaires a été divisée par 4 (ESVAC, 2022). En 2022, la

France reste le cinquième plus gros vendeur d'antibiotiques vétérinaires, à destination des animaux d'élevage, d'Europe (ESVAC, 2022).

En 2022, l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail) a calculé un tonnage des antibiotiques vendus de 276 tonnes, dont près de 90% des ventes sont représentées par les seules familles des pénicillines, des tétracyclines, des sulfamides, des macrolides et des aminoglycosides (Anses, 2023). Le tableau I illustre cette étude de l'Anses.

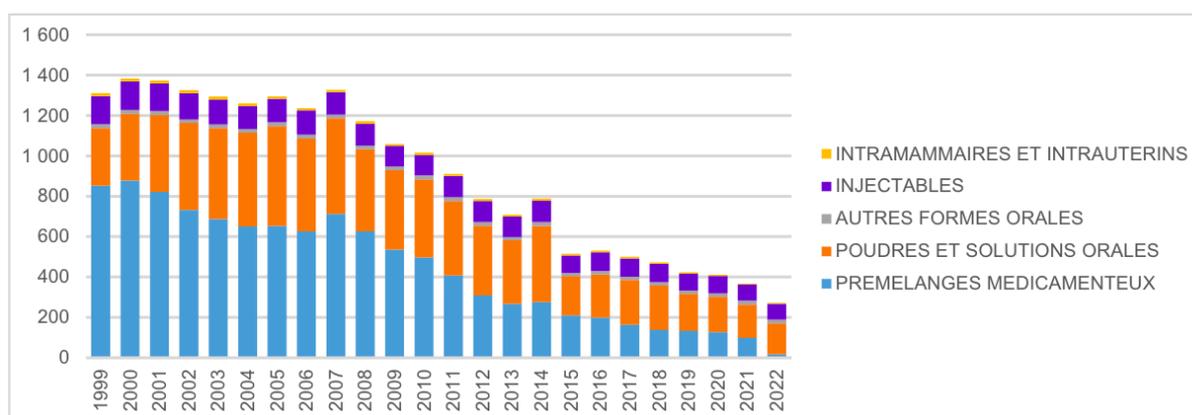
Tableau I: Volumes globaux des ventes d'antibiotiques vétérinaire, classé par famille et présentation médicamenteuse (Anses 2023)

	PREMELANGES MEDICAMENTEUX	FORMES ORALES HORS PREMELANGES	INJECTABLES	INTRAMAMMAIRES ET INTRAUTERINS	MEDICAMENTS TOPIQUES	TOTAL	PART DE LA FAMILLE (%)
AMINOGLYCOSIDES	0,58	12,62	25,07	1,27	0,20	39,73	14,40%
AUTRES ANTIBIOTIQUES		1,60		0,04	0,02	1,66	0,60%
CEPHALOSPORINES 1&2G		3,65	0,04	1,14		4,83	1,75%
CEPHALOSPORINES 3&4G			0,10	0,00		0,10	0,04%
FLUOROQUINOLONES		0,43	0,27		0,00	0,70	0,25%
LINCOSAMIDES		2,43	0,62	0,01		3,06	1,11%
MACROLIDES	0,44	14,43	5,72			20,59	7,46%
PENICILLINES	0,35	29,10	25,82	1,93		57,20	20,73%
PHENICOLES		0,22	5,18		0,12	5,51	2,00%
PLEUROMUTILINES	0,28	1,85	0,01			2,14	0,78%
POLYPEPTIDES	0,10	7,72	0,37	0,11	0,00	8,31	3,01%
QUINOLONES		1,41				1,41	0,51%
SULFAMIDES	5,58	33,03	5,72		0,41	44,74	16,21%
TETRACYCLINES	9,04	57,35	8,08	1,23	2,43	78,13	28,32%
TRIMETHOPRIME	0,81	5,87	1,11			7,79	2,82%
TOTAL	17,18	171,70	78,11	5,72	3,19	275,89	100,00%
PART DE LA FORME (%)	6,23%	62,23%	28,31%	2,07%	1,16%	100,00%	

Depuis que L'Anses a commencé à collecter les données de vente des antibiotiques en 1999, celles-ci ont connu une baisse de tonnage de 79%, soit de 1038 tonnes sur une année (Anses, 2023). Les plans Eco Antibio ont engendré une diminution du tonnage d'antibiotiques de 70% depuis 2011, et s'inscrivent donc efficacement dans une volonté de maîtrise de l'antibiorésistance. La grande majorité

de la baisse des ventes est due à une chute de 95,8% pour les prémélanges médicamenteux, et de 58,5% concernant les poudres et les solutions orales (Anses, 2023).

Figure 1: Évolution des ventes d'antibiotiques, au cours du temps, par forme galénique (Anses 2023)



Il est à noter que l'année 2022 a enregistré une diminution du tonnage d'antibiotiques bien plus importante, de l'ordre de 26% par rapport à 2021, que les cinq années précédentes, notamment grâce au règlement 2019/4. L'année 2022 enregistre, de plus, des baisses notables du tonnage de sulfamides et de tétracyclines, respectivement de 39,4% et de 33% (Anses, 2023).

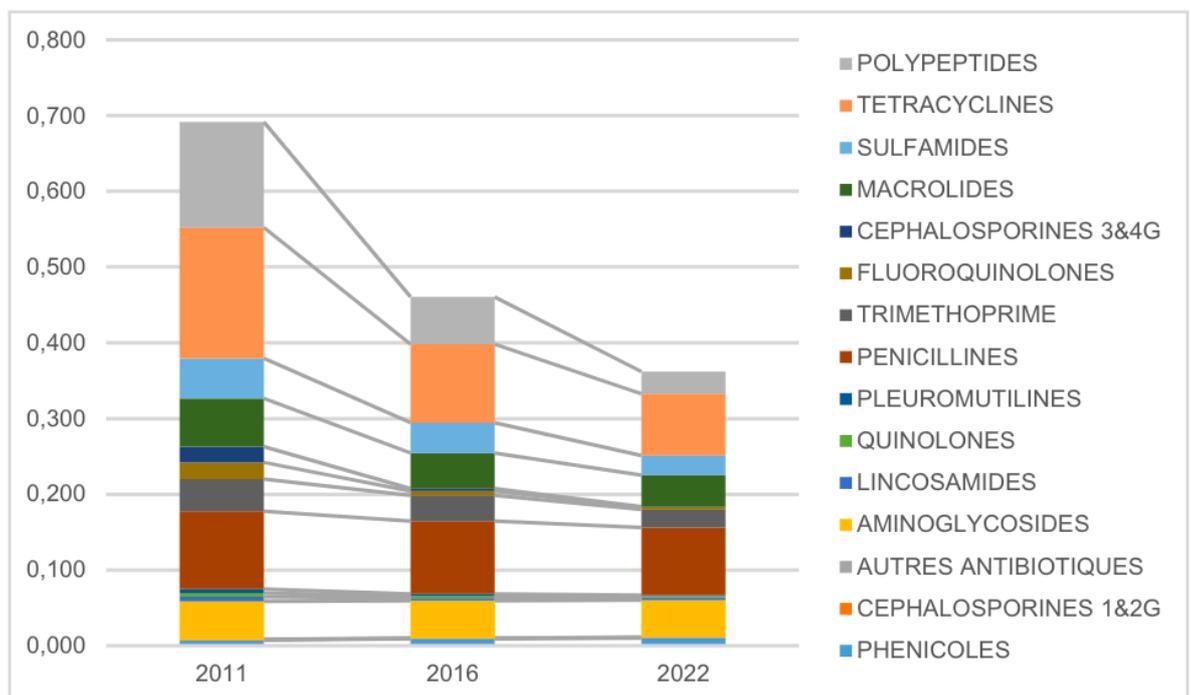
Le tonnage d'antibiotiques est un indicateur intéressant, mais insuffisant. En effet, il ne considère pas la biomasse animale, évolutive, et l'activité thérapeutique des antibiotiques. Ainsi il représente mal leur usage thérapeutique. Les antibiotiques récents présentent une activité plus élevée que les plus anciens, donc requièrent l'administration d'une dose plus faible pour le même effet. Ainsi, une diminution des ventes des molécules anciennes pourrait traduire une utilisation accrue des molécules plus récentes, pouvant être de plus grande importance en médecine humaine et animale. L'indicateur ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) a été établi afin de combler les lacunes de l'évolution du tonnage seul. Pour le calculer, il est nécessaire d'estimer le poids vif traité à l'aide de la posologie et la durée de traitement pour chaque médicament, et de le rapporter à la biomasse animale potentiellement consommatrice d'antibiotiques sur l'année.

Il est à noter que les deux formes pharmaceutiques grandement majoritaires concernent les voies injectables, ainsi que les poudres et solutions orales. Les

prémélanges médicamenteux sont la forme ayant le plus régressé depuis 1999, avec un taux de diminution de 96,8%. La diminution de l'usage de cette seule forme représente 82% de l'ensemble de la réduction de l'exposition animale en 2022. L'exposition aux poudres et solutions orales a décliné de près de 58% entre 2011 et 2022. L'exposition parentérale est celle qui affiche la régression la moins spectaculaire, avec 12,3% depuis 2011, et reste assez stable depuis.

Concernant les familles d'antibiotiques, on peut remarquer, sur le graphique suivant, l'impact qu'ont eu les plans Eco Antibio successifs. Depuis 2011, la baisse des indicateurs ALEA est principalement due à la diminution de l'exposition aux polypeptides, tétracyclines, sulfamides, macrolides, C3G et C4G, ainsi qu'aux Fluoroquinolones.

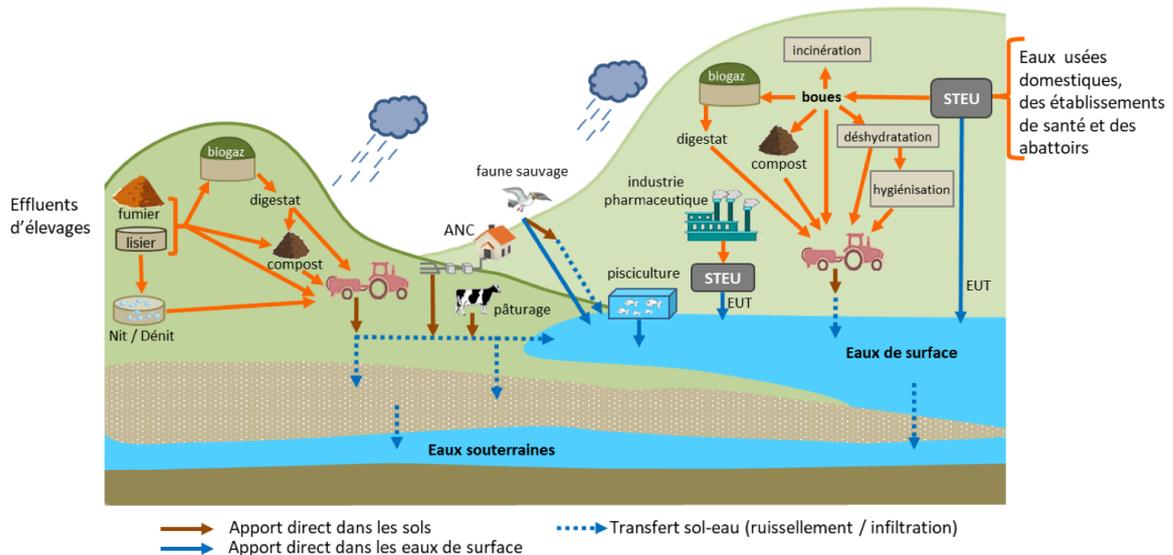
Figure 2: Evolution des ventes d'antibiotiques, par famille, entre 2011 et 2022
(Anses 2023)



1. L'introduction des antibiotiques dans l'environnement

Avant de s'intéresser aux méthodes de traitement des antibiotiques, il est important de comprendre d'où provient la contamination. Les antibiotiques les plus présents dans l'environnement ont deux origines principales : les effluents d'élevage d'animaux traités, ainsi que les eaux issues des stations de traitement des eaux usées : eaux usées domestiques, des établissements de santé et des abattoirs.

Figure 3: Schéma de circulation des antibiotiques, de l'Homme à l'environnement (Anses 2023)



Ce schéma de l'Anses (2023) permet de visualiser la manière dont les antibiotiques atteignent les différents compartiments environnementaux. Les antibiotiques peuvent se retrouver dans l'environnement, d'une part, par rejet direct, dans le cas des effluents de station d'épuration et d'usines pharmaceutiques. D'autre part, ils peuvent atteindre l'environnement par voie indirecte après épandage de lisier, fumier, boue d'épuration, traité ou non. L'humidité et la pluie leur permet dans un deuxième temps de pénétrer dans le sol ou de ruisseler vers les eaux.

2. Le traitement des antibiotiques

Le fumier et le lisier peuvent servir à la production de compost, ou à l'épandage direct sur les pâtures et cultures. Ainsi, entre un effluent épandu directement, ou un autre ayant subi un traitement, il est essentiel d'étudier quelle méthode de traitement

préalable est la plus efficace pour dégrader les antibiotiques présents, et limiter leur introduction dans les sols, et les eaux, souterraines et de surface.

Une démarche identique doit être appliquée quant aux traitements des boues d'épuration, afin de réduire au maximum les concentrations d'antibiotiques avant épandage sur les terres agricoles.

a) Dans le fumier/lisier

Les données en France manquent quant à la fréquence relative de l'emploi des différentes pratiques d'épandages de matière organique. Il est ainsi difficile de discuter de la prédominance d'une des trois options de traitement, à l'échelle du territoire national.

Le compostage (conditions aérobies) et la digestion anaérobie des effluents d'élevage sont des procédés très étudiés. Il semblerait que la méthode la plus efficace pour réduire la concentration des antibiotiques entrants dans l'environnement soit le compostage (Youngquist and al., 2016). La plus grande efficacité de cette dernière repose essentiellement sur des facteurs abiotiques telles qu'une température élevée, une hydrolyse importante, les conditions de pH, les cinétiques d'adsorption, et enfin la durée de compostage.

A l'issue des résultats présentés par Youngquist and al. (2016), les concentrations d'antibiotiques extraites des échantillons sont significativement diminuées à l'issue du compostage par rapport à la fin de la digestion anaérobie. Les concentrations initiales d'antibiotiques (sulfamides, tétracyclines, macrolides et florfenicol) inoculées dans le compost sont de l'ordre du mg/kg de compost. Elles présentent des diminutions variables selon le système de compostage et la matrice, pour la plupart significatives après compostage thermophile. Ces diminutions observées sont supérieures aux résultats présentés à propos de la digestion anaérobie. Par exemple, la réduction de la concentration des antibiotiques étudiés dépend en grande partie de la température atteinte pendant le compostage, ainsi que du temps de compostage. Ainsi, dans du fumier de bovins à l'engraissement, la concentration de sulfaméthazine est presque inchangée après 35 jours, mais diminue de 88 à 93 % après les jours 63, et 126, respectivement (Youngquist and al., 2016).

Mitchell and al. (2015) ont étudié les cinétiques de disparition de certains antibiotiques, et ont trouvé des diminutions de sulfaméthazine, de sulfadiméthoxine, de florfenicol, et de tylosine, de 95 à 99% après 21 jours de compostage.

Rappelons que d'après les données de l'Anses présentées plus haut, les trois premières familles mentionnées ci-dessus représentent à elles-seules près de 52% des ventes d'antibiotiques en France. Ainsi, une gestion des résidus d'antibiotiques par compostage thermophile peut offrir une réelle opportunité de réduction d'entrée de ces molécules dans l'environnement. En effet, les sulfamides, les tétracyclines, les macrolides et le florfenicol font partie des molécules les plus utilisées en médecine de bétail. Ainsi, profiter de la période d'hivernage des animaux de rente pour faire subir un compostage thermophile au fumier collecté peut avoir un intérêt dans la diminution de l'impact des antibiotiques sur l'environnement (Youngquist et al, 2016).

b) Dans les stations d'épuration

D'après l'Anses, il n'est pas possible d'avoir une vue d'ensemble à propos de la contamination aux antibiotiques des eaux traitées en France, par manque de données. Cependant, parmi les molécules les plus souvent identifiées, on retrouve des macrolides (clarithromycine, azithromycine, spiramycine), des sulfamides (sulfapyridine, sulfaméthoxazole), et des fluoroquinolones (norfloxacine, ofloxacine), dans des concentrations moyennes de l'ordre de la centaine de ng/L. Cependant, certaines molécules comme la sulfaméthoxazole ont ponctuellement été quantifiées en ug/L.

En France, le processus le plus utilisé pour éliminer les antibiotiques des boues de station d'épuration est leur traitement biologique, consistant, après une compartimentation des eaux, en une transformation microbienne des polluants. Malgré des avancées notables, ces systèmes sont moyennement efficaces, avec des taux d'élimination de 48 à 77 % des antibiotiques (Anses, 2020), principalement par adsorption et biodégradation. Ces mécanismes sont relativement efficaces selon le type d'antibiotique à traiter. Ainsi, l'adsorption permet surtout d'éliminer les macrolides, les fluoroquinolones, et les tétracyclines, alors que la biodégradation est surtout efficace sur les sulfamides. Une étude de Wang and al. (2017) a démontré que l'adsorption, dans les boues activées de station d'épuration, était responsable de 78

à 91% de la réduction des fluoroquinolones, sur 50 heures, faisant de ce mode d'action le principal pour diminuer les concentrations de fluoroquinolones dans les eaux traitées, contre 9 à 22% pour la biodégradation. Ces résultats impliquent que les boues de stations d'épuration, dans le cas de la gestion des antibiotiques d'importance critique, doivent subir un traitement supplémentaire, comme du compostage, avant d'être épandues, sans quoi, leur désorption étant possible, elles peuvent se retrouver dans les matrices environnementales. Compte tenu du fait que ce sont des molécules à biodégradation lente et à longue demi-vie, il se peut qu'un traitement biologique (digestion anaérobie, compostage) soit insuffisant, et qu'une ozonation ou un traitement chimique soit nécessaire pour permettre l'épandage (Lindberg et al., 2006). Dans tous les cas, un temps de séjour plus long dans les bassins équivaut à un meilleur traitement des antibiotiques.

Il est à noter que ces méthodes de traitement, si les boues sont ensuite directement épandues sur les terres agricoles sans être passées dans un méthaniseur ou un composteur, apparaissent comme insuffisantes pour limiter le déversement des antibiotiques dans l'environnement. Il existe d'autres procédés tertiaires de dégradation des antibiotiques, actuellement en développement, et qui fournissent des résultats très variables, comme l'adsorption sur charbon activé, des filtres à sable biologiquement actif, ou des méthodes d'oxydation avancée.

À ces difficultés de traitement, il faut ajouter les rejets des eaux usées dans l'environnement par temps de forte pluie. En effet, lors d'épisode pluvieux, les surcharges d'eau deviennent problématiques pour le fonctionnement des systèmes d'épuration, et conduisent à des écoulements d'eaux usées brutes dans l'environnement. Des déversoirs d'orages sont ainsi disposés sur le réseau pour détourner une fraction des eaux usées, diluées par les eaux pluviales, brutes, ou ayant subi un traitement primaire, vers le milieu naturel, pouvant y relarguer un volume d'eau non traitée conséquent.

B. Les concentrations dans les milieux récepteurs en France

Les données présentées dans ces sections proviennent de l'Anses (Anses, eaux et environnement, 2020). Ces données extrapolent des concentrations

d'antibiotiques moyennes à l'échelle de la France, mais il faut souligner que cette extrapolation n'est en pratique pas réaliste. En effet, la consommation d'antibiotiques varie d'une région à une autre, en fonction de sa densité humaine et de l'accès aux soins, et en systèmes d'élevages. De plus, les variables climatiques et hydrologiques varient aussi d'une région à une autre, modifiant les capacités de dilution des eaux, souterraines comme superficielles, selon leur source d'alimentation, glaciaire, nivale ou pluviale.

a) Les eaux

Ces données sont issues d'un scénario du pire, car les stratégies d'échantillonnage des équipes de recherche sont choisies en fonction des sources d'antibiotiques, essentiellement les élevages et rejets de stations d'épuration, vers le milieu naturel. Pour tous les antibiotiques quantifiés, les concentrations sont de l'ordre du ng/L en moyenne. Sauf quelques. Antibiotiques, qui ont des teneurs de l'ordre du ug/L.

Dans les eaux de surface, les quinolones, les macrolides et les sulfamides, éventuellement associées au triméthoprim, sont les classes les plus présentes (Petit et al., 2012). L'amoxicilline est la plus représentée des β -lactamines. Malgré le fait que les β -lactamines font partie des antibiotiques les plus consommés, il est surprenant de voir que seulement 5 molécules de cette famille sur 16 recherchées aient pu être quantifiées. Les variabilités dans la quantification des antibiotiques dans l'environnement s'expliquent essentiellement par les difficultés techniques ne permettant pas d'obtenir des seuils de quantification bas suffisants pour la recherche de résidus et par la dégradation des antibiotiques.

On remarque que pour un même milieu, les pourcentages de quantification des antibiotiques diffèrent selon la couche du milieu considéré. Ainsi, les fluoroquinolones, l'amoxicilline, l'acide oxolinique et la fluméquine sont mises en évidence en faible quantité dans la phase dissoute des eaux de surface, mais le sont bien plus dans les sédiments et les périphytons.

Dans les eaux souterraines, les sulfamides sont représentés, dans 56% des échantillons, suivies par l'érythromycine, l'acide oxolinique et la ciprofloxacine.

Entre les deux milieux, on remarque que les concentrations mesurées sont du même ordre de grandeur. Le résultat variant le plus est la fréquence de quantification des antibiotiques. Ce fait s'explique par la dégradation des molécules, le temps de rejoindre les eaux souterraines, la filtration et l'adsorption par la strate de sol entre les deux eaux, et les difficultés analytiques.

Tableau II: la répartition des antibiotiques dans les eaux en France

ATB	ESU													ESO (phase dissoute) ^d				Sols et sols amendés ^e							
	Phase dissoute ^a en ng.L ⁻¹				Sédiments ^b en ng.g MS ⁻¹				Périphytons ^c en ng.g MS ⁻¹					en ng.L ⁻¹				en ng.g MS ⁻¹							
	N	% quantif	Méd	Moy	C _{Max}	N	% quantif	Méd	Moy	C _{Max}	N	% quantif	Méd	Moy	C _{Max}	N	% quantif	Méd	Moy	C _{Max}	N	% quantif	Méd	Moy	C _{Max}
Métronidazole	64	38 %	1	3	26	0	-	-	-	-	12	0 %	0,2	0,2	-	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
Ciprofloxacine	175	10 %	1	5	135	25	32 %	0,2	11	143	20	85 %	7	10	31	53	4 %	0,4	8	66	51	10 %	1	3	36
Enoxacine	11	0 %	4	6	-	25	52 %	1	2	5	20	80 %	1	5	33	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
Norfloxacine	86	21 %	1	6	75	25	32 %	0,2	11	101	20	60 %	2	5	29	0	-	-	-	-	74	9 %	2	4	17
Ofloxacine	126	39 %	1	6	231	25	48 %	0,04	26	181	20	45 %	0,2	18	99	3	0 %	-	-	-	51	20 %	1	2	9
Lincomycine	135	16 %	3	8	373	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	21	0 %	3	3	-	0	-	-	-	-
Clarithromycine	140	53 %	3	9	131	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	3	0 %	-	-	-	0	-	-	-	-
Érythromycine	252	30 %	6	8	128	25	24 %	0,3	1	5	20	30 %	4	10	41	21	10 %	2	4	6	22	23 %	0,1	0,1	0,1
Roxithromycine	79	37 %	0,4	3	24	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	13	0 %	5	4	-	5	0 %	0,02	0,02	-
Amoxicilline	147	1 %	6	17	235	25	32 %	0,2	3	3	20	60 %	2	2	4	11	0 %	6	10	-	0	-	-	-	-
Acide oxolinique	172	7 %	6	5	28	68	38 %	2	16	231	20	55 %	1	2	11	21	5 %	2	4	11	28	29 %	0,2	2	19
Fluméquine	238	17 %	3	4	143	68	46 %	2	39	600	20	55 %	1	6	31	21	0 %	2	2	-	45	18 %	1	1	7
Sulfaméthazine	169	12 %	3	5	181	4	0 %	-	-	-	0	-	-	-	-	21	5 %	1	2	16	44	2 %	0,4	0,3	0,02
Sulfaméthoxazole	331	60 %	3	13	1 435	25	12 %	0,2	0,4	1	32	47 %	0,4	3	20	129	51 %	3	5	25	67	1 %	0,4	0,4	3
Triméthoprim	359	21 %	3	7	468	25	44 %	0,05	3	30	32	38 %	0,3	2	10	97	0 %	7	5	-	46	2 %	0,2	0,1	0,04

ESU: eaux de surface

ESO: eaux souterraines

b) Les sols

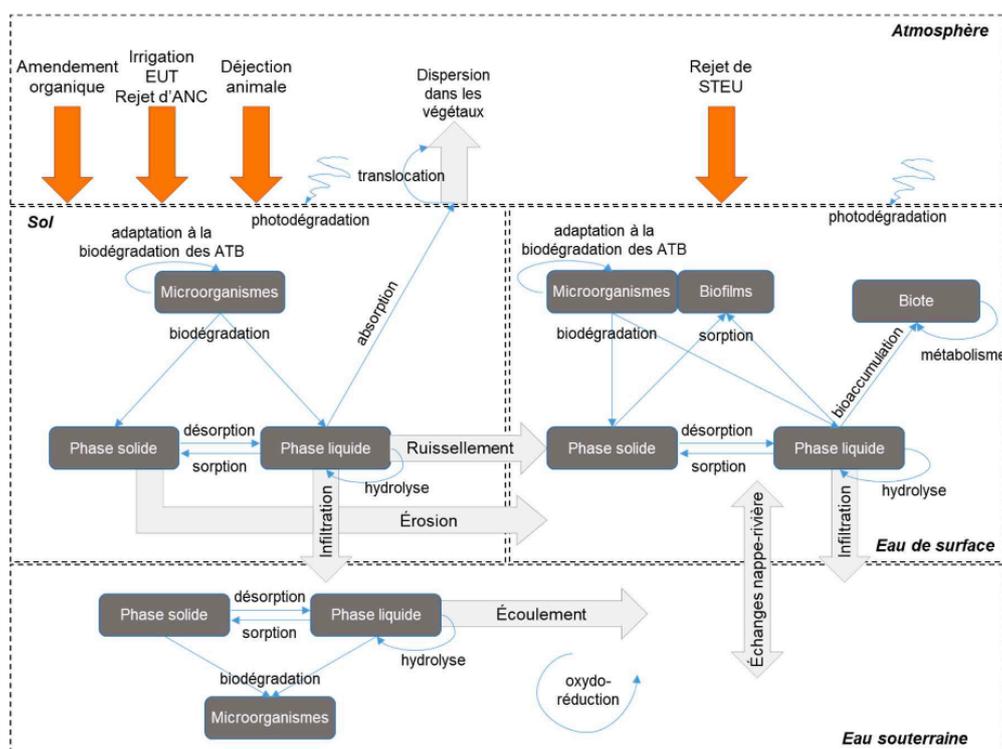
Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus ne reflètent pas réellement la contamination des sols français, car ne tiennent pas compte des types de sol, de la fréquence d'amendement, ni de la maturité et du type d'amendement. Ainsi, ces données ne représentent que le sol étudié à l'instant du prélèvement. On peut donc constater que sur l'ensemble des sols étudiés, l'acide oxolinique, l'érythromycine, l'ofloxacine et la fluméquine sont les molécules les plus retrouvées dans les échantillons, mais ne pouvons pas conclure quant à l'affinité de tel antibiotique avec un sol donné, ni la sensibilité de tel antibiotique aux processus et caractéristiques de tel type de sol.

La concentration en antibiotiques dans un sol va dépendre, en plus de la quantité apportée, des caractéristiques physico-chimiques de la molécule, de celles du sol et de la matrice donneuse. Les processus biotiques et abiotiques à l'œuvre, des capacités de adsorption/désorption du sol, la proportion d'antibiotiques dans les eaux de ruissellement et du transport par les eaux souterraines, vont également jouer un rôle fondamental dans ce processus de répartition (Cycon and al. 2019).

C. Devenir des antibiotiques dans l'environnement

Les antibiotiques se distribuent dans tous les compartiments du milieu naturel. Leur devenir dépend de leurs caractéristiques physico-chimiques, celles de leur origine (effluents animaux, rejets de stations d'épurations), de la matrice dans laquelle elles sont distribuées, et de mécanismes biotiques et abiotiques. Tous ces facteurs et processus interagissent entre eux et peuvent entrer en synergie, s'additionner ou s'antagoniser. L'ensemble de ces processus et interactions régit la persistance, ainsi que la distribution des antibiotiques dans les différentes matrices de l'environnement.

Figure 4: Schéma représentant le devenir des antibiotiques dans l'environnement



1. Partition

a) Un processus déterminant de l'avenir des antibiotiques dans le milieu naturel

Une fois le milieu naturel atteint, les antibiotiques peuvent se répartir entre deux compartiments : solide et/ou liquide. Cette distribution s'opère, une fois de plus, selon les caractéristiques physico-chimiques des molécules, de la matrice émettrice, et de la matrice receveuse. En fonction de la combinaison de ces caractéristiques, une certaine proportion reste en suspension, tandis que le reste va s'adsorber sur le milieu naturel. Les surfaces d'adsorption peuvent compter tout type de matière organique, les argiles, les particules en suspension, et toutes les surfaces ayant des caractéristiques le permettant.

Ce processus est clé car il va déterminer la distribution relative de chaque antibiotique, et donc l'activité et la toxicité d'une molécule sur un compartiment préférentiel. Plus les connaissances évolueront sur l'affinité d'adsorption/désorption des différentes molécules sur différents milieux, plus celles sur la contamination du milieu par les antibiotiques seront précises.

b) Adsorption/désorption

(1) Les types d'interaction

L'adsorption est un phénomène réversible. Tout composé adsorbé peut être désorbé, et inversement. Ce processus correspond à l'adhérence, par diverses liaisons, d'une substance sur une matrice. Dans notre cas, les matrices sont représentées par les sédiments, les périphytons, les argiles, les particules en suspension, et la matière organique.

L'adsorption a lieu via divers moyens. Elle peut mettre en jeu des liaisons de Van der Waals, qui peuvent être renforcées par des échanges cationiques. Ce type de liaison a été mis en évidence pour les tétracyclines, les fluoroquinolones (Carrasquillo and al., 2008) et les sulfamides (Sören and al., 2004). Des interactions par liaison hydrogène sont aussi décrites (Sören and al., 2004), ainsi que des complexations

avec des cations (Gothwal and al., 2015) ou des oxydes de fer. En conditions expérimentales, l'adsorption des fluoroquinolones (sur des boues activées) est gouvernée par des réactions d'échanges cationiques, de ponts cationiques, et de complexations de surface (Wang and al., 2017).

(2) Propriétés physico-chimiques des antibiotiques affectant la partition

(a) Capacité d'ionisation

La capacité d'ionisation des antibiotiques joue un rôle crucial dans leur comportement d'adsorption, car leur état d'ionisation varie en fonction du pH de l'environnement et de leur pKa. En fonction de leur état d'ionisation, ils interagissent différemment avec les matrices environnantes.

Par exemple, il a été démontré, que de manière générale, des pH plus acides impliquaient une adsorption accrue des formes cationiques des antibiotiques. Avec les modifications de pH environnemental, les fractions ionisées et non-ionisées des antibiotiques le sont également, impliquant une proportion différente de molécules adsorbées. Un pH plus acide entraîne une adsorption accrue des certaines molécules comme les macrolides et les sulfamides (Wegst et al., 2014).

(b) Solubilité des molécules

Les antibiotiques possèdent en général plusieurs groupes fonctionnels par molécule. Ils sont généralement hydrophiles, possédant un coefficient de partage, noté log Kow, faible. (Harrower and al., 2021).

La phase solide va compter les molécules les moins solubles, et les plus lipophiles, donc celles ayant un log Kow plus élevé. Un log Kow < 2,5 implique une faible adsorption, moyenne pour 2,5 < log Kow < 4, et forte pour log Kow > 4 (Gothwal and al., 2015).

(c) Capacité d'adsorption sur une matrice solide

En chimie, l'adsorption est représentée par un coefficient de répartition de la molécule, entre les phases liquide et solide, appelé K_d . Ce coefficient représente l'affinité d'adsorption, et est normalisé en fonction de la teneur en carbone organique, appelé K_{oc} , pour pouvoir comparer l'adsorption d'une molécule sur des matrices solides présentant des teneurs en matière organique différentes (Rietra et al., 2024).

Dans un milieu donné, on peut calculer :

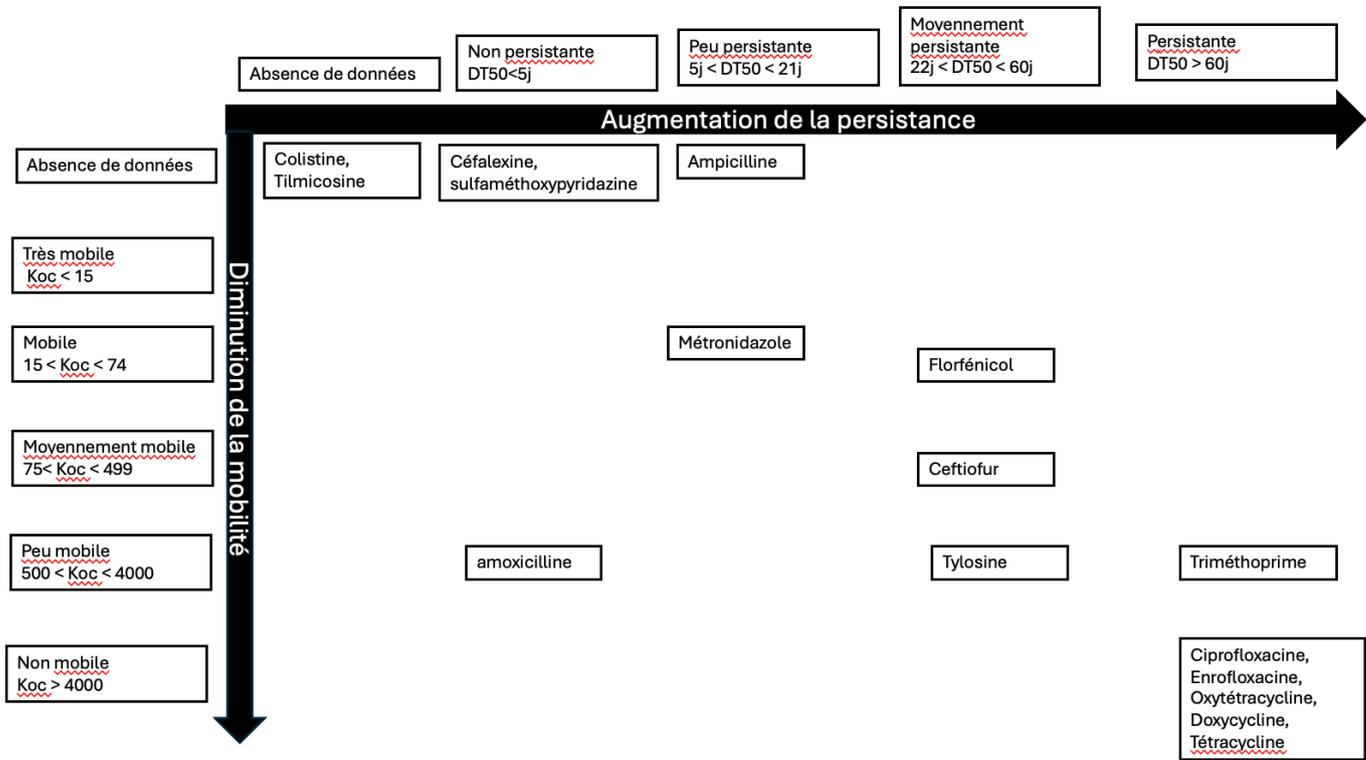
$$K_d = C_s / C_{aq},$$

avec C_s la concentration de la molécule dans la phase solide, et C_{aq} sa concentration dans la phase dissoute (Harrower and al., 2021).

Une valeur de K_d ou K_{oc} élevée indique une plus forte concentration dans/sur la matrice adsorbante que dans la phase liquide, et inversement. En fonction du type de matrice, du pH, ou de la teneur en matière organique (OC), le K_d est grandement influencé. En effet, tandis que Nowara et al. (1997) mesurent, pour la ciprofloxacine, un K_d de 427 L kg⁻¹ dans de la terre glaise, avec un pH à 5,3 et une OC à 0,7%, Conkle et al. (2010) mesurent pour la même molécule et pour le même type de sol, un K_d de 934-4844 L kg⁻¹, avec un pH à 6,9 et une OC à 10%.

Comme proposé par Boxall et al. (2010), les molécules présentant des valeurs de $K_{oc} < 15$ l/kg seraient les plus mobiles, et les plus facilement dégradables. Ces molécules peuvent être classées dans celles ayant des faibles taux de persistance dans l'environnement, avec des $DT_{50} < 5$ jours. La DT_{50} représente le temps de demi-vie d'une molécule dans l'environnement. A contrario, les molécules ayant des valeurs de $K_{oc} > 4000$ l/kg seraient peu ou pas mobiles, et dégradées très faiblement dans les sols. Elles sont donc les plus persistantes, avec des $DT_{50} > 60$ jours. Ainsi, nous pouvons relever que, d'après ces données, les fluoroquinolones, certains macrolides et tétracyclines se lient fortement aux matrices, forment des résidus stables et difficilement dégradables.

Figure 5: Représentation de la persistance des antibiotiques dans l'environnement, en fonction de leur mobilité



Nous pouvons noter certaines contradictions à propos des interprétations respectives des log Kow et de Kd, lorsque nous portons notre attention sur les tétracyclines et les fluoroquinolones. Bien qu'ayant des log Kow faibles. (-0,9 pour la tétracycline, -0.02 pour la doxycycline, 0,28 pour la ciprofloxacine), elles présentent des Kd élevés dans la plupart des milieux étudiés (Harrower et al., 2021). Cette ambiguïté peut résulter d'une prédominance des interactions chargées par rapport aux interactions hydrophobes (Tolls and al., 2001). En effet, la ciprofloxacine possède des groupes fonctionnels favorisant l'adsorption (Wang and al., 2015), et les tétracyclines détiennent un groupe amide, leur permettant de se lier fortement à la matrice via des interactions électrostatiques, et des échanges ioniques (Figuroa and al., 2004).

Pan et Chu (2016) ont réalisé une expérience pour éprouver les capacités d'adsorption de cinq familles d'antibiotiques, et leurs résultats ont démontré que, parmi ces familles, celle ayant le plus d'affinité pour l'adsorption était la tétracycline (Kd=

1093 L/kg), suivie de la norfloxacine (591 L/kg), puis de l'érythromycine (130 L/kg), du chloramphenicol (2,5 L/kg), et enfin de la sulfaméthazine (1,37 L/kg). D'après ces résultats, les auteurs considèrent l'adsorption du chloramphénicol et de la sulfaméthazine comme négligeables.

c) Facteurs de variations

Les phénomènes d'adsorption/désorption des antibiotiques, sont aussi dépendants du pH, de la teneur en eau, de la concentration de particules organiques en suspension (Cycon et al., 2019), ainsi que la texture du sol (Zhi et al., 2019).

Il est par exemple rapporté une plus forte adsorption des fluoroquinolones, tétracyclines, aminoglycosides, et de la tylosine sur les terres argileuses que sur les sols riches en minéraux comme la montmorillonite, l'illite et la kaolinite (Gothwal et al., 2014). Ces différences d'adsorption sont complexes et impliquent de nombreux facteurs de variations, dont l'impact est relatif d'une molécule à une autre, d'une matrice source à une autre, et d'une matrice receveuse à une autre. Le climat, avec ses paramètres saisonniers de température, d'humidité, et son influence générale sur les caractéristiques hydrogéochimique des sols et des cours d'eau, explique une grande disparité de dégradation des antibiotiques d'une région à une autre.

(1) Caractéristiques hydrogéochimiques

(a) La texture du sol

La texture du sol est un facteur déterminant de l'adsorption des antibiotiques, et dépend de sa composition en sable, argile, et en limon (Zhi et al., 2019).

Chessa et al. (2016) ont étudié l'adsorption de la tétracycline sur deux types de sol : l'un, forestier, argileux et acide, et l'autre, en berge de rivière, sableux et alcalin. Les auteurs ont trouvé des valeurs de K_d 5 fois supérieures pour le sol argileux que pour le sol sableux, et selon eux, deux paramètres influencent l'affinité de la tétracycline dans leurs conditions expérimentales, à savoir le pH et la plus forte teneur en argile du premier sol. Les auteurs relèvent une concentration de tétracycline dans

le sol argileux de 4602 ug/kg, significativement plus élevée que sur sol sableux, avec 157 ug/kg.

Srinivasan et al. (2014a) ont comparé l'adsorption de la tylosine, de la sulfamathoxazole, de la sulfachloropyridazine, et de la sulfaméthazine sur six types de sol différents, provenant de fermes laitières. Ils ont mis en évidence une très forte affinité de la tylosine, jusqu'à 200 fois supérieure aux autres sols, sur un type de sol riche en montmorillonite, mais sans être liée à la fraction totale d'argile dans le sol. Ces résultats sont en opposition avec ceux de Sassman et al. (2007), qui ont trouvé une corrélation entre l'adsorption de la tylosine et la teneur en argile du sol étudié. Cette intense affinité peut aussi être partiellement régie par la teneur en minéraux et en quartz de ce sol. En revanche, la texture du sol n'influence pas significativement l'adsorption des sulfamides étudiés, exceptée pour la sulfaméthazine, pour laquelle une corrélation a été établie entre son adsorption et la teneur en argile du sol. D'après les auteurs, il semblerait que la teneur en matière organique ait une plus grande importance sur l'adsorption des sulfamides que la texture du sol.

(b) Le pH et les interactions ioniques

L'adsorption des antibiotiques est en partie pH-dépendante. Un changement de pH de l'environnement peut aussi affecter ses capacités d'échanges cationiques, et sa surface de charge. Les variations dans la force ionique peuvent modifier le pH du milieu, et causer des compétitions électrostatiques entre les ions de la solution et les antibiotiques (Wegst et al., 2014). L'étude de Wegst et al. (2014) a démontré que les sulfamides et les macrolides présentent une capacité d'adsorption plus élevée lorsque le pH diminue. En effet, le changement de pH du milieu induit une modification de la fraction ionisée de ces molécules, modulant leur fraction cationique. Ainsi, les molécules chargées positivement sont attirées de manière électrostatique par les particules de la matrice chargées négativement, et donc on observe un K_d plus élevé à pH plus faible, sur les deux types de sols étudiés pendant l'expérience.

Ter Laak et al. (2006) démontrent une tendance d'adsorption, en fonction du pH, similaire pour l'oxytétracycline, la tylosine, et la sulfachloropyridazine. Pour ces trois molécules, un pH plus acide était lié à une plus forte capacité d'adsorption. De plus, ils ont étudié les effets de la force ionique sur l'adsorption de ces molécules.

La force ionique caractérise la concentration de tous les ions d'une solution en tenant compte des charges portés par ces derniers. C'est l'un des principaux facteurs impactant l'activité des ions dans une solution, et il faut relever qu'une modification de la force ionique engendre une modification du pH de la solution. Ter Laak et al. (2006) ont étudié deux types de sols, et ont ajouté dans chacun d'eux du CaCl₂ et du NaCl. L'ajout de ces molécules a eu pour effet de diminuer le pH dans les deux sols. On s'attendrait donc à une adsorption augmentée des molécules testées. Or, l'adsorption de sulfachloropyridazine est restée globalement la même. Elle a par la suite été multipliée par deux, mais il a été nécessaire de multiplier la concentration de CaCl₂ ajouté par 33, résultat probablement imputable à la modification du pH. Pour la tylosine et l'oxytétracycline, l'inverse s'est produit ; malgré la diminution de pH, l'adsorption de la tylosine a diminué. Cette dernière peut être liée à l'augmentation de la force ionique, créant une compétition d'adsorption, entre la tylosine, le sodium et le calcium, pour les particules chargées négativement sur la matrice. D'après les auteurs, cette diminution d'adsorption, par rapport à leurs conditions expérimentales, est probablement moindre, car la force ionique varie dans de plus faibles proportions ; cependant, Pouliquen et Le Bris (1996) ont noté des adsorptions de plus faible ordre de magnitude sur les sédiments marins, riches en calcium.

(c) La matière organique

Comme mentionné plus haut, la teneur totale en matière organique est souvent corrélée avec le K_d, ou K_{oc}. La matière organique est donc un facteur de variation important de la distribution solide/liquide des antibiotiques. Elle contient globalement des carbohydrates, des composés azotés, de lignine, et de substances liposolubles (Zhi et al., 2019), et sa composition affecte fortement l'adsorption de la plupart des antibiotiques. En effet, quand dissoute dans une solution, elle peut influencer l'adsorption de plusieurs façons : elle peut saturer les sites d'adsorption des antibiotiques ; s'associer voire participer à leur désorption du sol avant de s'associer avec les antibiotiques, et ainsi les maintenir en suspension et permettre leur diffusion dans d'autres milieux (Wegst et al., 2014). Ainsi, l'augmentation de cette teneur peut engendrer une modification importante de l'adsorption des antibiotiques.

Snirivasan et al (2014a) ont mis en évidence une corrélation entre la concentration du sol en matière organique et l'adsorption des sulfamides. Dans leur étude, le sol avec 8,2% de matière organique a permis la plus forte adsorption pour la sulfaméthoxazole et la sulfaméthazine, et celui à 4% a produit le même effet pour la sulfachloropyridazine. Pour les trois molécules, les sols à 1 ou 2% de matière organique ont donné les plus faibles valeurs d'affinité pour les trois molécules. Les auteurs rapportent qu'à pH égal, entre un sol riche en argile ou riche en matière organique, cette dernière permettait d'augmenter l'adsorption d'un ordre de grandeur en moyenne.

(d) Les réactions de complexation

Selon la richesse de la matrice en ions métalliques bivalents ou trivalents, des réactions de complexation peuvent avoir lieu avec certains antibiotiques. Ces réactions peuvent présenter un intérêt non négligeable. En effet, le calcium est le cation le plus abondant du sol. Par exemple, Ter Laak et al. (2006) ont mis en évidence qu'avec l'ajout de 10mM de CaCl_2 dans un sol en conditions expérimentales, une grande partie de l'oxytétracycline lui est complexée. Ce type de réaction peut entraîner plusieurs conséquences. Si les complexes formés ont des plus faibles coefficients d'adsorption que l'oxytétracycline seule, ou s'ils sont en compétition avec les autres cations libres pour les sites d'adsorption, alors l'adsorption globale de l'oxytétracycline diminue avec l'augmentation de cations métalliques bivalents ou trivalents.

2. Atténuation naturelle/dégradation

L'adsorption, développée précédemment, est un mécanisme important de séquestration des antibiotiques, les rendant en partie indisponibles pour agir sur l'environnement et les organismes vivants. C'est un procédé essentiel de la décontamination opérée par les stations d'épuration, et il est complété par d'autres processus, impliquant le vivant ou non.

- a) Transformations abiotiques
 - (1) Photodégradation

La photodégradation est un mécanisme de dégradation important sous contrôle de l'intensité lumineuse. mais d'autres facteurs de variations, tels que le type de lumière, le pH, la température, la durée d'exposition, le type de matrice et sa composition en minéraux et matière organique, la dureté de l'eau (Werner et al., 2001), la saison, ou même la latitude (Kallenborn et al., 2008), sont essentiels car ils orientent la dégradation d'une molécule vers la production de métabolites relativement stables ou toxiques. L'efficacité du processus dépend en partie de l'intensité lumineuse et de la fréquence. La fréquence désigne le spectre d'absorption d'une molécule, qui, dans le cas de la dégradation des antibiotiques, peut être influencé par le degré d'adsorption et de complexation du composé (Kümmerer et al., 2009). La photodégradation a principalement lieu dans l'eau claire, et sur la surface du sol lors de l'amendement des terres agricoles (Thiel-Bruhn et Peters, 2007) puisque ces conditions permettent une exposition suffisante.

Les antibiotiques sensibles à la lumière comprennent les fluoroquinolones, les tétracyclines, les sulfamides, et la tylosine. La photolyse est par ailleurs l'un des principaux facteurs d'influence du devenir des fluoroquinolones (Gothwal et al., 2014), sensibles à la lumière UV, mais restent inchangées par l'hydrolyse et la thermolyse. Knapp et al. (2005) ont réalisé une expérience dans laquelle ils ont exposé ces molécules à des conditions d'intensité lumineuse de 100%, 28% et 5%, et obtiennent des demi-vies, pour l'enrofloxacin, respectivement de 0,8, 3,7, et 72 jours. La photo-désactivation de la tylosine puis sa photolyse ont été décrits par Werner et al. (2007), dans une expérience étudiant le devenir de ce macrolide lorsqu'il était irradié avec une lumière solaire simulée. Ils ont remarqué qu'au bout de deux minutes, la moitié de la tylosine s'était transformée en un isomère au pouvoir anti-bactérien plus faible, et que cette conversion continuait à vitesse constante, diminuant la concentration de tylosine de près de 70% en 120 minutes. Enfin, Werner et al. (2006) ont étudié la photo-dégradation des tétracyclines, en fonction de la dureté de l'eau (la concentration en calcium et en magnésium) et du pH, et malgré que les tétracycline soient censées être photodégradables, les auteurs ont mis en évidence que de telles conditions ne permettaient pas à la photolyse d'être un mécanisme significatif de dégradation des

tétracyclines en conditions réelles. En effet, ils ont montré que leur forte capacité de complexation au calcium, magnésium, et au fer, leur permettaient d'être adsorbées très rapidement, et donc d'être moins disponibles pour le phénomène de photolyse.

(2) Hydrolyse

La teneur hydrique d'une matrice conditionne sa capacité d'hydrolyse des molécules, qui constitue l'autre mécanisme important de dégradation abiotique. D'autres facteurs tels que le pH, l'intensité lumineuse et la température, influencent la capacité d'hydrolyse.

Les β -lactamines γ sont particulièrement sensibles, en partie à cause de l'instabilité de l'anneau β -lactam, conduisant à leur inactivation (Längin, 2009) contrairement aux macrolides et aux sulfamides. Braschi et al. (2013) ont étudié les cinétiques d'hydrolyse de deux nouvelles β -lactamines, qu'ils ont comparé à celle de l'amoxicilline. Quelle que soit la cinétique d'hydrolyse, pour les trois molécules, elle était corrélée au pH de la solution. L'hydrolyse de l'amoxicilline est plus rapide à pH 9 et 3, avec des temps de demi-vie respectivement de 14,4 et 6,2 jours, qu'à pH plus proche de la neutralité, avec des demi-vies de 46,1 jours à pH 5, et 19,7 jours à pH 7. Certaines tétracyclines comme l'oxytétracycline peuvent aussi être sensibles à l'hydrolyse, avec des taux de dégradation à la hausse lorsque le pH dévie de la neutralité (Kümmerer et al., 2009). Wang et al. (2006) ont étudié la cinétique de dégradation de la sulfadiméthoxime, et ont remarqué que la vitesse de dégradation augmente avec le taux d'humidité du sol. En passant de 15 à 25% d'humidité, la cinétique de dégradation de ce sulfamide est multipliée par deux. Ainsi, sa demi-vie est passé de 10,4 jours, pour un taux d'humidité de 15%, à 4,9 jours pour un taux d'humidité de 25%. Cette diminution peut être due à une hydrolyse accrue, ou à une plus forte mobilité des molécules dans l'eau libre, entraînant leur transport.

b) Dégradation microbienne

La biodégradation intervenant dans l'environnement met en jeu divers acteurs et mécanismes. Elle peut être aérobie ou anaérobie, intra ou extracellulaire, et implique différentes populations telles que les bactéries, champignons et algues (Gothwal et al., 2014). Cette biodégradation constitue majoritairement en une transformation enzymatique, et présente une efficacité relative selon les conditions de dégradation. Cette digestion varie aussi selon le type d'antibiotique et de sa concentration, car ces molécules peuvent inhiber les bactéries chargées de leur dégradation. Enfin, les interactions de la molécule avec sa matrice, et sa capacité d'adsorption/désorption, conditionnent sa biodisponibilité pour les bactéries indigènes de la matrice en question (Chessa et al., 2016).

Srinivasan et al. (2014b) ont comparé la dissipation de la sulfaméthoxazole entre trois types de sols, lesquels étaient subdivisés en deux catégories : stérile et non stérile. Il ressort que l'adsorption de la sulfaméthoxazole, à même concentration et à mêmes conditions expérimentales, varie selon l'activité microbienne. Son adsorption a été étudié pendant 36 jours, sur des couches superficielles (CS) et de sous-sol (SS), de terreau limoneux (9-12,3% de sable, 54-62,8% de limon, 24,9-37% d'argile, pH 5,7-6,7), de terreau argileux (13,4-13,7% de sable, 40,3-51% de limon, 30,4-46,2% d'argile, pH 5,1-5,8), et d'un autre terreau limoneux (34% de sable, 48% de limon, 17% d'argile, pH 5,7-6,6). L'adsorption sur chaque type de sol a été étudié en conditions stériles et non stériles. Il en résulte des DT50 significativement plus élevées pour les sols stériles, et donc des taux de dissipation plus longs, quel que soit le type de sol testé. Ainsi, le microbiote du sol a un rôle non négligeable dans la dégradation des antibiotiques, et il est intéressant d'en étudier les modalités.

Il est à noter que les paramètres physico-chimiques du sol, ainsi que la température, influencent aussi la composition du microbiome, l'assimilation de nutriments par les micro-organismes, ainsi que leur métabolisme, et *in fine* la biodégradation des antibiotiques (Zhi et al., 2019). Ces derniers auteurs rapportent que les plus fortes activités microbiennes étaient obtenues pour des pH de 6,5 à 8,5, et des températures comprises entre 25 et 45 degrés celsius. A contrario, Kodesova et al. (2016) ont rapporté de faibles activités microbiennes liées à des faibles teneurs en carbone organique, et à des pH faibles.

(1) En conditions aérobies

La dégradation aérobie est un phénomène relativement rare et peu efficace (Kümmerer et al., 2009). Gartiser et al. (2007a) ont réalisé une expérience pour tester la biodégradation de seize antibiotiques. Sur toutes les molécules testées, seule la benzyl penicilline affichait une dégradation complète au bout de 28 jours. Les auteurs soulignent la différence entre leur expérience et les conditions réelles, où seulement 25 % de benzyl pénicilline à faible concentration (28ug/L) était biodégradée après 21 jours dans des eaux de stations d'épuration. D'après Junker et al. (2006), le triméthoprim et la ceftriaxone ne subissent aucune biodégradation après 21 jours d'expérience. Lin et Gan (2011) ont trouvé des résultats similaires pour le triméthoprim, pour lequel ni les conditions aérobies, ni anaérobies, n'ont permis de réduire son temps de demi-vie. Dans leur expérience, quelles que soient les conditions d'oxygénation, la molécule présentait une demi-vie de 26 jours.

Ingerslev et al. (2001) ont testé les temps de demi-vies pour l'olaquinox, l'oxytétracycline, le métronidazole et la tylosine en conditions aérobies dans des eaux de surface. Les résultats présentent une dégradation rapide et sans temps de latence de l'olaquinox, avec un temps de demi-vie de 3 à 8 jours. À propos des autres molécules, il a été trouvé un temps de demi-vie très long et variable pour l'oxytétracycline, de 31 à 175 jours selon l'apport de biomasse, indiquant que la biodégradation ne peut pas être considérée comme son mode de dégradation principal. Le métronidazole et la tylosine ne se sont pas réellement montrés plus biodégradables, avec en plus un temps de latence, à l'initiation, allant de plusieurs jours à 35 jours et 56 jours, respectivement. Ainsi, d'après les auteurs, ces trois antibiotiques peuvent être considérés comme modérément persistants dans les eaux de surface, et peu biodégradables en conditions aérobies.

Pan et Chu (2016) ont comparé les demi-vies de l'érythromycine, la norfloxacin, le chloramphénicol, la sulfaméthazine et la tétracycline, en condition aérobies et anaérobies. Leurs résultats sont en contradiction avec ceux précédemment cités dans ce paragraphe. Ils démontrent des temps de demi-vies respectives de 6.4, 2.9, 6.7, 24.8, 31.5 jours, en conditions aérobies, à 11.0, 5.6, 8.6, 34.7, 43.3 jours en conditions anaérobies, soulignant ainsi l'importance de l'apport d'oxygène dans le processus de biodégradation.

(2) En conditions anaérobies

En condition anaérobies sont attendus des temps de latence plus longs et des taux de dégradation plus faibles (Thiele Bruhn et al., 2003). Ingerslev et al. (2001) ont comparé la dégradation aérobie et anaérobie de plusieurs antibiotiques mentionnées plus haut, et ont noté une biodégradation similaire à légèrement moins rapide et importante qu'en conditions aérobies.

Lin et Gan (2011) ont étudié la biodégradabilité de la sulfaméthoxazole en conditions aérobies et anaérobies. Ils ont obtenu, pour deux types de sols, en conditions aérobies, des valeurs de demi-vies de 9 et 11,4 jours, et en conditions anaérobies, de 15,3 et 18,3 jours.

Gartiser et al. (2007b) ont testé la biodégradabilité en conditions anaérobies de 9 antibiotiques, parmi lesquelles figurent l'amoxicilline, la benzyl pénicilline, la chlortétracycline, la gentamicine, le monensin, la nystatine, l'ofloxacine, la sulfaméthoxazole et la vancomycine. Seule la benzyl pénicilline a montré une biodégradation significative, de seulement 20%, et après un temps de latence conséquent de 40 jours. Sauf la nystatine et la sulfaméthoxazole, les autres molécules ont en partie inhibé les bactéries supposées les digérer, surtout le métronidazole, qui s'est révélé très toxique à leur égard, ce qui n'est pas surprenant car il cible les bactéries anaérobies. Les auteurs indiquent que d'après les résultats d'inhibition des bactéries par les antibiotiques dans leurs conditions expérimentales, il est difficile de conclure quant à leur potentiel de biodégradabilité, à l'exception de la nystatine et de la sulfaméthoxazole, qui ne le sont pas.

3. Transport

Une fois dans l'environnement, les antibiotiques peuvent être transportés via le ruissellement de surface, celui du sous-sol, et le drainage à travers le sol. Ces flux sont régulés en amont par l'adsorption des molécules, elle-même modulée par les propriétés des antibiotiques, des matrices donneuses, des matrices receveuses, et

des conditions climatiques (Chen et al., 2019). Tous ces facteurs de variations ont d'importants effets sur le transport des antibiotiques. La mobilité des molécules est représentée par leur K_d , ou K_{oc} , avec des valeurs faibles pour les plus mobiles, et vice versa. Tous ces éléments ont été explorés dans les parties précédentes.

4. Impact sur la vie microbienne et ses fonctions

Les micro-organismes du sol sont vitaux à la santé de ce dernier. En effet, ils participent à la maintenance d'un sol en bonne santé, via leur rôle dans le cycle de la matière organique, les nutriments qu'ils relarguent, la fertilité qu'ils lui confère, et l'inhibition, par compétition, d'autres micro-organismes pathogènes (Cycon et al., 2019). Les antibiotiques, par leur fonction, peuvent perturber ce microbiote, et donc impacter la fonction écologique du sol en question.

Les scientifiques ont mis au point des méthodes permettant d'étudier l'activité et l'abondance de la biomasse microbienne, telles que la mesure du turnover de la matière organique, de la respiration du sol, et la mesure de la biomasse (Cycon et al., 2019). D'autres études se sont tournées vers une mesure de l'activité enzymatique dans le sol, ou du changement de diversité microbienne. Les interactions entre les antibiotiques et le microbiome du sol étant extrêmement compliquées, il n'existe pas de méthode permettant d'attester de tous les processus à l'œuvre, en grande partie due à l'hétérogénéité des communautés bactériennes et au fait que chaque angle d'approche possède ses propres faiblesses. Ainsi, il est nécessaire de combiner plusieurs protocoles expérimentaux pour étudier les effets globaux des antibiotiques sur la microflore du sol (Molaei et al., 2017).

a) La structure de la biomasse microbienne

La présence d'antibiotiques dans le milieu peut induire des modifications de la communauté microbienne, autant en termes de biomasse que de composition de cette dernière.

D'après les résultats de leur étude, Molaei et al. (2017) mettent en évidence, pour l'oxytétracycline et les sulfamides, un effet significatif sur la biomasse. Dans leur expérience, le sol était inoculé avec des concentrations croissantes pour chaque antibiotique, et il est apparu que pour les sulfamides, 24 heures après l'inoculation, la biomasse avait diminué jusqu'à 81% pour la plus forte concentration (100mg/kg). En revanche, après 4 jours d'incubation, la biomasse avait réaugmenté de manière significative. D'après Thiele-Bruhn et al. (2005), qui ont conduit une étude similaire, cela est dû au fait que la sulfapyridine est inactive sur les champignons. Ainsi, du fait de l'inhibition de biomasse bactérienne, ces derniers peuvent croître et compenser la perte de biomasse. Enfin, après 21 jours d'incubation, l'impact des sulfamides sur la biomasse était à nouveau le même qu'après 24 heures. Les auteurs suggèrent que les changements dans la biomasse du sol peuvent continuer plus longtemps après la contamination, même si l'antibiotique en question est indétectable. Les auteurs suggèrent que cet effet peut être dû à la présence de métabolites actifs. Thiele-Bruhn et al. (2005) ont aussi montré qu'après 14 jours d'incubation, malgré le fait que la sulfapyridine ne soit plus détectable dans leur échantillon, ses effets inhibiteurs étaient toujours visibles.

En revanche, dans la même étude de Molaei et al. (2017), un effet différent a été observé pour l'oxytétracycline appliquée sur le même sol. En effet, à très fortes concentrations (50 à 100mg/kg), l'oxytétracycline a permis d'augmenter la biomasse totale, par comparaison avec l'échantillon contrôle. D'autres auteurs comme Li et al. (2019) reportent que l'oxytétracycline peut être utilisée comme substrat organique par certaines bactéries, permettant d'accroître la biomasse et l'activité du sol. Après 4 jours d'incubation, la biomasse décroît, pour revenir, après 21 jours, au même niveau que dans l'échantillon contrôle. L'oxytétracycline étant une molécule rapidement et fortement adsorbée par la matrice, les auteurs étaient étonnés de constater qu'elle ne suivait pas cette tendance dans leur expérience.

La méthode PLFA (phospholipid-derived fatty acids) est aussi utilisée pour attester de la biomasse microbienne d'un sol, car les PLFA sont des indicateurs de la présence de d'espèces microbiennes dans le sol. Les bactéries et les champignons produisent ces acides gras à longue chaîne, permettant de calculer des ratios bactéries/champignons, et gram+/gram-. Une méta-analyse de Chen et al. (2023) a compilé les données de plusieurs études, démontrant que de manière générale, les antibiotiques ont un effet délétère sur la biomasse microbienne. La valeur de PLFA

bactérienne diminue d'environ 17% avec l'application d'antibiotiques, comprenant des tétracyclines, des sulfamides, une pénicilline, et des quinolones. Les molécules diminuant le plus la valeur de PLFA, 19 et 16% respectivement, sont les tétracyclines et les sulfamides. Cependant, ces données ne tiennent cependant pas compte des concentrations d'antibiotiques appliquées, pouvant engendrer des erreurs d'interprétation. D'après les données compilées des auteurs, tous les antibiotiques étudiés causent une diminution du ratio PLFA bactérie/champignon, à l'exception de la sulfaméthazine et du sulfométhoxazole, impliquant que la biomasse bactérienne décroît plus fortement sous l'influence des antibiotiques que la biomasse fongique.

Wepking et al. (2019) ont étudié les effets de l'exposition prolongée d'une communauté microbienne à un fumier d'animaux de rente ayant reçu des antibiotiques. Deux molécules ont été testées, la céphaloprine, une β -lactamine bactéricide, et la pirlimycine, un lincosamide bactériostatique. Les auteurs ont constaté qu'entre les deux traitements, la structure de la communauté microbienne ne changeait pas significativement, et que la biomasse microbienne active, sous l'effet de la céphaloprine, augmentait. Ils ont également remarqué que la biomasse microbienne totale, elle, ne changeait pas significativement. La différence entre la biomasse active et totale suggère des modifications physiologiques dans la communauté, que les auteurs attribuent à deux causes possibles : la présence accrue de matériel assimilable issu de cellules lysées, sous l'effet de la céphaloprine, pouvant favoriser les bactéries restantes, ou bien une réponse de stress de la communauté microbienne, qui voit ses dépenses métaboliques augmentées pour établir et maintenir une résistance. Les auteurs ont aussi noté une diminution du ratio bactéries/champignons, notamment dans le sol recevant la pirlimycine.

b) Les cycles du carbone et de l'azote

Les cycles du carbone et de l'azote sont des phénomènes étroitement liés et interdépendants. À travers ces processus sont produits ou absorbés, selon les compartiments, le gaz carbonique, l'azote organique et minérale. Ces phénomènes, soumis à diverses pressions, dont anthropiques, sont modifiés, en partie du fait du déséquilibre de la biomasse et de la structure de la communauté microbienne. Ces

cycles sont actuellement évalués à travers l'étude de la respiration du sol, et du turnover de la matière organique et azotée (Cycon et al., 2019).

Wepking et al. (2019) ont mis en évidence une perturbation de la fixation du carbone dans des sols amendés avec du fumier de vaches ayant reçu de la pirlimycine. Les auteurs décrivent que le sol contrôle, amendé avec du fumier dépourvu d'antibiotiques, fixe 2,5 fois plus de carbone pour chaque unité de carbone respirée que le sol amendé contenant de la pirlimycine. Les sols amendés avec du fumier de vaches ayant reçu de la céphapirine, et les sols non amendés, se trouvaient en position intermédiaire. Ainsi les auteurs suggèrent que l'application de fumier de vaches médicalisées implique potentiellement une augmentation des pertes de carbone à l'échelle de l'écosystème par rapport à l'application de fumier de vaches non médicalisées. Les résultats indiquent aussi que l'impact est modulé par l'antibiotique utilisé.

Les communautés microbiennes ayant un ratio fungi/bactéries augmenté ont aussi un ratio carbone/azote augmenté, notamment à cause du besoin réduit en azote des champignons (Mouginot et al., 2014). Toujours dans l'expérience de Wepking et al. (2019), le sol ayant reçu la pirlimycine est dominé par les champignons plutôt que par les bactéries. Ce système voit, malgré la dominance fongique, sa valeur d'azote minérale augmenter. Les auteurs suggèrent que cela est possiblement dû à une diminution de la compétition pour l'azote entre les plantes et les microbes, puisque les champignons sont moins demandeurs. Les auteurs remarquent que le traitement avec la pirlimycine induit une plus grande perte d'azote par rapport au contrôle, mais que cette perte est atténuée par la présence de plantes, soulignant le potentiel de perturbation, des interactions au sein des écosystèmes et donc de la modification de nombreux processus écosystémiques, par les antibiotiques.

Dans une autre étude, Molaei et al. (2017) ont évalué la respiration du sol après une exposition à l'oxytétracycline et au sulfaméthoxazole. Les auteurs ont démontré qu'après trois jours d'incubation, la respiration dans le sol contrôle était significativement supérieure à celles dans le sol soumis à différentes concentrations d'oxytétracycline. Au bout de 21 jours, seul le sol ayant reçu 100 mg/kg d'oxytétracycline, une dose très importante, présentait une respiration diminuée par rapport aux autres tests et au contrôle. En tenant compte du fait que l'oxytétracycline est fortement et rapidement adsorbée sur le milieu, les auteurs notent que sa concentration résiduelle est suffisante pour impacter l'activité microbienne. Dans la

même étude, les auteurs mettent en évidence un impact du sulfaméthoxazole sur la respiration du sol. Après 21 jours d'incubation, le sol contrôle présentait une respiration cumulative plus élevée que tous les sols traités.

Toth et al. (2011) ont aussi étudié l'effet de la chlortétracycline et du sulfadiméthoxime sur la nitrification. Ils ont inoculé des échantillons de sols, amendés avec du fumier de vaches ou de poules, avec des concentrations d'antibiotiques similaires à celles trouvées dans l'environnement. Il en résulte que le sulfadiméthoxime inhibe la nitrification, selon un modèle dose-réponse. Plus les concentrations en sulfadiméthoxime augmentaient, plus la nitrification diminuait. La molécule affichait des concentrations inhibitrices de 50ug/kg aux jours 15 et 30 de l'expérience, et de 200ug/kg au jour 50. En revanche, la chlortétracycline n'a pas eu d'impact sur le taux de nitrification du sol. Les auteurs ne notent pas de modification de la respiration du sol, pour aucun des antibiotiques étudiés, à ces concentrations.

Enfin, Liu et al. (2009) ont étudié l'impact de la chlortétracycline, de la tétracycline, de la tylosine, de la sulfaméthazine, du sulfaméthoxazole, et du triméthoprime, sur la respiration du sol. Il est apparu que la tylosine et les tétracyclines n'ont que peu d'influence sur la respiration du sol, avec des résultats significatifs pour les plus fortes doses, 100 et 300 mg/kg. Ces molécules sont très adsorbées par le sol, de plus, la tylosine présente dans l'étude une valeur de DT50 de 8 jours. Ainsi elle pose peu de problèmes à propos de la respiration du sol. En revanche, les sulfamides et le triméthoprime diminuent de manière significative la respiration du sol, selon un modèle dose-réponse, et temps-dépendant, avec une augmentation transitoire entre les 2 et 6 premiers jours de l'expérience.

III. Antibiotiques et sélections de résistances dans l'environnement

A. Constitution d'un réservoir de résistance

Après avoir expliqué les mécanismes régissant le devenir des antibiotiques, ainsi que leur impact sur la communauté microbienne, il convient de d'évaluer leur capacité à créer des réservoirs de résistance. Nous allons également étudier la transmission de ces résistances à d'autres maillons de la chaîne trophique, en détaillant le statut ambivalent de la faune sauvage, autant victime que réservoir de résistances.

1. Prévalence des résistances en France

a) Chez l'Homme

Opatowski et al. (2019) ont étudié l'antibiorésistance à l'hôpital en France sur l'année 2016, et ont pu comparer leurs données à celles du réseau de surveillance EARS-net. Les auteurs ont pu identifier que *S. aureus*, *E. coli* et *K. pneumoniae* étaient les germes présentant le plus de résistances, avec des taux respectifs de 14,1 % (à la méthicilline), 11,7 % (aux β -lactamines) et 18,5 % (aux β -lactamines). Dans leur étude, basée sur un effectif de plus de 1 600 000 personnes hospitalisées en 2016, 12,3 % des individus ont été hospitalisés avec un germe résistant.

Selon eux, 58 % des infections concernaient des personnes de plus de 65 ans, 7,4 % des personnes infectées sont décédées. Les germes affichaient des taux de résistance les plus importants concernant les maladies urinaires et génitales (13,0 %), respiratoires basses (10,8 %), gastro-intestinales (12,9 %), et cutanées (18,5 %).

Les germes résistants sont principalement représentés par les entérobactéries (49,9 %), avec près de 50 000 infections, dont surtout *E. coli* (76,5 %) et *K. pneumoniae* (17,0 %). Les staphylocoques présentent également des résistances importantes (33,5 %), avec environ 20 000 infections.

Chacune des bactéries évoquées dans l'étude d'Opatowski et al. (2019) avait un système physiologique de prédilection:

- *S. aureus* résistant à la méthicilline: essentiellement l'appareil respiratoire bas (32,3 %), la peau et les tissus mous (31,3 %) ;
- *E. coli* productrices de β -lactamases à spectre étendu: principalement le tractus uro-génital (43,6%) et le système gastro-intestinal (28,3%) ;
- *K. pneumoniae* productrices de β -lactamases à spectre étendu: surtout le tractus uro-génital (32,3%) et l'appareil respiratoire bas (26,9%) ;
- *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes: appareil respiratoire bas (39,8%), tractus uro-génital (20,3%) ;
- *S. pneumoniae*: appareil respiratoire bas (75,9%).

La mission SPARES, mandatée par l'agence Santé Publique France en 2023, surveille la consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne dans les établissements de santé. Ses résultats sur l'année 2022 alertent sur une relance de la consommation d'antibiotiques, avec une hausse de 4,9 % comparé à 2021. La prévalence des souches résistantes dans le milieu hospitalier est ici quantifiée en souches/1000 JH (Journée d'Hospitalisation). L'étude s'intéressait de très près aux souches de *S. aureus* résistants à la méthicilline, ainsi qu'aux *E. coli* productrices de β -lactamases à spectre étendu. Leurs données montrent, pour les *S. aureus*, une diminution de 0,68 à 0,14 souches/1000JH en moyenne depuis 2003, soit un facteur 5. Quant aux *E. coli*, un pic de prévalence était atteint en 2017 avec une moyenne de 0,71 souches/1000 JH, qui se trouve aujourd'hui à 0,54 souches/1000JH. Ils constatent une diminution satisfaisante de ces souches. Les auteurs remarquent que quelle que soit la bactérie étudiée, la prévalence grimpe dans le secteur de la réanimation par rapport à tous les autres secteurs hospitaliers. Par exemple, concernant les *S. aureus* résistants à la méthicilline, la prévalence est près de 4 fois supérieure dans le service de réanimation par rapport à la moyenne, avec une valeur de 0,54 contre 0,14 souches/1000 JH. Dans le bilan, la mission SPARES rapporte également une hausse de la prévalence de *K. pneumoniae* productrices de β -lactamases à spectre étendu, avec 0,18 souches/1000 JH.

Ce bilan ne tient cependant pas compte des disparités géographiques. La mission nationale PRIMO, en revanche, s'intéresse à l'antibiorésistance en ville et dans les établissements pour personnes âgées dépendantes. Les soins en ville sont probablement plus représentatifs de l'antibiorésistance associée aux résidus environnementaux, car ils excluent, dans l'ensemble, les affections nosocomiales

ainsi que la pression de sélection en milieu hospitalier. Cette étude compare également les régions entre elles, et présente des résultats sur près de 650 000 patients. Parmi les souches d'*E. coli*, l'étude note une prévalence moyenne de souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération de 3,3%, la région Ile-de-France en tête, avec 5,2% de résistance. Les BLSE (β -Lactamases à Spectre Étendu) affichent une prévalence moyenne de 3,0%, avec la plus forte valeur en Ile-de-France, avec 4,7%. Enfin, les *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones montrent des résultats inquiétants, avec une moyenne nationale à 12,6%, la région PACA en tête avec un taux excessivement élevé de 17,2% de résistance. Chez les patients en Ehpad, les résistances sont environ deux fois plus importantes quant aux souches BLSE, et à celles résistantes aux céphalosporines de troisième génération. Cette fois-ci, la région PACA affiche les taux les plus élevés pour les deux types de souche, avec respectivement 17,0% et 16,0% de résistance. Ces résultats peuvent être dus à une plus forte concentration des Ehpad dans cette région. On peut ainsi noter que, selon les pratiques locales et la densité démographique d'une région, les taux de prévalence sont fortement influencés. L'étude rapporte enfin une faible évolution des taux de résistance des souches d'*E. coli* en France. En effet, que ce soit à la hausse ou à la baisse, les taux de prévalence moyens, à l'échelle du pays, ne varient que d'environ 1% depuis 2017, que ce soit chez les patients à domicile ou en Ehpad.

b) Dans les populations animales

Le Résapath (2023) collecte les données d'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, sur le territoire national. Les données de cette sous-partie sont toutes issues de leur bilan 2022. Parmi l'ensemble des antibiogrammes réalisés, le réseau constate une augmentation significative, d'environ 10% depuis 2017, des germes multirésistants chez les chevaux. En revanche, une nette diminution est constatée pour toutes les autres espèces, entre 8 et 14% de baisse depuis 2012. Dans cette partie, nous nous focaliserons principalement sur les bovins et les carnivores domestiques

(1) *E. coli*

Chez les bovins, parmi les échantillons d'*E. coli* récoltés, les souches d'origine digestives comptabilisent l'essentiel de la résistance, avec des taux de résistance à l'amoxicilline, la streptomycine, et aux sulfamides, de 83 à 87%. Leur résistance aux antibiotiques critiques reste très faible, 2% pour les céphalosporines de troisième et quatrième génération, et 8% pour les fluoroquinolones.

Chez le chien, la résistance à l'amoxicilline, et à son association avec l'acide clavulanique, sont en constante augmentation depuis 5 ans pour les souches urinaires, avec des passages de 30 à 59%, et de 26 à 43%, respectivement. L'espèce féline connaît aussi une hausse de la résistance à ces molécules, de 6% en 2021 et de 13% en 2022. Les résistances aux C3/4G et aux fluoroquinolones sont faibles et stables dans les deux espèces, avec des taux compris entre 4 et 8% depuis 2019.

Globalement, l'évolution des résistances aux Céphalosporines de troisième et quatrième génération (C3/4G) et aux fluoroquinolones, chez *E. coli*, est encourageante chez les espèces mentionnées. Cette stabilité ou diminution reflète les moyens mis en œuvre par la profession vétérinaire pour limiter l'exposition globale aux antibiotiques. La tendance est inversée concernant l'amoxicilline et l'association amoxicilline/acide clavulanique, depuis 2018, avec une augmentation des proportions de souches résistantes, liée à une augmentation de l'utilisation. A propos des autres classes d'antibiotiques, les taux de résistance sont à la baisse depuis 2012.

Les proportions de souches multirésistantes sont identifiées dans 40% des prélèvements de bovins, contre 10-12% chez le chien et le chat. La prévalence de multirésistances est relativement stable depuis 5 ans chez les carnivores domestiques, et est plutôt positive chez les espèces de production, avec une diminution de 8 à 14% selon les espèces concernées. Le taux de résistances varie aussi selon le type de pathologie, avec chez le bovin, 48% de multirésistance chez les souches digestives, contre 11% dans le cadre des mammites.

(2) *Pasteurella spp.*

Les pasteurelles bovines affichent une résistance élevée de 73% à la streptomycine, en baisse de 6% en 2022.

Chez le chat, les résistances à l'amoxicilline sont de 12%, et de 6% pour l'association amoxicilline et acide clavulanique.

(3) *Staphylococcus spp.*

Environ 90% des staphylocoques bovins proviennent de mammites, dont la résistance la plus importante concerne la pénicilline G, avec 17%.

Chez le chien, autour de 75% des *S. aureus* affichent une résistance à la pénicilline G, 20% présentent des résistances aux macrolides et aux lincosamides, et 20% sont résistants à la méthicilline (SARM). 10% des *S. pseudintermedius* sont également résistants à la méthicilline.

Le chat présente un taux de résistance à la pénicilline G de 55% chez les staphylocoques à coagulase positive (CoPS), et les SARM sont deux fois plus représentés, avec 15% de résistance, dans les affections de la peau que dans les otites. 26% des souches de staphylocoques sont résistants aux macrolides, et 17% à la lincomycine.

2. Évaluation du risque de création et de transmission de résistances

L'utilisation abusive des antibiotiques génère une importante pression de sélection sur le microbiome humain, animal et environnemental. En effet, l'arrivée de ces molécules dans un milieu peut sélectionner et favoriser des mutations dans des populations bactériennes par rapport à une molécule donnée, permettant à ces populations résistantes ainsi favorisées de survivre et de transmettre leurs gènes de résistance aux générations suivantes. Des éléments mobiles du génome tels que les plasmides ou les intégrons peuvent encore accroître cette transmission de mutation, en portant le gène muté provenant de l'ADN bactérien, et en facilitant sa transmission par transfert horizontal de gènes (Ben et al., 2019).

D'après Ben et al. (2019), les sujets d'inquiétude majeurs à propos de la hausse de la prévalence des résistances sont : le risque de créer une antibiorésistance

humaine, liée à l'accumulation de gènes de résistances ou de bactéries résistantes ; et le risque de créer une antibiorésistance environnementale, liée à la création de populations réservoirs de gènes de résistance, et de bactéries résistantes.

L'analyse de risque d'antibiorésistance humaine sert à estimer la morbidité et la mortalité causées par des infections à germe résistant, et inclut quatre grands axes : l'identification d'un danger, l'analyse d'exposition, l'analyse dose-réponse, et la caractérisation du risque (Ben et al., 2019).

a) Identification du danger

La problématique ici est de savoir quels effets négatifs sur la santé humaine peuvent résulter d'une exposition aux résidus d'antibiotiques. Nous nous intéresserons principalement à l'émergence et à la stabilisation de résistances, mais une parenthèse concernant leurs autres effets adverses semble importante pour apprécier la problématique de manière plus globale.

Tout d'abord, une fois ingérés, les antibiotiques peuvent interagir avec le microbiote humain et le modifier. L'intensité et la durée des effets varie en fonction du spectre de la molécule, de la dose et de la durée de traitement, de la voie d'administration, et des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la molécule (Jernberg et al., 2010). Des études, résumées dans l'article de Blaser et al. (2016), démontrent que l'exposition aux antibiotiques est fortement associée à une modification du microbiome, due à l'effet à large spectre des molécules incriminées. Des modèles expérimentaux démontrent un lien de causalité entre une exposition aux antibiotiques et un risque accru de développement d'obésité, de diabète, de maladies intestinales inflammatoires, de maladie coeliaque, d'allergies et d'asthme. Des études sur les souris affirment qu'une perturbation de la diversité d'espèces et de souches dans le développement du microbiome, suite à l'exposition à un antibiotique, au cours des premières phases de vie, mène à des altérations métaboliques qui affectent l'adiposité, la croissance osseuse, et le développement du système immunitaire (M. Cox et al., 2014 ; Cho et al., 2012). Ainsi, les jeunes enfants apparaissent comme plus à risque que le reste de la population. En effet, M. Cox et al. (2014) ont étudié l'impact de différentes molécules sur des souris à différentes étapes de leur développement. Dans leurs résultats, en fonction du stade de développement (juvénile en phase de

pré/post-sevrage, adulte, mâle, femelle gestante ou non), les souris présentaient des différences significatives de composition corporelle, en termes de masse maigre, grasse, de composition minérale et densité osseuse. À titre d'exemple, les mâles ayant reçu des pénicillines à faible dose dès la naissance présentaient une masse grasse nettement augmentée, comparés à ceux en ayant reçu au moment du sevrage, qui eux-mêmes présentaient une masse grasse supérieure aux mâles n'en ayant jamais reçu. Cho et al. (2012) ont réalisé une étude similaire, où ils ont traité des souris avec divers antibiotiques à des doses sub-thérapeutiques, et leurs résultats démontrent également une augmentation de la masse grasse, une augmentation de la densité osseuse dans le jeune âge, une perturbation de la composition du microbiote, et enfin une altération du métabolisme hépatique des acides gras et des lipides.

Il est à noter que ces perturbations métaboliques, en plus de l'effet bactéricide ou bactériostatique direct des molécules résiduelles, induisent des dérèglements majeurs du microbiome, et que s'ensuit un cercle vicieux entre ces perturbations et la modification de composition de la flore bactérienne intestinale. Ces perturbations peuvent ainsi participer à l'accélération de la sélection bactérienne, dont l'ingestion d'antibiotiques est à l'origine, et donc à l'accélération de l'émergence de résistances. Ainsi, une fois le déséquilibre amorcé, il peut conduire au développement de bactéries pathogènes, pour lesquelles le pronostic devient très sombre si les germes en question acquièrent des résistances. Ces situations mènent de plus en plus fréquemment à des morts à cause de leur incurabilité.

Les perturbations de microbiote, induites pas les antibiotiques, peuvent persister pendant plus ou moins longtemps, et donc augmenter le risque de créer des résistances, ou à minima de sélectionner des bactéries pathogènes. Jernberg et al. (2010) rapportent des modifications de microbiotes intestinaux, chez le porcelet, pendant 5 semaines après une injection unique d'amoxicilline. Les germes résistants peuvent également persister longtemps, particulièrement si l'acquisition de cette dernière n'augmente pas le coût biologique de l'individu. Malgré un lien de causalité compliqué à établir, Jernberg et al. (2010) ont identifié des gènes de résistance dans des matières fécales d'humain jusqu'à deux ans après une administration de clindamycine pendant une semaine. Les auteurs rapportent qu'en plus de la création de résistances, la pression antibiotique augmenterait la fréquence de transferts des gènes de résistance d'une espèce à une autre.

Additionné à l'émergence de résistances créées par la consommation directe d'antibiotiques, il faut aussi tenir compte du microbiome environnemental et de sa capacité de transferts de germes et de gènes de résistance à l'Homme. De la même manière que dans un individu, les résidus d'antibiotiques créent une pression de sélection dans le microbiote présent dans l'environnement, ce qui génère des réservoirs environnementaux de résistances. Manaia et al. (2017) distingue deux types de bactéries dans les résistomes environnementaux : les transporteurs et les vectrices. Une bactérie transporteur a un rôle dans la dissémination des gènes de résistance dans l'environnement, mais ne peut pas coloniser ou infecter le corps humain ; alors qu'une bactérie vectrice en a la capacité. Ces bactéries vectrices peuvent coloniser un humain transitoirement, mais tout de même transférer leur gène de résistance aux bactéries commensales, ou intégrer sa flore résidente. Les interactions de ces germes avec l'humain vont dépendre des capacités intrinsèques de la bactérie à envahir ou à proliférer dans le corps humain, et des moyens de défense de l'humain en question. Ceci-dit, l'auteur décrit deux modes de transmission majoritaires. Le premier consiste en une colonisation à long terme, silencieuse et cumulative, chez un individu sain. Elle peut être due soit à l'installation permanente de la bactérie vectrice, soit à l'acquisition de la résistance par la flore commensale. Ce genre de situation ne dégénère généralement pas en infection, à moins d'acquérir un statut individuel immunodéprimé, ou de subir une antibiothérapie agressive. Le second mode de transmission de bactéries résistantes à l'Homme passe par une colonisation aiguë, exogène, avec envahissement immédiat de l'hôte. Cette infection exogène découle généralement d'interventions invasive, comme des chirurgies ou des cathétersisations, et est fréquente en unités de soins comme l'hôpital.

- b) Analyse d'exposition
 - (1) Aux antibiotiques

Cette section considère les résidus d'antibiotiques, leur concentration dans un environnement donné, et leur capacité à atteindre la population exposée. Comme exposé dans la première partie de cette thèse, la répartition des différents antibiotiques dans les compartiments environnementaux dépend des propriétés des

molécules, de celles d'une éventuelle matrice donneuse, et de celles de la matrice receveuse. En passant d'un compartiment à un autre, une molécule peut être plus stable, ou s'accumuler, ce qui pose la question d'un éventuel effet cumulatif dans le corps humain. Les compartiments les plus étudiés sont les eaux, les sols et la nourriture. Les eaux et les sols étant largement détaillés dans la première partie de ce manuscrit, nous nous focaliserons ici sur la nourriture et l'eau potable, les principales sources d'exposition de l'Homme.

Les données dans l'eau potable sont éparses. Cependant, nous savons que les détections sont très documentées dans les eaux de surface et les eaux de station d'épuration. Nous savons également que les systèmes d'épuration actuels ne suffisent pas à décontaminer totalement les eaux réintégréées dans le circuit de consommation. Nous nous attendons, pour résumer succinctement les principales caractéristiques énoncées dans la première partie, à trouver les molécules les plus solubles, avec un $\log Kow < 2,5$, et celles ayant la capacité d'adsorption, K_d , la plus faible. Ainsi, d'après Ben et al. (2019), les quinolones, le chloramphénicol, les sulfamides et les macrolides sont les plus fréquemment détectés dans les eaux du robinet. Ben et al. (2019) affirment que les données manquent, à l'heure actuelle, cruellement afin de comprendre complètement la relation entre la population humaine et les résidus d'antibiotiques dans l'environnement. D'après les auteurs, ces études ne sont globalement ni complètement comprises, ni complètement explorés par la communauté scientifique. L'exposition humaine quotidienne à travers l'eau potable a été estimée dans plusieurs études, et semble jouer un rôle limité dans l'exposition totale, par rapport à la nourriture. Ben et al. (2020) ont réalisé une étude dans laquelle ils ont quantifié des résidus d'antibiotiques dans l'eau du robinet dans différents pays. Dans leurs résultats, les auteurs ont détecté un large spectre d'antibiotiques, mais aucun n'a dépassé une concentration de l'ordre de la centaine de nanogrammes par litre. Selon eux, l'effet des antibiotiques dans l'eau potable se rapporte à une exposition à long terme et faible dose, qui, lorsque l'on considère les molécules une à une, ne poserait qu'un faible risque de sélection dans le microbiote humain. En revanche, ils alertent sur l'effet cocktail, qu'une exposition à long terme et à faible dose, à des dizaines voire des centaines de résidus d'antibiotiques, pourrait intervenir grandement en la faveur de la sélection de bactéries résistantes.

Les denrées animales semblant être au cœur de l'exposition humaine aux résidus antibiotiques, il convient de développer leur impact. Dans l'industrie alimentaire, la production de viande et de produits laitiers nécessite l'usage d'une grandes quantités d'antibiotiques, avec plusieurs objectifs : thérapeutiques, prophylactiques, et pour promouvoir la croissance dans certains pays. Ces trois valences occupent des parts plus ou moins importantes de la consommation d'antibiotiques pour chaque pays, selon les problématiques et réglementations en vigueur. En France, il existe des temps d'attente relatifs à chaque antibiotique à la denrée alimentaire concernée, et au mode de production alimentaire (biologique ou conventionnel), afin de protéger les consommateurs des résidus d'antibiotiques. De plus, des mesures sont régulièrement réalisées sur les denrées animales afin de surveiller les pratiques déviantes/à risque (Collineau et al., 2021).

Serrano et al. (2022) ont réalisé une étude sur les résidus d'antibiotiques sur 5357 produits carnés commercialisés aux alentours de la frontière franco-espagnole. D'après leurs résultats, 3,5% des échantillons analysés affichaient un résultat positif avec leur analyseur Explorer, qui permet d'analyser un large spectre d'antibiotiques. Les taux, pour les villes françaises, allaient de 1,3% pour Perpignan, jusqu'à 5,7% pour Toulouse. Les volailles affichaient des taux d'échantillons positifs bien supérieurs à la viande bovine, avec 9,2% pour le canard, 6,3% pour la dinde, 3,9% pour le poulet, contre 1,3% pour le bœuf. 0,2% des échantillons étaient positifs avec un autre analyseur, le Quinoscan, conçu pour analyser les quinolones. Le plus fort taux d'échantillon positif concernait Perpignan, avec 0,5% des échantillons collectés, et en termes d'espèces, le lapin avec 1,3% et le canard, avec 1,2%. Ces résultats montrent que les résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires varient fortement en fonction du type de production, et des pratiques d'administration d'antibiotiques dans un endroit donné. Toujours dans cette étude, les échantillons testés par les analyseurs Explorer et Quinoscan l'ont aussi été par le Laboratoire de Santé Publique du Gouvernement Basque espagnol. Ainsi, le laboratoire a confirmé la présence d'antibiotiques dans 30 prélèvements sur 194, soit 15,5% des denrées testées. Les molécules les plus présentes incluaient les tétracyclines (40,6%), les sulfamides (37,5%), les quinolones (18,8%), et la lincomycine (3,1%). A propos des prélèvements dans les villes françaises, l'équipe a, par exemple, trouvé des concentrations de 88ug/kg d'enrofloxacin dans des échantillons de porc, et de 80ug/kg de sulfadiméthoxine chez le lapin.

Une autre étude, conduite par Wang et al. (2017) a analysé des échantillons de viande, de lait et de produits aquatiques à Shanghai. Parmi 106 échantillons toutes catégories confondues, les chercheurs ont détecté 13 antibiotiques, avec des fréquences de détection allant de 0,9% pour le sulfaméthoxazole à 29,2% pour l'enrofloxacin. Sur les 19 prélèvements de lait, seulement deux affichaient un résultat positif, notamment au chloramphénicol, en concentration alarmante de 3,6mg/L. De façon globale, les antibiotiques étaient environ deux fois plus détectables dans les produits aquatiques (52,1% de détection) que dans les produits carnés (28,6%). Les fluoroquinolones et les sulfamides étaient plus fréquemment détectés dans les produits aquatiques que dans les produits carnés (42,3% de détection contre 2,9% dans le bétail et la volaille), et inversement pour les tétracyclines. Beaucoup d'échantillons présentaient des concentrations au-delà du ug/kg, soit environ mille fois plus concentrés que les antibiotiques dans l'eau du robinet chinoise, dans l'étude de Ben et al. (2020) présentée plus haut. Ces résultats indiquent de très forts taux de résidus d'antibiotiques dans les denrées étudiées, avec un dépassement des limites maximales de résidus dans près de 10% des échantillons. La détection d'antibiotiques humains dans ces produits indique également un mauvais usage des molécules, relativement commun, au vu des forts taux détectés dans certains produits. Les auteurs ont estimé l'exposition humaine, à environ 0-0,1ug/kg/jour d'antibiotiques, avec les produits de la mer occupant une plus grande part que les viandes et le lait.

D'autres études ont corrélé les doses résiduelles d'antibiotiques, dans la nourriture et l'eau de boisson, avec les doses de ces mêmes antibiotiques excrétés dans les urines. Les résultats sont, à l'heure actuelle, peu concluants, du fait de leur manque de cohérence. Par exemple, Wang, Wang, Wang, Zhao et al. (2016) ont détecté, parmi 21 antibiotiques recherchés, des doses quotidiennes ingérées de 0-1mg/kg/jour chez 56,4% des enfants, et 37,4% des femmes enceintes. Ils ont détecté trois phénicolés dans les urines d'écoliers, alors que seulement deux d'entre eux étaient détectables, de manière sporadique dans les échantillons alimentaires. Une autre étude de Wang et al. (2015) présente des fréquences de détection de l'enrofloxacin plus élevées dans les produits alimentaires que dans les urines. De tels biais peuvent être dus à un usage thérapeutique, des molécules détectées pendant l'étude, par les participants d'une étude, à d'autres voies d'exposition que l'alimentation et la boisson, ou bien à un métabolisme différent dans le corps humain par rapport aux animaux.

Il est à retenir, de cette partie, que l'exposition aux résidus d'antibiotiques présents dans l'alimentation suit un modèle long terme-faibles doses. Une telle exposition présente peu de risque suite à l'exposition à une molécule isolée, mais que la combinaison de dizaines de molécules à faible dose peut engendrer un effet cocktail dont nous ne maîtrisons pas les conséquences en termes de santé et d'antibiorésistance. De plus, le dépassement des LMR et les mauvaises pratiques d'usage des antibiotiques, moins fréquentes, du moins en France, mais toujours présentes, sont des facteurs de risques supplémentaires de développement de résistances. L'alimentation semble jouer un rôle prédominant dans l'exposition aux antibiotiques, par rapport à la prise de boisson, ce qui semble logique puisque la grande majorité des antibiotiques présents dans l'eau sont déjà en quantités résiduelles, en plus d'être très diluées. En revanche, les concentrations quotidiennes ingérées, énoncées plus haut, ne comprennent que l'alimentation comme mode d'exposition, ce qui sous-estime probablement les doses réellement assimilées quotidiennement.

(2) Aux bactéries et aux gènes de résistance

L'exposition aux résidus d'antibiotiques est un facteur important de création de résistances. En plus de cette dernière, il faut également tenir compte de l'exposition aux bactéries résistantes, et aux transferts de gènes de résistance. Comme exposé en première partie, la contamination environnementale par les bactéries résistantes et leurs gènes de résistance découle principalement des eaux usées, des usines de fabrication des antibiotiques, et des effluents issus d'élevages traités. Ces milieux, à haute densité microbienne, avec des doses sub-thérapeutiques d'antibiotiques, et des nutriments en quantité suffisantes pour permettre la croissance des colonies, constituent les points chauds de la création et de la dissémination des résistances. Par exemple, Malecka-Adamowicz et al. (2016) ont démontré une proportion de 50% de staphylocoques, isolés dans l'atmosphère d'une station de traitement des eaux usées, résistants à la pénicilline, avec 20% résistants à l'érythromycine, 11% à la rifampicine, 6% à la tétracycline, 3% à la gentamicine.

Les gènes de résistance aux tétracyclines et aux sulfamides, probablement du fait de leur utilisation extensive, sont les principaux reportés dans les effluents et les

boues de stations d'épuration, dans les eaux de surface et les sédiments, le fumier et les sols amendés (Ben et al., 2019).

Cependant, malgré le développement des outils technologiques, le traçage de l'antibiorésistance est probablement aujourd'hui limité. En effet, beaucoup d'informations manquent dans la base de données des gènes de résistance pour comprendre plus en détails l'exposition aux bactéries résistantes et aux gènes de résistance. De plus, possiblement en raison des phénomènes de co-sélection, la relation entre les gènes de résistance avec leurs antibiotiques correspondants demeure complexe et n'est pas définitivement éclaircie. Le destin environnemental des gènes de résistance et des antibiotiques varie selon les caractéristiques environnementales, du gène de résistance et de son support (plasmide, transposon, intégron), et de la molécule.

Les données manquent quant à la quantification de l'exposition humaine journalière aux bactéries résistantes et aux gènes de résistance. En effet, il faut tenir compte de la biodisponibilité des gènes de résistance, et nombreuses voies d'exposition : l'inhalation, l'ingestion, le contact cutané, le contact avec l'eau et les animaux de ferme. De plus, par nos habitudes de consommation, ces bactéries ou gènes ont des chances d'être dégradés par la chaleur ou la digestion. Ainsi, contrairement à l'exposition aux antibiotiques, l'alimentation n'est pas la piste d'étude privilégiée pour attester de l'exposition humaine aux bactéries résistantes et aux gènes de résistance ; et l'inhalation et le contact cutané restent des pistes à explorer.

c) Analyse dose-réponse

Il s'agit ici d'étudier la relation entre une concentration en antibiotiques et la probabilité d'émergence d'une résistance bactérienne. La réponse bactérienne à un antibiotique peut-être concentration-dépendante, et engendre des conséquences à plus ou moins long terme sur la communauté bactérienne. Un antibiotique à forte dose devient bactéricide pour la plupart des antibiotiques. Le problème se pose lorsque les concentrations sont retrouvées à des doses plus faibles, car ces conditions permettent des réponses cellulaires différentes, comme des mutations, des expressions de gènes différentes, des transferts horizontaux de gènes, et peuvent mener à de

l'antibiorésistance. Il existe, pour mesurer la réponse d'une population bactérienne suite à la pression d'un antibiotique, des marqueurs génotypiques tels que l'abondance absolue et relative de gènes de résistances, et leur diversité ; et des marqueurs phénotypiques, comme la croissance bactérienne. Les marqueurs génotypiques sont plus sensibles que les marqueurs phénotypiques et permettent une meilleure appréciation du transfert horizontal de gènes, des co-sélections, de l'activité des plasmides, et *in fine*, de l'antibiorésistance (Ben et al., 2019).

Plus la sélection de résistances se déroule à des concentrations basses, plus le risque de sélection dans l'environnement ou le corps humain augmente (Ben et al., 2019). Il est nécessaire ici de définir deux concepts essentiels, que sont la concentration minimale inhibitrice, et la concentration minimale sélective. La première correspond à la plus faible dose au-dessus de laquelle la croissance bactérienne est inhibée. Ensuite, la concentration minimale sélective désigne un intervalle de concentrations, inférieures à la concentration minimale inhibitrice, qui favorise la sélection de résistances. Les modèles pharmacodynamiques suggèrent qu'une sélection de résistance a lieu généralement à des doses situées entre la concentration minimale inhibitrice de la souche sensible, et celle de la souche résistante. Gullberg et al. (2011) ont étudié la sélection de bactéries résistantes à très faibles doses d'antibiotiques, essayant de se rapprocher de concentrations pouvant être détectées dans l'environnement, à la suite d'une contamination. Les auteurs ont étudié la sélection de résistances chez des souches d'*E. coli* et de *S. typhimurium*, suite à l'exposition à des gradients de très faibles concentrations de tétracyclines, de fluoroquinolones et d'aminoglycosides. Leurs résultats révèlent, par exemple, qu'une concentration de 0,1 à 1 µg/mL de tétracycline suffit à inhiber totalement la croissance d'une souche sensible de *S. typhimurium*, alors qu'il est nécessaire d'exposer la souche résistante à 10 µg/mL pour que sa population commence à décliner, et jusqu'à 100 µg/mL pour l'inhiber totalement, soit un facteur 10 à 100 fois supérieur. Ils ont également réalisé des ratios souche résistante/souche sensible, en présence ou non d'antibiotique, afin de comprendre l'équilibre d'une communauté bactérienne dans de telles conditions. Nous pouvons noter qu'en absence d'antibiotiques, le ratio résistante/sensible est diminué, indiquant un coût biologique trop élevée pour le maintien de la résistance. Ces souches résistantes pourraient donc présenter un déclin naturel en conditions environnementales, en l'absence totale de l'antibiotique en question. En revanche, il est intéressant de noter que, plus la concentration en

antibiotique augmente, plus le ratio résistant/sensible croît rapidement. Ainsi, la souche résistante prend l'ascendant sur la souche sensible, jusqu'à ce que l'antibiotique atteigne une concentration délétère à sa croissance. Enfin, les auteurs ont déterminé les concentrations minimales sélectives des antibiotiques étudiés. L'équipe a établi une concentration minimale sélective pour les tétracyclines d'environ 15 ng/mL, 1% de la concentration minimale inhibitrice. Ainsi, pour *S. thyphimurium* dans ces conditions expérimentales, la sélection de la souche résistante a lieu à des concentrations comprises entre 15 ng/mL et 1,5 ug/mL. Un tel intervalle n'est évidemment pas généralisable, et les auteurs, en testant les autres molécules, ont par exemple établi une concentration minimale sélective de 0,1 ng/mL pour la ciprofloxacine, soit 1/230^{ème} de sa concentration minimale inhibitrice. Il est important de noter que ces intervalles, concentrations minimales inhibitrices et sélectives, sont probablement très influencés par les conditions expérimentales, et qu'en conditions réelles, avec tous les facteurs de variations environnementaux cités plus haut et la diversité des souches, ils sont susceptibles de varier. L'intérêt de cette étude est de prouver que, malgré des conditions environnementales changeantes, des résistances peuvent naître lors d'exposition à des concentrations d'antibiotiques retrouvés dans l'environnement.

Les résultats de cette étude suggèrent également qu'à cause d'un coût biologique élevé pour les souches résistantes étudiées, une pression de sélection réduite peut permettre à des souches sensibles de coloniser à nouveau un milieu conquis par une souche résistante. Ce point est démenti par plusieurs études, dont celle d'Andersson et al. (2010), dont les données indiquent que le taux de réversibilité des populations résistantes et sensibles serait trop lent voire absent au niveau communautaire. Selon eux, plusieurs facteurs sont à prendre en compte, dont la réduction du coût biologique par des mutations compensatoires, ou des co-sélections entre le gène de résistance et un autre, permettant une meilleure survie.

L'indicateur PNEC (predicted no-effect concentration) a été créé pour estimer la concentration maximale, pour chaque antibiotique, ne facilitant pas la sélection de résistances. Il délimite ainsi le risque d'apparition de résistance, et pourrait servir d'indicateur réglementaire d'exposition environnemental aux antibiotiques. Il permet de mesurer la concentration d'antibiotiques au-dessus de laquelle le risque de sélection de résistances augmente de manière significative. Il est à noter que c'est un indicateur généraliste, ne tenant pas compte de la bactérie mise en face, ni des

caractéristiques de l'environnement. Dans l'article de Bengtsson et al (2016), 28% des rejets de stations d'épuration étudiées présentaient des taux d'antibiotiques supérieurs à leur PNEC. Puisque les rejets sont très fortement dilués dans l'environnement, c'est un paramètre pertinent à mesurer directement en sortie d'usine pharmaceutique ou de station d'épuration. Les auteurs soulignent que selon eux, l'essentiel de la sélection est réalisé en sortie d'usine que dans l'environnement, où, toujours selon eux, les concentrations d'antibiotiques sont situées au dessus des valeurs de PNEC. Ainsi, stériliser les effluents en sortie d'usine est plus efficace, vis-à-vis de l'introduction de gènes et de bactéries résistantes, qu'améliorer les capacités de filtration des infrastructures responsables du déversement d'antibiotiques dans le milieu.

d) Caractérisation du risque

La question est ici d'étudier à quel point l'exposition à l'antibiorésistance, associée aux résidus antibiotiques environnementaux, est dangereuse pour la santé humaine. Il s'agit, en combinant l'identification du danger, sa caractérisation, l'analyse d'exposition, et l'analyse dose-réponse, d'estimer le nombre de maladies infectieuses causées par des souches résistantes issues des résidus environnementaux, ainsi que le nombre de morts résultant de ces infections. Ce nombre résulte de la combinaison entre la probabilité d'émergence d'une bactérie résistante pathogène, et la probabilité pour cette bactérie d'infecter un hôte (Ben et al., 2019).

Répondre à cette question est extrêmement complexe, car cela requiert d'identifier les germes, voire les souches en cause, la capacité de ces bactéries, pour chaque type, à infecter un organisme humain, leur capacité à intégrer la flore résidente, enfin leur mode de transmission entre humains. Il est également nécessaire d'étudier le potentiel de chaque souche à acquérir des gènes de résistance, la mobilité de ces gènes, et le pool de gènes de résistance déjà présentes. Bien que connaître toutes ces informations est crucial, leur plus-value est limitée si l'on ne connaît pas les doses infectantes des bactéries d'intérêt. En effet, un des problèmes actuels est que la littérature fournit des doses infectantes pour certaines bactéries : *S. aureus* ($>10^5$ cellules), *M. tuberculosis* (>10 cellules), ou des souches entérohémorragiques d'*E.*

coli (>10 cellules), mais n'en fournit aucune pour les clones résistants de ces mêmes bactéries (Manaia et al., 2017).

Il est difficile de trouver des données chiffrées quant au nombre d'infections et de morts causées par l'antibiorésistance associée aux résidus antibiotiques environnementaux. La plupart des études rapportent des statistiques globales, sans tenir compte de la dichotomie entre les infections nosocomiales, issues d'une pression de sélection directe en milieu de santé, et les infections en dehors de ce cadre-là. Ainsi, Cassini et al. (2019) rapportent, dans leur étude à l'échelle de l'union européenne, que les personnes les plus touchées par les germes résistants sont les enfants de moins de 1 an, ainsi que les personnes de plus de 65 ans. Les germes causant le plus de mortalité sont les *K. pneumoniae* résistants aux céphalosporines de troisième génération (6,6% des infectés), et les *S. aureus* résistants à la méthicilline (5% des infectés). La France figure parmi les pays les plus touchés d'Europe par l'antibiorésistance. En effet, l'espérance de vie, corrigée de l'incapacité, mesure le nombre d'années perdues à cause d'une invalidité ou d'une mort précoce, et la France est classée sixième d'Europe, en 2015, selon ce critère (Cassini et al., 2019), bien au-dessus de la moyenne européenne. La France compte à elle seule 125 000 personnes infectées par des germes résistants en 2015, dont 5500 décès, lorsque l'Europe entière compte 670 000 infections et 33000 décès.

B. Participation de la faune sauvage

Après avoir étudié le potentiel de genèse de résistances dans l'environnement, il est temps de s'intéresser au rôle de la faune sauvage dans ce schéma. En effet, une évaluation de l'exposition environnementale aux antibiotiques et aux résistances ne saurait être complète sans inclure la faune sauvage, qui a, nous allons le détailler, un rôle ambivalent.

1. Exposition et rôle de la faune sauvage

a) Voies d'exposition

(1) Appréciation générale

Que ce soit aux antibiotiques ou aux gènes de résistance, les voies d'exposition principales de la faune sauvage sont le contact, direct et indirect, le sol et l'eau.

La voie par contact concerne les animaux vivant proche des habitations et infrastructures agricoles, majoritairement des petits mammifères et insectes, ou ceux élevés pour la chasse. Ces animaux peuvent être en contact direct avec des humains, lorsqu'ils sont piégés, chassés ou soignés ; ou indirect lors de contact avec des selles ou de la viande d'animaux domestiques ou d'élevage, du compost, des détritrus, voire des excréments humains (Vittecoq et al., 2016).

L'exposition par le sol résulte du dépôt direct d'urines ou de selles contaminées, de l'épandage de fumier contaminé, des eaux de ruissellement, et constitue une voie de contamination importante pour la faune et microfaune locale.

La transmission par l'eau est la voie la plus déterminante, car elle touche un compartiment beaucoup plus vaste et permet de disséminer les résistances, *in fine*, à tous les milieux et tous les organismes, en proportions relatives. Les quatre bactéries les plus étudiées et les plus problématiques en termes de résistance sont *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. spp.*. Il a été montré qu'elles peuvent persister dans l'eau sur des périodes plus ou moins longues selon la souche ou les conditions environnementales (Vittecoq et al. 2016). Comme énoncé dans les parties précédentes, les stations d'épuration sont actuellement très limitées en termes de retrait des antibiotiques, des bactéries résistantes et de leurs gènes. Ainsi, elles constituent souvent un point de départ, et la contamination se dissémine le long du courant. La même logique s'applique aux effluents d'élevage, qui peuvent également servir de source de pollution. Ce point de départ peut éventuellement être plus grave car la plupart des effluents d'élevage ne subissent aucun traitement du tout, et délivrent dans les cours d'eaux annexes un concentré d'antibiotiques et de gènes de résistance. Quelle que soit la source de pollution, cette dernière augmente en aval des activités humaines, et donc la résistance a plus de chances d'être transmise à la faune sauvage du fait de leur habitat, de leur dynamique démographique, ainsi que de leur mode d'alimentation et de boisson. Furness et al. (2017) ont réalisé une étude

dans laquelle ils proposent les petits mammifères comme sentinelles de la transmission environnementale de résistance. Ils se sont placés sur divers sites, en bord de rivière, en aval d'une station de traitement des eaux usées, et ont collecté des petits mammifères pour comparer les résistances chez les *E. coli* présentes dans leurs selles, à l'ampicilline, au triméthoprime, à la ciprofloxacine, et au céfotaxime. Ils ont créé deux groupes, sur la rive et à l'intérieur des terres, afin de les comparer également entre eux. Parmi, les animaux piégés à l'intérieur des terres, quelle que soit l'espèce et l'antibiotique étudié, les résistances étaient nettement plus faibles que chez les individus capturés sur la rive. En effet, les animaux capturés dans les terres présentaient des résistances à l'ampicilline, au triméthoprime, à la ciprofloxacine et au céfotaxime, respectivement de 26%, 6%, 2%, et 0% ; contre 60%, 30%, 19% et 14% chez les animaux piégés sur la rive. Au total, ces derniers présentaient un taux de résistance de 79% chez les *E. coli* de leurs matières fécales, soit plus de deux fois plus importante que chez les animaux prélevés dans les terres. Un autre point de cette étude est d'analyser l'abondance des bactéries résistantes chez les animaux capturés. Il a été montré que les individus piégés sur la rive présentaient une quantité environ 10 fois supérieure d'*E. coli* résistantes que les individus piégés à l'intérieur des terres. Selon les auteurs, les effets marqués du lieu de vie, quant au taux de portage et à l'abondance d'*E. coli* résistantes chez les individus piégés, supportent l'hypothèse que la proximité avec l'eau, dans un contexte de pollution environnementale, augmente la probabilité de générer des résistances chez *E. coli*.

Il est à retenir que ces voies, ainsi que les compartiments atteints, sont interconnectés, et qu'une approche globale incluant les modalités d'introduction des polluants dans l'environnement, les dynamiques des écosystèmes impactés, et le comportement de la faune propre à chaque habitat, est indispensable pour appréhender cette problématique dans son ensemble.

(2) Interface faune domestique/faune sauvage

La faune domestique, notamment dans les fermes, est régulièrement en contact avec les animaux sauvages. Ils peuvent l'être soit par contact direct, soit par contact indirect, autour des points d'eau et d'alimentation, ou oro-fécal. Il existe donc une importante transmission d'antibiorésistance à cette interface.

Alors que l'Homme est principalement responsable du phénomène d'émergence d'antibiorésistance dans l'environnement, la faune peut constituer un réservoir majeur, dont il faut tenir compte dans une démarche One Health. Lee et al. (2022) ont étudié la transmission de l'antibiorésistance à l'interface élevage/faune sauvage, et leurs résultats soulignent ce phénomène. Les auteurs ont mis en évidence des taux de résistance au céfotaxime de 8,3% chez les animaux d'élevage, contre 52,1% chez les animaux sauvages, une prévalence étonnement élevée, du fait que c'est une molécule inutilisée en prophylaxie, et qu'en tant que céphalosporine de troisième génération, elle est peu utilisée de manière générale. Les auteurs ont constaté que les animaux sauvages capturés dans les zones de pâtures avaient un microbiote plus proche du bétail que celui de leurs congénères échantillonnés hors de ces zones, et ils ont pu identifier que la transmission du microbiote se faisait plutôt du sanglier au bétail que l'inverse. Il est intéressant de noter que dans cet article, le microbiote du bétail n'affecte que très peu celui de la faune sauvage, suggérant un faible risque de transmission dans ce sens. Le groupe présentant le plus de résistance au céfotaxime était celui des sangliers capturés hors des zones de pâture, suivi de ceux capturés dans ces zones, suivi du bétail. Les chercheurs déclarent dans leur discussion que bien qu'un transfert semble exister de la faune sauvage vers le bétail, la possibilité d'une transmission directe reste à élucider, et qu'étant donné que les sangliers n'ont pas pu recevoir d'antibiotiques de manière intentionnelle, ils ont probablement acquis leurs résistances à proximité de l'Homme, de l'agriculture, à travers l'eau et les sols contaminés.

Liu et al. (2024) confirment ces résultats, dans leur étude sur le potentiel du sanglier à être un réservoir de résistance aux β -lactamases à spectre étendu à l'interface élevage-faune sauvage, en Floride. Ils ont également constaté des taux de résistance de 51,9% au céfotaxime chez le sanglier, contre 8,5% chez les animaux de rente. Les auteurs constatent une hausse de 3,8% à 25,9% de la prévalence des bactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu chez le sanglier entre 2017 et 2018, alors que les bactéries en question sont absentes chez les vaches en pâture. Les auteurs ont mis en évidence un portage asymptomatique dans la faune sauvage, lui suggérant un rôle de réservoir de ces bactéries. Dans leurs résultats, la diversité de gènes de résistance était 6 fois supérieure chez le sanglier que chez le bétail, et leur abondance était également 3 fois supérieure, supportant l'hypothèse de la faune sauvage comme réservoir.

Ma et al. (2019) proposent des mesures de gestion pouvant être prises dans les exploitations agricoles afin de limiter les contacts avec la faune sauvage, et donc la dissémination des résistances. Ainsi, une exploitation plus petite est plus facilement gérée et permet donc, de manière générale, une meilleure hygiène. De plus, l'isolement des malades, la gestion de morts, le nettoyage régulier de l'eau de boisson constituent des bonnes pratiques permettant de diminuer la pression infectieuse et de sélection, ainsi que l'usage globale d'antibiotiques. Nourrir les veaux avec le surplus de lait infecté constitue également un facteur de risque et il a été mis en évidence une augmentation de la prévalence d'*E. coli* productrices de β -lactamases à spectre étendu dans ces conditions. L'installation de barrières anti-faune sauvage, l'interdiction de nourrissage, l'abattage, ainsi que l'achat de chiens de troupeaux peuvent aussi permettre de diminuer les contacts avec les animaux de ferme.

2. En fonction des différences comportementales

Les écosystèmes sont composés d'une faune diverse dont la démographie et les habitudes comportementales et alimentaires sont différentes. Ces divergences influencent l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques et aux résistances, ainsi que leur capacité à les concentrer et les disséminer. En effet, une faune sédentaire subirait pas les mêmes effets qu'une population nomade, et aurait plutôt tendance à concentrer les résistances qu'à les disséminer sur des longues distances. Les oiseaux constituent, selon cette hypothèse, le taxon le plus à risque, par rapport à leur grande capacité de dispersion et à leur alimentation dépendant de plus en plus de la proximité avec des installations humaines considérées comme des points chauds de genèse et de dissémination de résistances, comme les stations d'épuration, décharges à ciel ouvert, les fermes, ou les poubelles (Wyrsh et al., 2022). Wyrsh et al. (2022) ont réalisé une étude pour étudier le potentiel de dissémination des résistances portées par le goéland, une espèce particulièrement adaptée au contact de l'Homme et aux espaces péri-urbains. Les auteurs ont réalisé des écouvillons cloacaux sur 504 de ces oiseaux sauvages, et ont démontré non seulement un fort portage de résistance, mais également, par comparaison phylogénétique avec des prélèvements humains, une transmission interspécifique. Ils ont isolé 425 types d'*E. coli*, parmi lesquelles figurent

des résistances au carbapenem, au cefotaxime et à la ciprofloxacine. Ils ont pu établir que certains types de plasmides codant pour un carbapenémase conféraient également une faculté de multirésistance aux *E. coli* étudiées.

D'autres études se sont focalisées sur la capacité du régime alimentaire à générer et entretenir des résistances. En effet, un comportement herbivore, prédateur, omnivore, opportuniste ou charognard influencerait également l'exposition aux antibiotiques et à leurs résistances. Les résultats des différentes études étant peu cohérents, il est difficile de tirer des conclusions claires. Il semblerait que les carnivores et les omnivores aient tendance à porter plus de résistances, sans pouvoir être assertif (Vittecoq et al. 2016). Dias et al. (2017) se sont intéressés à ce paramètre, en comparant des souches d'*E. coli* issues de prélèvements fécaux d'ongulés sauvages au Portugal. Le cerf étant herbivore et le sanglier, omnivore, les auteurs ont pu mettre en évidence des différences significatives entre les deux espèces. Les sangliers présentaient des taux de résistance systématiquement plus élevés que les cerfs, avec 10,9% pour le co-trimoxazole, 10,9% pour la tétracycline, 7,27% pour la streptomycine, 3,64% pour l'ampicilline, contre, chez le cerf, respectivement 3,33%, 7,78%, 2,22% et 1,11%. 3,3% des isolats présentaient une multirésistance aux quatre antibiotiques, dont la plupart venaient d'excréments de sanglier. Les auteurs soulignent que les molécules affichant les plus forts taux de résistance (tétracyclines, pénicilline, aminosides) sont également les plus vendues au Portugal et en Europe. Ainsi, il est peu surprenant de voir un schéma de résistance correspondant à cela. Ces différences entre régime alimentaire peuvent s'expliquer par des habitudes différentes. Les sangliers sont omnivores, leur territoire couvre de grandes aires qui sont souvent recoupées avec des habitations humaines, où ils peuvent se nourrir de déchets animaux et humains ; tandis que les cerfs sont herbivores et ingèrent la plupart des plantes à leur disposition. Ainsi, par leurs comportements et leurs habitudes alimentaires, les sangliers seraient plus exposés aux activités anthropogéniques, et donc seraient plus exposés aux antibiotiques et aux gènes de résistance d'origine humaine. Les microbiomes plus riches et diversifiés des herbivores peuvent également contribuer à diluer les résistances et à limiter leur apparition.

En conclusion de cette partie traitant de l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques, il est important de souligner plusieurs points : les habitats naturels les

plus impactés sont ceux recelant la plus grande diversité de bactéries résistantes portées par les animaux sauvages ; les caractéristiques écologiques de chaque espèce, et leur mode de vie, leur confèrent un rôle plus ou moins déterminant dans l'épidémiologie de l'antibiorésistance (Vittecoq et al. 2016). Les espèces omnivores et/ou anthropophiles semblent plus à risque de porter et de disséminer des résistances que d'autres espèces. Enfin il est important de considérer que différentes espèces bactériennes peuvent partager et se transmettre des gènes de résistance par transfert horizontal. Ainsi, dans l'étude épidémiologique des résistances, il est important de prendre en compte les micro-organismes non pathogènes pour l'Homme, car elles peuvent tout de même abriter des résistances et les partager aux espèces problématiques pour la santé humaine (Laborda et al. 2022). Par les exemples et les études citées, nous avons pu voir que la faune sauvage, en étant exposée à cette pollution, joue également un rôle de réservoir de résistances, important dans la compréhension du phénomène d'un point de vue One Health.

IV. Mise en place d'une étude expérimentale

Ce travail vise à remplir deux objectifs. L'objectif principal est de préparer une étude expérimentale afin de mesurer l'importance de la contamination aux antibiotiques de la faune sauvage via l'exposition aux antibiotiques présents dans l'environnement. Il s'agit de répondre à la question : la faune sauvage est-elle exposée à de faibles doses d'antibiotiques pouvant secondairement favoriser la sélection de germes résistants dans leur tube digestif ? Pour cela, il est primordial de réaliser une étude populationnelle, afin d'évaluer la prévalence des antibiotiques au sein d'une communauté et de qualifier la circulation des molécules, donc caractériser l'exposition des individus tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Le second objectif est de comparer une zone très densément peuplée et à faible densité d'élevage, et à l'inverse, un bassin d'élevage, comprenant une plus faible urbanisation. Réaliser cette comparaison permettrait de distinguer, pour les antibiotiques communs aux humains et aux animaux d'élevage et domestiques, la part imputable aux activités de soins vétérinaires de celle propre à la médecine humaine. En effet, les conséquences d'une exposition via l'alimentation à de faibles doses d'antibiotiques de la faune sauvage, peuvent être l'émergence de bactéries résistantes dans leurs tubes digestifs, et peuvent être non négligeables pour la santé humaine. Arnold et al. (2016) décrivent que des aires densément peuplées en humains et bétail, couplé à une mauvaise gestion des résidus d'antibiotiques, peuvent permettre de propager l'antibiorésistance à une très large échelle. Les mêmes auteurs remarquent que la faune péri-urbaine est plus touchée par des germes résistants que la faune plus éloignée des activités humaines, ce qui selon eux n'est pas surprenant, dû en partie au déséquilibre de leurs pratiques alimentaires par l'ingestion de déchets humains.

Il serait enfin possible, selon le lieu de vie de l'espèce animale, de son territoire, et du nombre d'individus échantillonnés, d'établir un gradient d'exposition en fonction de l'éloignement de la zone urbaine.

A. Matériel et méthode

1. Choix du milieu d'étude

Il est utile de rappeler que la faune sauvage subit diverses pressions antibiotiques, provenant soit de la médecine humaine, soit des pratiques médicales vétérinaires et agricoles, par exemple l'épandage. Les antibiotiques vétérinaires peuvent provenir des populations domestiques traitées, ou bien des filières de rente, qui elles-mêmes contiennent une multitude de types d'élevages avec des caractéristiques très différentes. L'usage d'antibiotiques donne naissance à divers compartiments sources de contamination, directe ou indirecte, qui ont été détaillés dans la première partie de ce travail.

L'interface de contact avec la faune sauvage joue également un rôle dans la dissémination des résistances, avec par exemple une contamination directe liée au niveau de biosécurité d'une exploitation (Davies and al., 2019). Il est donc extrêmement important de définir l'échelle de l'étude, ainsi que l'interface à étudier. Ici, nous cherchons, en partie, à comparer une zone de forte densité humaine et à faible densité animale, à une autre dont les proportions sont inversées. Il faut donc définir trois zones, deux correspondants à ces critères de densité, et une zone neutre qui servira de témoin pour la comparaison. Cela pourrait être par exemple dans une zone protégée, de faible densité humaine et animale. Pour chaque zone, il s'agit de déterminer le point d'entrée dans l'environnement du principal compartiment source, qui servirait de point central de la zone, et de réaliser les prélèvements à partir de ce point, et de s'en éloigner pour étudier d'une part, l'effet de la distance sur la contamination, mais également pour permettre à d'autres compartiments sources d'avoir leur place dans l'étude. Par exemple, admettons que la zone anthropisée contienne une station d'épuration. Il faudrait placer le point central de la zone sur cette station, et réaliser des prélèvements autour de ce point, mais également à distance. Si un point de prélèvement à distance révèle une contamination plus élevée que proche de la station, alors il est probable qu'un autre compartiment soit source de contamination ailleurs, par exemple un contact direct entre la faune sauvage et les déjections des animaux domestiques. Il ne faut cependant pas oublier que les cours d'eau peuvent être contaminés par des résidus, accessibles à la faune sauvage qui

s'y abreuve, et donc bien prendre en compte la cartographie des ruissellements dans la stratégie d'échantillonnage.

2. Choix des échantillons

a) Critères d'inclusion

Afin de mettre en place une étude la plus pertinente possible, il s'agit de sélectionner méticuleusement les espèces animales. Elles doivent répondre à plusieurs critères, qui les feraient correspondre à la définition d'espèce sentinelle (OFB, 2024) :

- Posséder des effectifs suffisants,
- Être facilement identifiable,
- Être représentative du milieu étudié,
- Être accessible
- Doit pouvoir fournir assez de tissu pour permettre des analyses
- Être une espèce longévive sédentaire
- Leur potentiel rôle de réservoir de résistance doit être suffisamment documenté,
- Que les voies d'exposition aux contaminants soient bien caractérisées,

Arnold et al. (2016) affirment que le potentiel de dissémination d'antibiorésistance par la faune sauvage dépend de leur statut vis-à-vis de la résistance, de leur contact plus ou moins rapproché avec les populations humaines, et de leurs mouvements dans l'espace.

Pour cette étude, nous ne souhaitons pas nous placer à l'échelle d'une parcelle par exemple, plutôt à une échelle territoriale, et seulement terrestre. Il faut donc sélectionner les espèces-cibles en conséquence, qui soient ubiquistes étant donnée la diversité des milieux étudiés, et nous avons sélectionné le sanglier, le renard et le chevreuil, trois espèces remplissant à la fois les objectifs d'échelle, ainsi que les critères d'espèce sentinelle. Il serait pertinent d'obtenir autant de prélèvements de jeunes animaux que d'animaux plus âgés, car ils ne donnent pas les mêmes informations. Les prélèvements sur des animaux adultes permettraient de faire un constat global de l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques, tandis que les

échantillons de jeunes animaux, avec leur comportement de dissémination une fois la maturité sexuelle atteinte, permettraient de mieux appréhender la dispersion des molécules dans l'environnement.

(1) Caractéristiques des espèces

Les données présentées ici sont issues du portail technique de l'office français de la biodiversité.

Comme indiqué précédemment, le sanglier, le renard et le chevreuil constituent des espèces intéressantes à inclure dans notre étude, car elles répondent à tous les critères d'inclusion, et ont l'avantage d'être complémentaires, ne serait-ce que par leurs coutumes alimentaires variées : omnivore fouisseur pour le sanglier, herbivore brouteur pour le chevreuil, et omnivore/carnivore opportuniste pour le renard.

Premièrement, détaillons le cas du sanglier. C'est une espèce très représentée à l'échelle nationale, avec environ 800 000 prélèvements en 2018. C'est une espèce sédentaire et adaptée à une relative proximité humaine, autant autour des agglomérations que des exploitations agricoles. Elle est dite plastique, s'adaptant facilement à des environnements variés. Les contacts avec l'Homme et les infrastructures sont réguliers et fréquents. Ce dernier est omnivore fouisseur, ce qui l'amène à prospecter dans toute sorte d'environnement, et qui explique son attraction pour les zones péri-urbaines, où il peut compléter son alimentation par des déchets organiques jetés par les humains. Bien que possédant un vaste domaine vital, de 500 à 1000ha pour les femelles hors période de reproduction, et de 1000 à 2000 ha pour les mâles, il est considéré comme une espèce sédentaire. Sa densité démographique augmente dans certaines zones de novembre à janvier, avec l'approche de la période de reproduction, et de mars à mai, avec l'arrivée des naissances. Enfin, la constitution du groupe social est importante à connaître pour notre étude, car il peut participer à conditionner une période de prélèvements. L'espèce vit en groupe matriarcal ; les laies sont groupées en compagnie et restent avec leurs marcassins, jusqu'à environ 2 ans,

âge auquel les femelles rejoignent généralement la compagnie, et où les mâles s'émanent et vivent solitairement hors des périodes de reproduction, qui dure approximativement de novembre à juin. L'espèce est présente dans toute la France métropolitaine, et ses effectifs ne cessent d'augmenter malgré l'importante pression de chasse.

À propos du chevreuil, c'est également une espèce très représentée sur le territoire français, avec près de 600 000 prélèvements en 2018. C'est également une espèce sédentaire et plastique, avec une préférence pour l'écosystème de bordure de forêt. La fragmentation de son habitat, due à l'implantation constantes de nouvelles routes et infrastructures le pousse cependant à explorer l'environnement urbain fréquemment. C'est un herbivore strict, qui affectionne les végétaux semi-ligneux, et que l'on retrouve donc facilement sur les parcelles agricoles. Notons qu'il est plus susceptible de s'y trouver de mi-juillet, début de la période de rut, et le début de l'hiver, où ses besoins alimentaires se font plus importants. Son domaine vital est très restreint par rapport à celui du sanglier, ne mesurant en automne-hiver que 15 à 30 hectares en milieu forestier, et 100 à 150 hectares en milieu agricole sur cette même période. Vers mai-juin, le domaine vital de la chevrette se limite à moins de 20 hectares, coïncidant avec la période des mises-bas. Ce dernier se réétend jusqu'en septembre en fonction de la mobilité des faons. La densité démographique de l'espèce augmente entre mi-juillet et mi-août, avec le rut. En termes de comportement social, c'est une espèce solitaire la plupart du temps, spécialement les brocards. La plupart du temps, les mères vivent seules avec leurs faons de l'année, et le groupe éclate à la fin du printemps avec les naissances de nouveaux faons. Cependant, nous pouvons noter un regroupement des femelles et de leurs petits, avec un ou deux mâles par groupe, pendant la période hivernale.

Enfin, le renard constitue un excellent candidat complémentaire des deux espèces précédentes. Malgré une population plus difficile à évaluer, l'OFB évalue son taux de chasse à 600 000 animaux prélevés par an. Il est retrouvé dans tous les écosystèmes, y compris urbain. Son mode de vie, en partie carnivore, l'amène à prospecter dans de nombreux environnements, à la recherche de rongeurs à prédater, notamment dans les parcelles agricoles. On l'y retrouve aussi car il consomme les fruits de certaines plantes et les épis de certaines céréales. Sa tendance opportuniste

l'amène également proche des infrastructures humaines, où il peut se nourrir de déchets, de compost, d'aliments pour animaux domestiques, etc. L'OFB note que la densité en renards, pour un territoire donné, est plus forte en zone urbaine et péri-urbaine, du fait de leur richesse en ressources alimentaires, où il mange notamment les volailles domestiques. La période de reproduction a le plus souvent lieu en janvier-février, et les naissances ont lieu vers mars-avril. Ils ont tendance à plus explorer leur environnement après les naissances, pour nourrir les renardeaux. Les renards adoptent différents comportements sociaux selon la densité de leur population. De manière générale, les adultes vivent en couple, et peuvent se séparer le temps de l'hiver puis se retrouver au printemps. Les jeunes restent avec leurs parents jusqu'à atteindre la maturité sexuelle vers l'âge d'un an, puis quittent le terrier familial.

(2) Rôle de réservoir de résistances

D'après Torres et al. (2020), le sanglier est l'espèce parfaite pour révéler l'émergence, la dissémination et la persistance de résistances à l'interface Homme/faune sauvage/environnement, et pourrait constituer une espèce sentinelle pour les principaux organismes de surveillance des résistances. Les auteurs ont analysé les résultats de 88 études publiées en Europe entre 2007 et 2019, et ont commencé par noter un intérêt croissant de la communauté scientifique pour cette espèce, permettant de constituer un jeu de données solides pour argumenter le rôle de disséminateur de résistances pour cette espèce. Le sanglier peut être un vecteur de souches problématiques pour la santé humaine, et la majorité des études compilées se sont portées sur *E coli*, et les espèces de salmonelles, retrouvées dans plus de 95 % des tubes digestifs des sangliers étudiés en Europe. En comparant les différentes études, Torres et al. (2020) remarquent que la prévalence des espèces bactériennes est très variable chez le sanglier, en fonction du lieu d'étude, donc les gènes de résistances et les profils de susceptibilité aux antimicrobiens sont également très susceptibles de varier en fonction de la zone géographique. Par exemple, la prévalence d'*E. coli* résistantes variait de 0,9 % en Italie à 25 % au Portugal. Concernant les salmonelles, les résultats indiquent en Espagne une proportion de 93

% des effectifs résistants à au moins un antibiotique, et 100 % des effectifs en Allemagne.

Torres et al. (2022) ont également étudié le rôle des ongulés sauvages comme réservoirs de bactéries multi-résistantes, notamment les ESBL, au Portugal. L'étude se porte sur le sanglier, le cerf, le daim et le mouflon. Les résultats montrent des résultats alarmants de 50 % de portage d'ESBL par le sanglier. Il n'y a apparemment pas de différence significative de portage entre mâle et femelle, ni entre juvénile et adulte. Les auteurs rapportent, de plus, une grande diversité des gènes de résistances détectés dans les génomes des bactéries isolées, appuyant la théorie des ongulés sauvages comme réservoirs de résistances.

Un article de Lee. et al. (2022) conforte non seulement le portage important de gènes de résistance par le sanglier, mais prouve également la transmission de ces derniers à des vaches laitières dans le sud de la Floride. Les auteurs ont divisé les effectifs en trois groupes: les vaches, les sangliers capturés hors des pâtures, et les sangliers capturés dans les pâtures. Tout d'abord, les auteurs ont noté une forte prévalence de germes résistants dans la faune sauvage aux alentours du troupeau étudié. Ensuite, leur étude approfondie des microbiotes propres à chaque groupe démontre une structure microbienne différente entre les vaches, la faune sauvage capturée, et les échantillons de sol analysés. Les résultats de l'analyse démontrent que la cohabitation entre sangliers et bétail affecte leurs microbiotes respectifs, puisque les vaches possèdent un microbiote plus proche de celui des sangliers capturés dans les zones de pâtures, qu'avec ceux capturés hors zones. Les résultats montrent que les sangliers capturés dans les pâtures contribuent pour environ 11 % du génome microbien des vaches, contre seulement 0,003 % de contribution pour les sangliers capturés hors zone. A contrario, les vaches contribuent pour seulement 2 % du génome microbien des sangliers capturés dans les pâtures. Ainsi, les auteurs affirment que la proximité facilite grandement la mixité des génomes microbiens inter-espèces, et donc potentiellement la transmission de gènes de résistance.

Enfin, Vittecoq et al (2016) déclarent que le sanglier est plus à risque de porter et de transmettre des résistances que les autres ongulés sauvages, à cause de son comportement d'omnivore, qui l'amène à prospecter dans des aires plus vastes et plus proches des populations humaines.

Le renard a également déjà fait ses preuves comme espèce indicatrice de résistances. Dans une étude de Sølverød et al. (2018), les taux d'antibiorésistance sont comparés entre différentes population de renards roux, relativement à la densité humaine. Les auteurs ont divisé les échantillons en trois groupes: proches de zones de faible densité (moins de 5 habitants par kilomètre carré), de zones de densité moyenne (de 5 à 200 habitants par kilomètre carré), et de zones de forte densité (plus de 200 habitants par kilomètre carré). Les auteurs notent un taux d'*E. coli*, résistantes à au moins un antibiotique, bien plus élevé dans les zones de forte densité comparé aux zones de moyenne densité. Les chercheurs expliquent ce phénomène par le fait que ces renards sont bien plus exposés aux germes résistants que les renards vivant dans les lieux plus reculés, car ils ont accès à plus de compartiments sources, que sont: les déchets, alimentaires ou non, les égouts, les eaux usées, et la prédation de proies contaminées. Les auteurs supposent que le pourcentage de germes résistants portés par les renards est directement lié à la densité humaine. Dans une autre étude de Dias et al. parue en 2022, les auteurs cherchent à caractériser l'antibiorésistance chez le renard. Les résultats montrent des taux significatifs de résistance, notamment aux aminoglycosides (24 %), aux tétracyclines (20 %), aux β -lactamines (12 %), et aux macrolides-lincosamides (19 %). *E. coli* a été isolée dans 86 % des prélèvements, et 34 % des germes isolés présentaient une résistance à au moins un antibiotique. En comparant les résistomes des bactéries isolées à des gènes indicateurs découverts dans d'autres études (Berendonk et al., 2015 ; Gillings et al., 2015), les auteurs suggèrent que les renards étudiés ont été sujets à un apport anthropogénique de gènes de résistance. Enfin, les auteurs mettent en évidence une abondance de gènes de résistance plus importante dans les prélèvements d'animaux exposés à une plus forte activité humaine.

b) Estimation des effectifs

Afin de déterminer si l'étude est réalisable, il est nécessaire de d'estimer, au moins grossièrement, l'effectif minimum pour obtenir des échantillons positifs à au moins une molécule. Pour pouvoir estimer au mieux la taille de l'échantillon, il est

important d'estimer une prévalence (Gillot-Fromont et Rossi, 2000) à partir de laquelle sera calculée l'effectif.

L'analyse d'articles épidémiologiques, à propos d'autres types de contaminants, nous permet de dégager des prévalences attendues, pour chaque espèce. Une thèse, portée sur l'exposition des mammifères aux anti-coagulants dans le Parc National des Pyrénées, affiche une prévalence importante de 62% d'exposition pour le renard roux, liée à son comportement de prédation sur les micro-mammifères pouvant être empoisonnés. Une autre étude de Gedhun et al. (2015) rapporte des prévalences d'exposition aux anticoagulants du renard roux, allant jusqu'à 45,6 % de prévalence selon l'anti-coagulant considéré. Cette prévalence pourrait être revue à la baisse dans une étude comme la nôtre, pour plusieurs raisons. Premièrement, une exposition de la microfaune aux antibiotiques ne la prédispose, *a priori*, pas à être mangée plus facilement, contrairement aux anti-coagulants, qui l'incapacite progressivement avant de la tuer. Deuxièmement, les anti-coagulants sont à destination spécifique des rongeurs. Il est donc attendu que ces animaux, des proies quotidiennes du renard roux, soient fréquemment empoisonnés, qu'elles présentent de fortes doses d'anticoagulants, et qu'ainsi, la détection d'anti-coagulants dans des prélèvements de renard doux soit plus fréquente et facile à objectiver d'un point de vue analytique. Troisièmement, il arrive également que le renard ingère l'appât contenant une quantité importante d'anti-coagulants (Rached et al., 2020), alors que dans notre cas, il paraît invraisemblable que ces animaux aient accès direct aux antibiotiques, à dose thérapeutique.

Naso et al. (2004) ont étudié l'exposition du chevreuil à certains pesticides dans une aire protégée d'Italie du nord. Les auteurs ont trouvé une large gamme de prévalence dans les 38 individus étudiés, selon la molécule et le tissu considéré, allant de 26% de prévalence pour le gamma-hexachlorobenzène dans des échantillons de foie, à 97% pour les polychlorobiphényles dans des prélèvements de foie et de graisse péri-rénale.

Une étude croate, menée par Bilandzic et al (2010), porte sur l'exposition du sanglier aux métaux lourds. Il en ressort des taux de cadmium et de plomb, supérieurs aux maximums autorisés, dans plus de 10% des prélèvements de muscle. Les taux maximum autorisés de cadmium sont dépassés dans 55,6 à 90 % des échantillons rénaux, selon la région croate considérée. Le plomb, en revanche, ne dépasse les seuils que dans 10% des régions.

Il aurait été préférable de trouver des études semblables à propos de l'exposition aux pesticides, qui suit un modèle plus proche de celui des antibiotiques, par rapport aux métaux lourds et aux anticoagulants. Malheureusement, la grande majorité des études sur le sujet concernent la faune avicole (Bean et al., 2024).

Sans valeurs préliminaires de prévalence de détection d'antibiotiques dans la faune sauvage, nous supposons ici que la prévalence globale, d'après les études citées précédemment, est plus basse. Nous l'estimons à 20%, notée p , que nous cherchons à déterminer avec un intervalle de confiance de 95 %. L'effectif, noté n , estimé ici comprend les 3 espèces étudiées, tous types d'organes confondus. Les populations de sangliers, de chevreuils, et de renards étant considérées comme infinies, et l'échantillon étant aléatoire, X suit une loi binomiale, et si np et $n(1-p)$ sont supérieurs à 5, X pourra être approximé par une loi normale.

Si l'on cherche l'effectif pour obtenir 20 % de positifs à un antibiotique, nous pouvons utiliser la formule de Cochran (Gillot-Fromont et Rossi, 2000):

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{E^2}$$

Avec Z la valeur statistique correspondant à notre niveau de confiance (=1,96 pour un intervalle de confiance de 95 %), p la proportion estimée de la population étudiée (ici 10 %), et E la marge d'erreur souhaitée (ici 5 %).

Ainsi, il faudrait 246 prélèvements pour obtenir une probabilité de 95 % de détecter au moins 20% de positifs à un antibiotique, avec une marge d'erreur de 5 %. Pour une marge d'erreur de 10 %, il suffirait seulement de 62 individus.

Dans un second temps, nous souhaitons étudier l'influence de la distance de la source d'introduction dans l'environnement des antibiotiques sur le l'exposition des individus. Nous devons donc calculer la taille minimale de l'échantillon permettant de comparer les fréquences de détection d'antibiotiques, entre deux zones. Nous pouvons nous attendre à des différences notables de prévalence de détection d'antibiotiques, entre les points « chauds » de dissémination de ces molécules dans l'environnement (fumiers/lisiers, sorties de station d'épuration, décharges, zones très urbanisées), et les zones les plus éloignées, à savoir ici la forêt. Pour comparer ces prévalences, on utilise cette formule (Gillot-Fromont et Rossi, 2000):

$$\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \leq \frac{4(\arcsin \sqrt{p_1} - \arcsin \sqrt{p_2})^2}{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}$$

Où n_1 et n_2 sont les tailles d'échantillons comparés, en partant du principe que n_1 constitue la population prélevée autour des points chauds, et que n_2 constitue la population reculée. En s'attendant à une différence de fréquence p_1-p_2 d'au moins 20 %, supposons que p_1 est de 40%, et p_2 de 20%. On obtient alors, pour $n_1=n_2$, un effectif minimum de 175 individus à prélever pour comparer pertinemment la zone "point chaud" à la zone la moins anthropisée.

c) Choix des organes cibles

Pour notre étude, le choix des organes s'est porté sur l'intestin, les reins et le foie. L'intestin est le premier organe impacté par l'ingestion d'antibiotiques. En effet, le microbiote riche et varié qui le tapisse est directement influencé par cet apport d'antibiotiques, ainsi l'intestin constitue le siège de la création de résistances. Étudier les concentrations d'antibiotiques présentes dans l'intestin pourrait aider à estimer les concentrations qui arrivent à rejoindre le compartiment sanguin. De plus, connaître les concentrations, à la fois d'antibiotiques au contact du microbiome intestinal, associé à la connaissance des doses minimales de création de résistance, peut permettre d'estimer le risque de genèse de résistances. Le foie et les reins constituent également des organes intéressants en raison de leur statut d'organe filtre. Ils permettent d'évaluer les concentrations d'antibiotiques assimilées par l'organisme, et d'évaluer la quantité excrétée dans l'environnement sous forme active dans, premièrement le tube digestif puis les selles, et enfin dans les urines.

Il serait pertinent pour l'étude d'obtenir des animaux de même état corporel, parce qu'un état modifié peut entraîner une redistribution de certaines molécules dans l'organisme. Par exemple, une cachexie peut rediriger certaines molécules, potentiellement des antibiotiques, vers le foie, ce qui fausserait les résultats.

3. Choix des antibiotiques

a) Définition des paramètres de sélection

Nous comptons 16 antibiotiques étudiés dans cette thèse : amoxicilline, ampicilline, céfalexine, ceftiofur, ciprofloxacine, enrofloxacine, Sulfamethoxyridazine, colistine, florfenicol, métronidazole, oxytétracycline, doxycycline, tétracycline, triméthoprim, tylosine et tilmicosine. Nous avons sélectionnés les molécules les plus consommées, pour représenter chacune des différentes classes d'antibiotiques, certaines étant plus consommées en médecine humaine et vice versa, afin d'avoir une vision la plus large possible concernant l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques.

b) Caractéristiques étudiées

Nous avons sélectionnées certains critères, développés plus haut, afin de mieux cerner le comportement des antibiotiques de cette liste. Nous nous sommes servis du logK_{oc} pour essayer de détailler la répartition dans l'environnement pour chaque molécule, et ainsi comprendre dans quel compartiment chacun était le plus susceptible de s'accumuler. Leur mode de dégradation principal, leur biodégradabilité, et leur DT50 nous sont utiles pour appréhender la vitesse et l'importance de leur dissipation dans l'environnement, afin de tenter d'estimer leur potentiel de contamination pour la faune sauvage. Enfin, le PNEC (Predicted No Effect Concentration) nous permet, en fonction des concentrations retrouvées dans les échantillons d'organes, d'estimer des valeurs seuils au delà desquelles un risque de genèse de résistance pour chaque antibiotique apparait.

Toutes ces informations sont détaillées dans le tableau ci-après. Il subsiste cependant des difficultés analytiques pour certains antibiotiques. Par exemple, il a été démontré que la tylosine avait une faible persistance dans l'environnement (Boxall et al., 2004). Cependant, au cours de leurs expériences, Berendsen et al. (2018) ont démontré que quel que soit le type de fumier/lisier étudié, la concentration de tylosine augmentait avec le temps. Les auteurs mettent ceci sur le fait que la tylosine se dégrade en plusieurs produits de structures similaires, des isomères de la tylosine A,

qui ne sont pas discriminés par la détection spectrométrique. La détection de ces isomères expliquerait l'augmentation du signal de la tylosine en fonction du temps. Ce phénomène poserait peu de problèmes si les isomères étaient microbiologiquement inactifs. Mais comme l'ont montré Scott Teeter et Meyerhoff (2003), la tylosine B, C et D sont des isomères aux propriétés anti-microbiennes. Ainsi, malgré une dégradation relativement rapide de la tylosine, une possibilité de création d'antibiorésistance subsiste par l'existence de ces isomères.

Tableau III: caractérisation des différents antibiotiques du protocole expérimental

antibiotique	amoxicilline	Ampicilline	Céfalexine
famille	β -lactamines (pénicilline G)	β -lactamines (pénicilline A)	β -lactamines (C1G)
Log Koc	2,93 (Cycon et al., 2019)	Absence de données	Absence de données
Compartiment de persistance	Ubiquitaire (Li et al., 2010)	Sol, adsorption rapide. (Li et al., 2010)	Aucun, dégradation rapide (Li et al., 2010)
Mode de dégradation principal	Hydrolyse, photolyse (Harrower et al., 2021)	Hydrolyse, photolyse. (Li et al., 2010)	Biodégradation (Li et al., 2010)
Biodégradabilité	+ (Li et al., 2010)	+ (Li et al., 2010)	Forte (Li et al., 2010)
DT50 (j)	Près de 0 (Cycon et al., 2019) 6,2-46,1 dans l'eau (Harrower et al., 2021) 0,43-0,57 dans une matrice solide (Harrower et al., 2021)	5-8 (Khadra et al., 2019)	1,9h-2,6h (Li et al., 2010)

PNEC (ug/L)	0,25 (Chukwu et al, 2023) 0,25 (Harrower et al., 2021)	0,075 (Souza et al., 2009)	Absence de données
antibiotique	Ceftiofur	ciprofloxacine	Enrofloxacin
famille	β -lactamine (C3G)	fluoroquinolone	Fluoroquinolone
Log Koc	1,87-2,69 (Boxall et al., 2010)	3,05-4,78 (Cycon et al., 2019)	1,59-5,89 (Cycon et al., 2019) 2,4-4,0 (Rietra et al., 2024)
Compartment de persistance	Absence de données	Sol (Reis et al., 2020)	Sol (Reis et al., 2020)
Mode de dégradation principal	Biodégradation, hydrolyse (Gilbertson et al., 1990)	Photolyse (Martinez-Carballo et al., 2006)	Photolyse (Martinez-Carballo et al., 2006)
Biodégradabilité	modérée (Gilbertson et al., 1990)	faible (Li et al., 2010) Faible (Tasho et al., 2016)	faible (Li et al., 2010)
DT50 (j)	22-60 (Boxall et al., 2010)	50 (Cycon et al., 2019) 0,015h-46j dans l'eau (Harrower et al., 2021) 1153,3466 dans une matrice solide (Harrower et al., 2021) 1,3-61 (Berendsen et al., 2018)	92 (Cycon et al., 2019) 6-1751 (Berendsen et al., 2018)

PNEC (ug/L)	Absence de données	1,2 (Bengtsson et al. 2016) 0,02 (Souza et al., 2009) 0,64 (Harrower et al., 2021)	Absence de données
antibiotique	Sulfamethoxypridazine	colistine	florfénicol
famille	sulfamide	polypeptide	phénicolés
Log Koc	Absence de données	Absence de données	1,17-1,87 (Boxall et al., 2010)
Compartiment de persistance	Eau (Petit et al., 2012) Eau (Li et al., 2010) Matière organique (Tasho et al., 2016)	Absence de données	Absence de données
Mode de dégradation principal	Photolyse +++ (Reis et al., 2020)	Thermolyse, acidité (Li et al., 2010)	Photo/thermolyse, acide-base (Reis et al., 2020)
Biodégradabilité	modérée (Li et al., 2010)	Non (source)	Absence de données
DT50 (j)	0,9-9 (Berendsen et al., 2018)	Absence de données	22-60 (Boxall et al., 2010)
PNEC (ug/L)	0,59 (Bengtsson et al. 2016)	Absence de données	Absence de données
antibiotique	métronidazole	oxytétracycline	doxycycline
famille	Nitro-5-imidazolés	tétracyclines	tétracyclines
Log Koc	1,17-1,87 (Boxall et al., 2010)	3,46-4,97 (Cycon et al., 2019)	2,8-4,9 (Rietra et al., 2024)

		2,4-4,5 (Rietra et al., 2024)	
Compartiment de persistance	Absence de données	Sol (Rietra et al., 2024)	Sol (Rietra et al., 2024)
Mode de dégradation principal	Photolyse (Reis et al., 2020)	Photolyse, acidité (Li et al., 2010)	Photolyse, acidité (Harrower et al., 2021)
Biodégradabilité	+ (Li et al., 2010)	Non (Li et al., 2010)	Non (Li et al., 2010)
DT50 (j)	13,1-26,9 (Massé et al., 2014) 5-21 (Boxall et al., 2010)	63 (Cycon et al., 2019) 1,9-91, médiane de 30 (Rietra et al., 2024) 0,26->77 dans l'eau (Harrower et al., 2021) 8,1-56j dans une matrice solide (Harrower et al., 2021) 16-87 (Berendsen et al., 2018)	27 (Cycon et al., 2019) 6,9-200, médiane de 33 (Rietra et al., 2024) 10-127 (Berendsen et al., 2018) 53->77(Massé et al., 2014)
PNEC (ug/L)	40,6 (Bengtsson et al. 2016)	0,5 (Harrower et al., 2021)	2 (Chukwu et al, 2023) 2 (Harrower et al., 2021)
antibiotique	tétracycline	triméthopri	tylosine
famille	tétracyclines	diaminopyrimidine s	macrolides
Log Koc	3,14(Pan et Chu, 2016)	3,66 (Cycon et al., 2019)	2,04-4,98 (Cycon et al., 2019)

	2,6-4,97 (Cycon et al., 2019) 3,78 (Tolls. Et al., 2001)	2,0-4,7 (Rietra et al., 2024)	2,74-3,90 (Wegst et al., 2014) 1,8-4,6 (Rietra et al., 2024)
Compartiment de persistance	Sol (Rietra et al., 2024)	Eau, mais un peu plus adsorbé que sulfamides (Reis et al., 2020) Sol (Lin et al., 2011)	Eau (Petit et al., 2012)
Mode de dégradation principal	Photolyse, acidité Cycon et all., 2019)	Photolyse ++ (Harrower et al., 2021)	Photolyse Cycon et all., 2019)
Biodégradabilité	Non (Massé et al., 2014)	Faible (Li et al., 2010)	Forte (Massé et al., 2014) Forte (Tasho et al., 2016)
DT50 (j)	69 (Cycon et all., 2019) 16-86,6 (Pan et Chu, 2016) 12-62 (Berendsen et al., 2018) 31,5-86,6 (Pan et Chu, 2016)	36 (Cycon et all., 2019) 19-790, médiane de 120 (Rietra et al., 2024)	25 (Cycon et all., 2019) 2,9-440, médiane de 64 (Rietra et al., 2024) 42 (Berendsen et al., 2018) 3,3-8,1 (Massé et al., 2014) 7-8 (Tasho et al., 2016)
PNEC (ug/L)	1 (Chukwu et al, 2023) 1 (Harrower et al., 2021)	56 (Bengtsson et al. 2016) 0,1 (Souza et al., 2009)	Absence de données

	0.05-5 (Addis et al., 2024)		
antibiotique	tilmicosine		
famille	macrolides		
Log Koc	Absence de données		
Compartiment de persistance	Eau (Petit et al., 2012)		
Mode de dégradation principal	Absence de données		
Biodégradabilité	Absence de données		
DT50 (j)	6-317 (Berendsen et al., 2018)		
PNEC (ug/L)	Absence de données		

B. Élaboration de la stratégie d'échantillonnage

1. Les paramètres à maîtriser pour maximiser la détection des antibiotiques

- a) Les paramètres temporels
 - (1) La période autorisée de chasse

Le site internet de la Fédération Nationale des Chasseurs regroupe les calendriers de chasse pour l'ensemble des départements français. Si nous considérons les mêmes territoires que pour les calendriers d'épandage, nous obtenons :

- Du 15 septembre au 28 février en Ile-et-Vilaine et dans la Marne,
- Du 23 août au 1^{er} février en Moselle,
- Du 8 septembre au 28 février dans le Rhône.

Ainsi, en nous plaçant grossièrement entre le 15 septembre et le 28 février, nous devrions pouvoir organiser une campagne de récolte de prélèvements par le biais de la participation des organismes de chasse, moyennant leur accord.

(1) Synthèse sur les pics démographiques des espèces étudiées

Il est intéressant de connaître les pics démographiques des espèces étudiées, composées des périodes de reproduction et de naissance, car ces derniers impliquent des élévations de la densité de population, ainsi que des modifications des comportements exploratoires et donc une modification de la fréquence et de l'intensité du contact avec l'Homme.

Pour synthétiser les données précédemment citées :

	Sanglier	Renard	Chevreuril
Reproduction	Novembre à janvier	Janvier à février	Juillet-aout
Naissances	Mars-mai	Avril-mai	Mai
Comportement des jeunes	Dispersion vers l'âge de 2 ans, surtout les mâles	Dispersion vers l'âge d'1 an	Cachés les trois premiers mois, dispersion vers l'âge d'1 an

Ainsi, il semblerait que le prélèvement des adultes soit possible tout au long de la période de chasse, avec une préférence pour l'hiver, qui constitue leur période de reproduction. Une attention plus soignée doit être portée sur l'échantillonnage des jeunes. Chez le sanglier, c'est le jeune mâle adulte qui nous intéresse, alors que chez le renard et le chevreuil, c'est le jeune adulte d'environ un an, sans distinction de sexe.

(2) Les calendriers d'épandage

Parmi les différents types de fertilisants disponibles, nous nous intéressons ici aux périodes d'épandage des fertilisants de type I (tous fumiers sauf volailles,

composts et fractions solides de digestats) et II (fumiers et fientes de volailles, lisiers). Ce sont en effet ceux susceptibles d'être chargés en antibiotiques. Puisque nous ne connaissons pas, pour le moment, les territoires exacts de prélèvements d'animaux, une synthèse des calendriers d'épandage est nécessaire, et sera à affiner en fonction des zones finalement délimitées. En considérant aléatoirement les calendriers d'épandage de la région Auvergne-Rhône Alpes, de la Marne, de Moselle, et d'Ille-et-Vilaine, il semblerait que les périodes autorisées d'épandage de fertilisants de types I et II, tout type de culture confondu, se situent globalement de février à juillet.

b) Les paramètres spatiaux

Pour l'étude que nous cherchons à mettre en place, il est nécessaire de comparer plusieurs territoires, afin d'essayer d'objectiver et de généraliser au mieux les dynamiques d'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques.

À l'image de l'étude de Sølverød et al. (2018), il semble judicieux d'organiser la campagne de prélèvements à différentes distances des foyers de densité humaine. Il serait pertinent d'établir une zone urbaine à péri-urbaine, comprenant les aires d'habitation, ainsi qu'industrielles, et les abords de bâtiments d'habitation isolés (par exemple le corps de ferme d'une exploitation agricole), une zone agricole, délimitée par les parcelles et leurs abords proches, qui compterait comme zone de distance intermédiaire, et une zone de forêt, qui compterait comme la zone la moins anthropisée. Établir ce gradient pourrait permettre d'évaluer l'impact de plusieurs compartiments sources à la fois, et également de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux antibiotiques diminue avec l'éloignement de la population humaine. Il serait, enfin, intéressant de confronter les résultats obtenus à ceux de l'équipe de Sølverød, pour voir si un plus fort portage de résistance local implique également une plus forte exposition locale.

Il reste cependant des questions sans réponse actuelle quant à la structure même de ces zones, qui seront résolues en fonction des possibilités techniques et logistiques lors de la mise en place de l'étude. Parmi elles, figurent : les zones doivent-elles être structurellement similaire d'un territoire à un autre? Les prélèvements annuels des espèces-cibles doivent-ils être significativement les mêmes d'un territoire

à un autre? S'il y a par exemple une station d'épuration dans un territoire, doit-on trouver uniquement d'autres territoires, propices à l'étude, avec une station d'épuration? Selon la taille et la densité de la zone urbaine, doit-on modifier le diamètre de chaque territoire étudié au cas par cas?

Concernant l'occupation des parcelles agricoles, il convient de noter que le sanglier est responsable de 85 % des dégâts recensés, contre seulement 4 % pour le chevreuil. Les cultures les plus impactées sont le maïs, les prairies, le blé tendre et autres céréales à paille, le colza et la vigne. Ainsi, il serait judicieux de trouver des parcelles agricoles de ce type, qui pourraient fournir les résultats les plus significatifs d'exposition aux antibiotiques par l'apport de fertilisants de type I et II.

2. Croisement des données

Tableau IV : Croisement des données spatio-temporelles des espèces-cibles, dans la construction d'une stratégie d'échantillonnage

	janvier	février	mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Aout	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
 Adultes												
 Jeunes												
 Adultes												
 Jeunes												
 Adultes												
 Jeunes												
												
												

	Sanglier		Chasse		Pics démographique/dissémination des jeunes
	Chevreuil		Épandage		Interdiction
	Renard				Sans objet
					Autorisé

Ce tableau récapitule et éclaire les informations fournies dans la partie précédente. Nous pouvons observer que pour le sanglier et le renard, la période de chasse correspond à leur période de reproduction, ce qui pourrait permettre d'obtenir un nombre d'échantillons conséquent. La période de dissémination des jeunes ne coïncide pas tout à fait avec la fin de la période de chasse, mais pourrait toujours offrir un nombre d'échantillons satisfaisant pour étudier la dispersion des antibiotiques dans

l'environnement. Le chevreuil pose plus de problèmes pour étudier ce paramètre, étant donné que la dissémination des jeunes survient globalement après la fin de la période de chasse. Sa période de reproduction apparaît également hors période de chasse. Malgré cela, ses effectifs en France sont considérés comme suffisamment importants pour permettre un échantillonnage pertinent, et avoir, à minima, une estimation globale de l'exposition de cette espèce aux antibiotiques. Son comportement de regroupement des femelles lors de l'hiver peut également permettre d'étudier la dispersion des antibiotiques dans l'environnement, à défaut de pouvoir utiliser les jeunes.

Nous pouvons remarquer que le début de la période d'épandage chevauche d'environ un mois, selon les territoires, la période de chasse. Cela souligne la pertinence de prélèvements des espèces cibles sur et autour des parcelles agricoles à cet instant de l'année. Néanmoins, il reste à déterminer, selon les types de cultures, si cette période correspond à un taux d'occupation suffisant des parcelles agricoles pour permettre un échantillonnage correct.

En résumant, nous obtenons :

- Pour une estimation globale de l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques, zone par zone
 - o Un échantillonnage d'animaux adultes sur toute la période de prélèvement autorisée, toutes zones confondues,
 - o Un prélèvement des animaux autour et dans les parcelles agricoles pendant les mois de février-mars,
- Pour une estimation de la dissémination des molécules dans l'environnement
 - o Un prélèvement de sangliers, et de renards, jeunes adultes, au cours du mois de février, toutes zones confondues
 - o Un prélèvement d'animaux des trois espèces, âges et sexes confondus, dans la zone d'étude la moins exposée à l'entrée d'antibiotiques dans l'environnement, dans notre cas la zone plutôt forestière.

Il est à garder en tête que la stratégie d'échantillonnage ici présentée, pour être réalisée au cours d'une étude future, est une ébauche, et présente de nombreuses zones d'ombre quant à la précision des territoires étudiés, les frontières exactes du

zonage au sein de ses territoires, les effectifs que doit comporter l'étude pour présenter des résultats significatifs.

C. Discussion

Cette étude comporte certaines limites. En premier lieu, l'interprétation des résultats pourrait ne pas être significative si le quota minimal d'animaux n'est pas rempli. Pour l'atteindre, il faudrait dans un premier temps s'assurer de l'adhésion des fédérations de chasse au projet. Ensuite, selon les conditions d'entrée des antibiotiques dans l'environnement et leur demi-vie au sein de l'organisme receveur, les résultats peuvent varier d'une saison à une autre. Par exemple, l'épandage du fumier sur les parcelles agricoles est globalement autorisé de janvier-février à septembre-octobre selon les régions. Ainsi, on pourrait s'attendre à ce qu'un animal prélevé au mois de juin contienne certains antibiotiques en concentrations différentes qu'un autre animal prélevé à la fin du mois de décembre. De plus, elle consiste seulement à mesurer des niveaux d'exposition, et à comparer les concentrations obtenues dans les organes aux PNEC mesurés dans diverses études, pour la plupart réalisés en conditions de laboratoire. Même si elle a l'avantage d'être réalisée in situ, et qu'il est indispensable de confronter les résultats aux valeurs de PNEC déterminées ex situ la plupart du temps, cette expérience peut uniquement permettre de faire le constat d'une exposition de la faune sauvage aux antibiotiques, et par extrapolation, d'orienter l'interprétation des résultats vers le développement d'antibiorésistances, si les doses trouvées sont supérieures aux PNEC de chaque molécule. Néanmoins, puisque les PNEC sont déterminés la plupart du temps ex situ, cette étude est insuffisante pour affirmer que le niveau d'exposition en question crée bel et bien des résistances. Pour étudier cela, il faudrait aller plus loin, et envisager une étude qui analyserait les génomes des microbiotes des animaux exposés à ces mêmes doses d'antibiotiques. Une telle expérience permettrait de vérifier l'hypothèse que l'exposition à ce seuil bien précis d'antibiotique, comparé aux valeurs de PNEC, favoriserait ou non l'apparition de résistances.

Enfin, une autre limite pourrait être la méthode analytique. En effet, un résultat négatif ne peut pas permettre de conclure à une absence d'exposition, et il faudrait dans ce cas-là, éprouver d'autres protocoles expérimentaux.

V. Conclusion

L'étude bibliographique présentée dans cette thèse, concernant l'exposition de la faune sauvage terrestre aux résidus d'antibiotiques vétérinaires, explicite l'origine des antibiotiques dans l'environnement et vise à explorer l'exposition de la faune sauvage. Elle met également en lumière les risques potentiels liés à la présence de ces substances dans l'environnement. En effet, l'introduction ininterrompue d'antibiotiques dans la nature, principalement via des activités agricoles et les rejets des stations d'épuration, contribue à l'émergence et à la propagation de bactéries résistantes, un enjeu majeur et actuel de santé publique.

Les actions engagées par la France avec les plans Eco Antibio ont déjà permis une réduction significative de l'utilisation des antibiotiques vétérinaires. Cependant, ces efforts doivent être poursuivis et renforcés pour limiter davantage leur impact environnemental. Il est primordial d'aller au-delà de la simple réduction de l'usage des antibiotiques dans l'agriculture. Les stratégies de gestion des déchets et des effluents agricoles, ainsi que des rejets des stations d'épuration, doivent être optimisées pour réduire les concentrations de résidus d'antibiotiques dans les milieux naturels. La mise en place de stratégies innovantes doivent devenir des priorités de santé publique, afin de limiter le risque de diffusion de résistances antimicrobiennes dans l'environnement.

Le protocole expérimental développé ici ouvre la voie à des programmes de surveillance élargis à la faune sauvage, qui pourraient être intégrés à des stratégies de gestion des risques environnementaux liés aux antibiotiques. Il vise à permettre une évaluation rigoureuse des résidus d'antibiotiques, engendrés par les activités humaines, dans les organes des espèces ciblées, tout en tenant compte des facteurs environnementaux, et des différentes variables spatio-temporelles. Le sanglier, le chevreuil et le renard, considérés dans cette étude comme espèces sentinelles, ont un rôle essentiel dans la détection des rejets de résidus antibiotiques.

Les conséquences des résidus d'antibiotiques sur la faune sauvage sont préoccupantes. En effet, ces animaux, en contact direct ou indirect avec des sources de contamination pourraient, en plus de subir des effets délétères sur leur santé, jouer un rôle de réservoir dans la dissémination des bactéries résistantes, avec des conséquences importantes en matière de santé humaine. L'intégration d'autres

espèces sentinelles et l'élargissement des zones d'échantillonnage seraient également des pistes à explorer, dans un second temps, pour affiner les résultats. Ainsi, ce protocole constitue une base solide pour constituer un échantillonnage pertinent visant à évaluer l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques. Une meilleure compréhension des dynamiques de dispersion et de l'impact des antibiotiques dans les écosystèmes naturels est indispensable pour élaborer des stratégies de lutte contre l'antibiorésistance, pour préserver la santé des écosystèmes et la santé humaine sur le long terme.

Il serait intéressant de comparer, dans un second temps, les valeurs des concentrations mesurées, comparées aux concentrations prédites sans effet (PNEC), afin d'établir les effets négatifs des résidus d'antibiotiques sur les écosystèmes et les espèces non ciblées, telles que la faune sauvage.

Finalement, cette étude constitue une base pour des recherches futures qui approfondiront les interactions entre faune sauvage, antibiotiques, et résistance bactérienne, dans un cadre qui valorise la coopération entre santé publique, environnementale, et médecine vétérinaire.

VI. Bibliographie

1. LIU, Ting, LEE, Shinyoung, KIM, Miju, FAN, Peixin, BOUGHTON, Raoul K., BOUCHER, Christina et JEONG, Kwangcheol C. A study at the wildlife-livestock interface unveils the potential of feral swine as a reservoir for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Journal of Hazardous Materials*. juillet 2024. Vol. 473, pp. 134694. DOI [10.1016/j.jhazmat.2024.134694](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.134694).
2. TORRES, Rita Tinoco, CUNHA, Mónica V., ARAUJO, Débora, FERREIRA, Helena, FONSECA, Carlos et PALMEIRA, Josman Dantas. A walk on the wild side: Wild ungulates as potential reservoirs of multi-drug resistant bacteria and genes, including *Escherichia coli* harbouring CTX-M beta-lactamases. *Environmental Pollution*. août 2022. Vol. 306, pp. 119367. DOI [10.1016/j.envpol.2022.119367](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119367).
3. PAN, Min et CHU, L.M. Adsorption and degradation of five selected antibiotics in agricultural soil. *Science of The Total Environment*. mars 2016. Vol. 545-546, pp. 48-56. DOI [10.1016/j.scitotenv.2015.12.040](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.040).
4. COX, Laura M., YAMANISHI, Shingo, SOHN, Jiho, ALEKSEYENKO, Alexander V., LEUNG, Jacqueline M., CHO, Ilseung, KIM, Sunghoon G., LI, Huilin, GAO, Zhan, MAHANA, Douglas, ZÁRATE RODRIGUEZ, Jorge G., ROGERS, Arlin B., ROBINE, Nicolas, LOKE, P'ng et BLASER, Martin J. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell*. août 2014. Vol. 158, n° 4, pp. 705-721. DOI [10.1016/j.cell.2014.05.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052).
5. KODEŠOVÁ, Radka, KOČÁREK, Martin, KLEMENT, Aleš, GOLOVKO, Oksana, KOBÁ, Olga, FÉR, Miroslav, NIKODEM, Antonín, VONDRÁČKOVÁ, Lenka, JAKŠÍK, Ondřej et GRABIC, Roman. An analysis of the dissipation of pharmaceuticals under thirteen different soil conditions. *Science of The Total Environment*. février 2016. Vol. 544, pp. 369-381. DOI [10.1016/j.scitotenv.2015.11.085](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.085).
6. WANG, Lu, QIANG, Zhimin, LI, Yangang et BEN, Weiwei. An insight into the removal of fluoroquinolones in activated sludge process: Sorption and biodegradation characteristics. *Journal of Environmental Sciences*. juin 2017. Vol. 56, pp. 263-271. DOI [10.1016/j.jes.2016.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jes.2016.10.006).
7. GARTISER, Stefan, URICH, Elke, ALEX, Radka et KÜMMERER, Klaus. Anaerobic inhibition and biodegradation of antibiotics in ISO test schemes. *Chemosphere*. janvier 2007. Vol. 66, n° 10, pp. 1839-1848. DOI [10.1016/j.chemosphere.2006.08.040](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.08.040).
8. MITCHELL, Shannon, ULLMAN, Jeffrey, BARY, Andy, COGGER, C., TEEL, Amy et WATTS, R. Antibiotic Degradation During Thermophilic Composting. *Water, Air, & Soil Pollution*. 1 février 2015. Vol. 226, 13p. DOI [10.1007/s11270-014-2288-z](https://doi.org/10.1007/s11270-014-2288-z).

9. GOTHWAL, Ritu et SHASHIDHAR, Thhatikkonda. Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *CLEAN – Soil, Air, Water*. avril 2015. Vol. 43, n° 4, pp. 479-489. DOI [10.1002/clen.201300989](https://doi.org/10.1002/clen.201300989).
10. WANG, Hexing, REN, Lingshuang, YU, Xin, HU, Jing, CHEN, Yue, HE, Gengsheng et JIANG, Qingwu. Antibiotic residues in meat, milk and aquatic products in Shanghai and human exposure assessment. *Food Control*. octobre 2017. Vol. 80, pp. 217-225. DOI [10.1016/j.foodcont.2017.04.034](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.04.034).
11. ANDERSSON, Dan I. et HUGHES, Diarmaid. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews Microbiology*. avril 2010. Vol. 8, n° 4, pp. 260-271. DOI [10.1038/nrmicro2319](https://doi.org/10.1038/nrmicro2319).
12. DAVIS, J. G., TRUMAN, C. C., KIM, S. C., ASCOUGH II, J. C. et CARLSON, K. Antibiotic Transport via Runoff and Soil Loss. *Journal of Environmental Quality*. 2006. Vol. 35, n° 6, pp. 2250-2260. DOI [10.2134/jeq2005.0348](https://doi.org/10.2134/jeq2005.0348).
13. BLASER, Martin J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science (New York, N.Y.)*. 29 avril 2016. Vol. 352, n° 6285, pp. 544-545. DOI [10.1126/science.aad9358](https://doi.org/10.1126/science.aad9358).
14. CHUKWU, Kelechi B., ABAFE, Ovokeroye A., AMOAKO, Daniel G., ESSACK, Sabiha Y. et ABIA, Akebe L. K. Antibiotic, Heavy Metal, and Biocide Concentrations in a Wastewater Treatment Plant and Its Receiving Water Body Exceed PNEC Limits: Potential for Antimicrobial Resistance Selective Pressure. *Antibiotics*. 9 juillet 2023. Vol. 12, n° 7, pp. 1166. DOI [10.3390/antibiotics12071166](https://doi.org/10.3390/antibiotics12071166).
15. CHO, Ilseung, YAMANISHI, Shingo, COX, Laura, METHÉ, Barbara A., ZAVADIL, Jiri, LI, Kelvin, GAO, Zhan, MAHANA, Douglas, RAJU, Kartik, TEITLER, Isabel, LI, Huilin, ALEKSEYENKO, Alexander V. et BLASER, Martin J. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. août 2012. Vol. 488, n° 7413, pp. 621-626. DOI [10.1038/nature11400](https://doi.org/10.1038/nature11400).
16. KÜMMERER, Klaus. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*. avril 2009. Vol. 75, n° 4, pp. 417-434. DOI [10.1016/j.chemosphere.2008.11.086](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086).
17. CYCÓN, Mariusz, MROZIK, Agnieszka et PIOTROWSKA-SEGET, Zofia. Antibiotics in the Soil Environment—Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Frontiers in Microbiology*. 8 mars 2019. Vol. 10, pp. 338. DOI [10.3389/fmicb.2019.00338](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00338).
18. SERRANO, M.J., ELORDUY, J., ZABALETA, I., ISTAMBOULIE, G., GONZÁLEZ-FANDOS, E., BOUSQUET-MÉLOU, A., MATA, L., AYMARD, C., MARTÍNEZ-LAORDEN, A., DA SILVA-GUEDES, J., LACROIX, M., GARCÍA-GONZALO, D., CONDÓN, S., ABILLEIRA, E. et PAGÁN, R. Antimicrobial residue assessment in 5,357 commercialized meat samples

from the Spain-France cross-border area: A new approach for effective monitoring. *Food Control*. août 2022. Vol. 138, pp. 109033. DOI [10.1016/j.foodcont.2022.109033](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109033).

19. VITTECOQ, Marion, GODREUIL, Sylvain, PRUGNOLLE, Franck, DURAND, Patrick, BRAZIER, Lionel, RENAUD, Nicolas, ARNAL, Audrey, ABERKANE, Salim, JEAN-PIERRE, Hélène, GAUTHIER-CLERC, Michel, THOMAS, Frédéric et RENAUD, François. Antimicrobial resistance in wildlife. MCCALLUM, Hamish (éd.), *Journal of Applied Ecology*. avril 2016. Vol. 53, n° 2, pp. 519-529. DOI [10.1111/1365-2664.12596](https://doi.org/10.1111/1365-2664.12596).

20. WEGST-UHRICH, Stacia R, NAVARRO, Divina Ag, ZIMMERMAN, Lisa et AGA, Diana S. Assessing antibiotic sorption in soil: a literature review and new case studies on sulfonamides and macrolides. *Chemistry Central Journal*. décembre 2014. Vol. 8, n° 1, pp. 5. DOI [10.1186/1752-153X-8-5](https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-5).

21. DIAS, Diana, TORRES, Rita T., KRONVALL, Göran, FONSECA, Carlos, MENDO, Sónia et CAETANO, Tânia. Assessment of antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolates and screening of *Salmonella* spp. in wild ungulates from Portugal. *Research in Microbiology*. septembre 2015. Vol. 166, n° 7, pp. 584-593. DOI [10.1016/j.resmic.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.03.006).

22. MOLAEI, Ali, LAKZIAN, Amir, HAGHNIA, Gholamhosain, ASTARAEI, Alireza, RASOULI-SADAGHIANI, MirHassan, TERESA CECCHERINI, Maria et DATTA, Rahul. Assessment of some cultural experimental methods to study the effects of antibiotics on microbial activities in a soil: An incubation study. PAZ-FERREIRO, Jorge (éd.), *PLOS ONE*. 6 juillet 2017. Vol. 12, n° 7, pp. e0180663. DOI [10.1371/journal.pone.0180663](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180663).

23. CASSINI, Alessandro, HÖGBERG, Liselotte Diaz, PLACHOURAS, Diamantis, QUATTROCCHI, Annalisa, HOXHA, Ana, SIMONSEN, Gunnar Skov, COLOMB-COTINAT, Mélanie, KRETZSCHMAR, Mirjam E, DEVLEESSCHAUWER, Brecht, CECCHINI, Michele, OUAKRIM, Driss Ait, OLIVEIRA, Tiago Cravo, STRUELENS, Marc J, SUETENS, Carl, MONNET, Dominique L, STRAUSS, Reinhild, MERTENS, Karl, STRUYF, Thomas, CATRY, Boudewijn, LATOUR, Katrien, IVANOV, Ivan N, DOBREVA, Elina G, TAMBIC ANDRAŠEVIĆ, Arjana, SOPREK, Silvija, BUDIMIR, Ana, PAPHITOU, Niki, ŽEMLICKOVÁ, Helena, SCHYTTE OLSEN, Stefan, WOLFF SÖNKSEN, Ute, MÄRTIN, Pille, IVANOVA, Marina, LYYTIKÄINEN, Outi, JALAVA, Jari, COIGNARD, Bruno, ECKMANNS, Tim, ABU SIN, Muna, HALLER, Sebastian, DAIKOS, George L, GIKAS, Achilleas, TSIODRAS, Sotirios, KONTOPIDOU, Flora, TÓTH, Ákos, HAJDU, Ágnes, GUÓLAUGSSON, Ólafur, KRISTINSSON, Karl G, MURCHAN, Stephen, BURNS, Karen, PEZZOTTI, Patrizio, GAGLIOTTI, Carlo, DUMPIS, Uga, LIUIMIENE, Agne, PERRIN, Monique, BORG, Michael A, DE GREEFF, Sabine C, MONEN, Jos Cm, KOEK, Mayke Bg, ELSTRØM, Petter, ZABICKA, Dorota, DEPTULA, Aleksander, HRYNIEWICZ, Waleria, CANIÇA, Manuela, NOGUEIRA, Paulo Jorge, FERNANDES, Paulo André, MANAGEIRO, Vera, POPESCU, Gabriel A, SERBAN, Roxana I, SCHRÉTEROVÁ, Eva, LITVOVÁ, Slavka, ŠTEFKOVICOVÁ, Mária, KOLMAN, Jana, KLAVS, Irena, KOROŠEC, Aleš, ARACIL, Belén, ASENSIO, Angel, PÉREZ-VÁZQUEZ, María, BILLSTRÖM, Hanna, LARSSON, Sofie, REILLY, Jacqui S, JOHNSON, Alan et HOPKINS, Susan. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic

Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. janvier 2019. Vol. 19, n° 1, pp. 56-66. DOI [10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).

24. NOWARA, Adrian, BURHENNE, Jürgen et SPITELLER, Michael. Binding of Fluoroquinolone Carboxylic Acid Derivatives to Clay Minerals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1 avril 1997. Vol. 45, n° 4, pp. 1459-1463. DOI [10.1021/jf960215l](https://doi.org/10.1021/jf960215l).

25. JUNKER, Thomas, ALEXY, Radka, KNACKER, Thomas et KÜMMERER, Klaus. Biodegradability of ¹⁴C-Labeled Antibiotics in a Modified Laboratory Scale Sewage Treatment Plant at Environmentally Relevant Concentrations. *Environmental Science & Technology*. 1 janvier 2006. Vol. 40, n° 1, pp. 318-324. DOI [10.1021/es051321j](https://doi.org/10.1021/es051321j).

26. LI, Bing et ZHANG, Tong. Biodegradation and Adsorption of Antibiotics in the Activated Sludge Process. *Environmental Science & Technology*. 1 mai 2010. Vol. 44, n° 9, pp. 3468-3473. DOI [10.1021/es903490h](https://doi.org/10.1021/es903490h).

27. REIS, Ana C., KOLVENBACH, Boris A., NUNES, Olga C. et CORVINI, Philippe F.X. Biodegradation of antibiotics: The new resistance determinants – part I. *New Biotechnology*. janvier 2020. Vol. 54, pp. 34-51. DOI [10.1016/j.nbt.2019.08.002](https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.08.002).

28. REIS, Ana C., KOLVENBACH, Boris A., NUNES, Olga C. et CORVINI, Philippe F.X. Biodegradation of antibiotics: The new resistance determinants – part II. *New Biotechnology*. janvier 2020. Vol. 54, pp. 13-27. DOI [10.1016/j.nbt.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.08.003).

29. RACHED, Antoine, MORICEAU, Meg-Anne, SERFATY, Xavier, LEFEBVRE, Sebastien et LATTARD, Virginie. Biomarkers Potency to Monitor Non-target Fauna Poisoning by Anticoagulant Rodenticides. *Frontiers in Veterinary Science*. 23 décembre 2020. Vol. 7, pp. 616276. DOI [10.3389/fvets.2020.616276](https://doi.org/10.3389/fvets.2020.616276).

30. HARROWER, Jamie, MCNAUGHTAN, Moyra, HUNTER, Colin, HOUGH, Rupert, ZHANG, Zulin et HELWIG, Karin. Chemical Fate and Partitioning Behavior of Antibiotics in the Aquatic Environment—A Review. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2021. Vol. 40, n° 12, pp. 3275-3298. DOI [10.1002/etc.5191](https://doi.org/10.1002/etc.5191).

31. CHESSA, Luigi, PUSINO, Alba, GARAU, Giovanni, MANGIA, Nicoletta et PINNA, Maria. *Chessa et. al 2016. Environ Sci Pollut Res*. 11 avril 2016.

32. CUNNINGHAM, Fiona, ELLIOTT, Jonathan et LEES, Peter (éd.). *Comparative and Veterinary Pharmacology*. [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2010. [Consulté le 15 mars 2024]. Handbook of Experimental Pharmacology. ISBN 978-3-642-10323-0.

33. CONKLE, Jeremy L., LATTAO, Charisma, WHITE, John R. et COOK, Robert L. Competitive sorption and desorption behavior for three fluoroquinolone antibiotics in a wastewater treatment wetland soil. *Chemosphere*. septembre 2010. Vol. 80, n° 11, pp. 1353-1359. DOI [10.1016/j.chemosphere.2010.06.012](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.06.012).

34. BENGTSOON-PALME, Johan et LARSSON, D.G. Joakim. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*. janvier 2016. Vol. 86, pp. 140-149. DOI [10.1016/j.envint.2015.10.015](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.015).
35. ZHI, Dan, YANG, Danxing, ZHENG, Yongxin, YANG, Yuan, HE, Yangzhuo, LUO, Lin et ZHOU, Yaoyu. Current progress in the adsorption, transport and biodegradation of antibiotics in soil. *Journal of Environmental Management*. décembre 2019. Vol. 251, pp. 109598. DOI [10.1016/j.jenvman.2019.109598](https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109598).
36. FNC. *Fédération Nationale des Chasseurs*. [en ligne]. Dates d'ouverture et de fermeture de chasse en France. [consulté le 23 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.chasseurdefrance.com/pratiquer/dates-de-chasse/>
37. FNC. *Fédération Nationale des Chasseurs*. [en ligne]. Dates d'ouverture et de fermeture de chasse en France. [consulté le 23 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.chasseurdefrance.com/pratiquer/dates-de-chasse/>
38. FNC. *Fédération Nationale des Chasseurs*. [en ligne]. Dates d'ouverture et de fermeture de chasse en France. [consulté le 23 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.chasseurdefrance.com/pratiquer/dates-de-chasse/>
39. LÄNGIN, Andreas, ALEXU, Radka, KÖNIG, Armin et KÜMMERER, Klaus. Deactivation and transformation products in biodegradability testing of β -lactams amoxicillin and piperacillin. *Chemosphere*. avril 2009. Vol. 75, n° 3, pp. 347-354. DOI [10.1016/j.chemosphere.2008.12.032](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.032).
40. WANG, Qiquan, GUO, Mingxin et YATES, Scott R. Degradation Kinetics of Manure-Derived Sulfadimethoxine in Amended Soil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1 janvier 2006. Vol. 54, n° 1, pp. 157-163. DOI [10.1021/jf052216w](https://doi.org/10.1021/jf052216w).
41. LI, Zhao-jun, QI, Wei-ning, FENG, Yao, LIU, Yuan-wang, EBRAHIM, Shehata et LONG, Jian. Degradation mechanisms of oxytetracycline in the environment. *Journal of Integrative Agriculture*. septembre 2019. Vol. 18, n° 9, pp. 1953-1960. DOI [10.1016/S2095-3119\(18\)62121-5](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(18)62121-5).
42. ARNOLD, Kathryn E., WILLIAMS, Nicola J. et BENNETT, Malcolm. 'Disperse abroad in the land': the role of wildlife in the dissemination of antimicrobial resistance. *Biology Letters*. août 2016. Vol. 12, n° 8, pp. 20160137. DOI [10.1098/rsbl.2016.0137](https://doi.org/10.1098/rsbl.2016.0137).
43. SRINIVASAN, Prakash et SARMAH, Ajit K. Dissipation of sulfamethoxazole in pasture soils as affected by soil and environmental factors. *Science of The Total Environment*. mai 2014. Vol. 479-480, pp. 284-291. DOI [10.1016/j.scitotenv.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.014).
44. BEAN, Thomas G., CHADWICK, Elizabeth A., HERRERO-VILLAR, Marta, MATEO, Rafael, NAIDOO, Vinny et RATTNER, Barnett A. Do Pharmaceuticals in the Environment

Pose a Risk to Wildlife? *Environmental Toxicology and Chemistry*. mars 2024. Vol. 43, n° 3, pp. 595-610. DOI [10.1002/etc.5528](https://doi.org/10.1002/etc.5528).

45. FROMONT, Emmanuelle. ECHANTILLONNAGE EN FAUNE SAUVAGE : QUELQUES QUESTIONS SUR LA TAILLE D'ÉCHANTILLON. *Épidémiologie et santé animale*, 2000, 10p.

46. LIU, Feng, YING, Guang-Guo, TAO, Ran, ZHAO, Jian-Liang, YANG, Ji-Feng et ZHAO, Lan-Feng. Effects of Six Selected Antibiotics on Plant Growth and Soil Microbial and Enzymatic Activities. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 1 février 2009. Vol. 157, pp. 1636-42. DOI [10.1016/j.envpol.2008.12.021](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.12.021).

47. THIELE-BRUHN, Sören et BECK, Iris-Constanze. Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere*. avril 2005. Vol. 59, n° 4, pp. 457-465. DOI [10.1016/j.chemosphere.2005.01.023](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.01.023).

48. BEN, Yujie, HU, Min, ZHANG, Xingyue, WU, Shimin, WONG, Ming Hung, WANG, Mingyu, ANDREWS, Charles B. et ZHENG, Chunmiao. Efficient detection and assessment of human exposure to trace antibiotic residues in drinking water. *Water Research*. mai 2020. Vol. 175, pp. 115699. DOI [10.1016/j.watres.2020.115699](https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115699).

49. MOUGINOT, Céline, KAWAMURA, Rika, MATULICH, Kristin L., BERLEMONT, Renaud, ALLISON, Steven D., AMEND, Anthony S. et MARTINY, Adam C. Elemental stoichiometry of Fungi and Bacteria strains from grassland leaf litter. *Soil Biology and Biochemistry*. septembre 2014. Vol. 76, pp. 278-285. DOI [10.1016/j.soilbio.2014.05.011](https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2014.05.011).

50. GILBERTSON, Terry J., HORNISH, Rex E., JAGLAN, Prem S., KOSHY, K. Thomas, NAPPIER, John L., STAHL, Gerald L., CAZERS, Alex R., NAPPIER, Jean M. et KUBICEK, Marc F. Environmental fate of ceftiofur sodium, a cephalosporin antibiotic. Role of animal excreta in its decomposition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. mars 1990. Vol. 38, n° 3, pp. 890-894. DOI [10.1021/jf00093a064](https://doi.org/10.1021/jf00093a064).

51. MARTÍNEZ-CARBALLO, Elena, GONZÁLEZ-BARREIRO, Carmen, SCHARF, Sigrid et GANS, Oliver. Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environmental Pollution*. juillet 2007. Vol. 148, n° 2, pp. 570-579. DOI [10.1016/j.envpol.2006.11.035](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2006.11.035).

52. SOUZA, Sandra, VASCONCELOS, Eliane, DZIEDZIC, Mauricio et OLIVEIRA, Cíntia. Environmental Risk Assessment of Antibiotics: An Intensive Care Unit Analysis. *Chemosphere*. 1 octobre 2009. Vol. 77, pp. 962-7. DOI [10.1016/j.chemosphere.2009.08.010](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.08.010).

53. Marie Lestrade. Etude des facteurs de risque d'exposition aux anticoagulants de la faune sauvage du Parc National des Pyrénées. *Médecine vétérinaire et santé animale*. 2019, 158p. dumas-04538252

54. MASSIT, P. Évolution des populations de renards en France Analyse des suivis réalisés par comptages nocturnes (2004-2013). *Faune sauvage*. 1er trimestre 2015. Vol 306, 6p.
55. KNAPP, C. W., CARDOZA, L. A., HAWES, J. N., WELLINGTON, E. M. H., LARIVE, C. K. et GRAHAM, D. W. Fate and Effects of Enrofloxacin in Aquatic Systems under Different Light Conditions. *Environmental Science & Technology*. 1 décembre 2005. Vol. 39, n° 23, pp. 9140-9146. DOI [10.1021/es050895l](https://doi.org/10.1021/es050895l).
56. YOUNGQUIST, Caitlin P., MITCHELL, Shannon M. et COGGER, Craig G. Fate of Antibiotics and Antibiotic Resistance during Digestion and Composting: A Review. *Journal of Environmental Quality*. mars 2016. Vol. 45, n° 2, pp. 537-545. DOI [10.2134/jeq2015.05.0256](https://doi.org/10.2134/jeq2015.05.0256).
57. KHADRA, Ahmed, EZZARIAL, Amine, MERLINA, Georges, CAPDEVILLE, Marion-Justine, BUDZINSKI, Hélène, HAMDY, Hassan, PINELLI, Eric et HAFIDI, Mohamed. Fate of antibiotics present in a primary sludge of WWTP during their co-composting with palm wastes. *Waste Management*. février 2019. Vol. 84, pp. 13-19. DOI [10.1016/j.wasman.2018.11.009](https://doi.org/10.1016/j.wasman.2018.11.009).
58. OPATOWSKI, M., TUPPIN, P., COSKER, K., TOUAT, M., DE LAGASNERIE, G., GUILLEMOT, D., SALOMON, J., BRUN-BUISSON, C. et WATIER, L. Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016. *Epidemiology and Infection*. 2019. Vol. 147, pp. e144. DOI [10.1017/S0950268819000402](https://doi.org/10.1017/S0950268819000402).
59. LE PAGE, Gareth, GUNNARSSON, Lina, SNAPE, Jason et TYLER, Charles R. Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: A critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial resistance. *Environment International*. décembre 2017. Vol. 109, pp. 155-169. DOI [10.1016/j.envint.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.09.013).
60. JC France. [en ligne]. Le fonctionnement d'une station d'épuration | 18 avril 2022. [Consulté le 11 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.jcfranceindustrie.fr/comment-fonctionne-une-station-depuration/>
61. Oryx eleven. [en ligne]. Le fonctionnement d'une station d'épuration des eaux usées. 7 mars 2022. [Consulté le 11 mars 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.oryxeleven.com/assainissement/station-epuration/>
62. Office français de la biodiversité. [en ligne]. Le renard | [Consulté le 22 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.ofb.gouv.fr/le-renard#>
63. JERNBERG, Cecilia, LÖFMARK, Sonja, EDLUND, Charlotta et JANSSON, Janet K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota.

Microbiology. 1 novembre 2010. Vol. 156, n° 11, pp. 3216-3223.
DOI [10.1099/mic.0.040618-0](https://doi.org/10.1099/mic.0.040618-0).

64. MAŁECKA-ADAMOWICZ, Marta, KUBERA, Łukasz, DONDESKI, Wojciech et KOLET, Katarzyna. Microbial air contamination on the premises of the sewage treatment plant in Bydgoszcz (Poland) and antibiotic resistance of *Staphylococcus* spp. *Archives of Environmental Protection*. 1 décembre 2017. Vol. 43, n° 4, pp. 58-65. DOI [10.1515/aep-2017-0040](https://doi.org/10.1515/aep-2017-0040).

65. MA, Zhengxin, LEE, Shinyoung et JEONG, K. Casey. Mitigating Antibiotic Resistance at the Livestock-Environment Interface: A Review. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 28 novembre 2019. Vol. 29, n° 11, pp. 1683-1692.
DOI [10.4014/jmb.1909.09030](https://doi.org/10.4014/jmb.1909.09030).

66. FIGUEROA, Raquel A., LEONARD, Allison et MACKAY, Allison A. Modeling Tetracycline Antibiotic Sorption to Clays. *Environmental Science & Technology*. 1 janvier 2004. Vol. 38, n° 2, pp. 476-483. DOI [10.1021/es0342087](https://doi.org/10.1021/es0342087).

67. Gip-ecofor. Note sur les dégâts agricoles provoqués par le gros gibier. 10p.

68. ADDIS, Temesgen Zelalem, ADU, Joy Tuoyo, KUMARASAMY, Muthukrishnavellaisamy et DEMLIE, Molla. Occurrence of Trace-Level Antibiotics in the Msunduzi River: An Investigation into South African Environmental Pollution. *Antibiotics*. 9 février 2024. Vol. 13, n° 2, pp. 174. DOI [10.3390/antibiotics13020174](https://doi.org/10.3390/antibiotics13020174).

69. NASO, B, ZACCARONI, A, PERRONE, D, FERRANTE, M, SEVERINO, L, STRACCIARI, G et LUCISANO, A. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in European roe deer *Capreolus capreolus* resident in a protected area in Northern Italy. *Science of The Total Environment*. 26 juillet 2004. Vol. 328, n° 1-3, pp. 83-93.
DOI [10.1016/j.scitotenv.2004.02.006](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.02.006).

70. CHIOU, Cary T. *Partition and Adsorption of Organic Contaminants in Environmental Systems*. . John Wiley & Sons, 2003. ISBN 978-0-471-46301-6.

71. BRASCHI, I., BLASIOLI, S., FELLET, C., LORENZINI, R., GARELLI, A., PORI, M. et GIACOMINI, D. Persistence and degradation of new β -lactam antibiotics in the soil and water environment. *Chemosphere*. septembre 2013. Vol. 93, n° 1, pp. 152-159.
DOI [10.1016/j.chemosphere.2013.05.016](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.05.016).

72. SÖREN, Thiele-Bruhn et PETERS, Dirk. Photodegradation of pharmaceutical antibiotics on slurry and soil surfaces. *Landbauforschung Volkenrode*. 1 mars 2007. Vol. 57.

73. MASSÉ, Daniel, SAADY, Noori et GILBERT, Yan. Potential of Biological Processes to Eliminate Antibiotics in Livestock Manure: An Overview. *Animals*. 4 avril 2014. Vol. 4, n° 2, pp. 146-163. DOI [10.3390/ani4020146](https://doi.org/10.3390/ani4020146).

74. RIETRA, R.P.J.J., BERENDSEN, B.J.A., MI-GEGOTEK, Y., RÖMKENS, P.F.A.M. et PUSTJENS, A.M. Prediction of the mobility and persistence of eight antibiotics based on soil characteristics. *Heliyon*. janvier 2024. Vol. 10, n° 1, pp. e23718. DOI [10.1016/j.heliyon.2023.e23718](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23718).
75. INGERSLEV, Flemming, TORÄNG, Lars, LOKE, Marie-Louise, HALLING-SØRENSEN, Bent et NYHOLM, Niels. Primary biodegradation of veterinary antibiotics in aerobic and anaerobic surface water simulation systems. *Chemosphere*. août 2001. Vol. 44, n° 4, pp. 865-872. DOI [10.1016/S0045-6535\(00\)00479-3](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00479-3).
76. WEPKING, Carl, BADGLEY, Brian, BARRETT, John E., KNOWLTON, Katharine F., LUCAS, Jane M., MINICK, Kevan J., RAY, Partha P., SHAWVER, Sarah E. et STRICKLAND, Michael S. Prolonged exposure to manure from livestock-administered antibiotics decreases ecosystem carbon-use efficiency and alters nitrogen cycling. SHADE, Ashley (éd.), *Ecology Letters*. décembre 2019. Vol. 22, n° 12, pp. 2067-2076. DOI [10.1111/ele.13390](https://doi.org/10.1111/ele.13390).
77. GEDUHN, Anke, JACOB, Jens, SCHENKE, Detlef, KELLER, Barbara, KLEINSCHMIDT, Sven et ESTHER, Alexandra. Relation between Intensity of Biocide Practice and Residues of Anticoagulant Rodenticides in Red Foxes (*Vulpes vulpes*). SPANOGHE, Pieter (éd.), *PLOS ONE*. 29 septembre 2015. Vol. 10, n° 9, pp. e0139191. DOI [10.1371/journal.pone.0139191](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139191).
78. UNIVERSITÉ, réseau Sentinelles, INSERM/Sorbonne. Réseau Sentinelles > France > Surveillance continue. [en ligne]. [Consulté le 23 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=epidemies>
79. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2022 - Trends from 2010 to 2022 - Thirteenth ESVAC report. .
80. Sanglier (*Sus scrofa*). *Le portail technique de l'OFB*. [en ligne]. 30 août 2022. [Consulté le 30 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://professionnels.ofb.fr/fr/doc-fiches-especes/sanglier-sus-scrofa>
81. Sanglier (*Sus scrofa*). *Le portail technique de l'OFB*. [en ligne]. 30 août 2022. [Consulté le 13 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://professionnels.ofb.fr/fr/doc-fiches-especes/sanglier-sus-scrofa>
82. GULLBERG, Erik, CAO, Sha, BERG, Otto G., ILBÄCK, Carolina, SANDEGREN, Linus, HUGHES, Diarmaid et ANDERSSON, Dan I. Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. LIPSITCH, Marc (éd.), *PLoS Pathogens*. 21 juillet 2011. Vol. 7, n° 7, pp. e1002158. DOI [10.1371/journal.ppat.1002158](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002158).
83. LIN, Kunde et GAN, Jay. Sorption and degradation of wastewater-associated non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics in soils. *Chemosphere*. avril 2011. Vol. 83, n° 3, pp. 240-246. DOI [10.1016/j.chemosphere.2010.12.083](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.12.083).

84. CARRASQUILLO, Anthony J., BRULAND, Gregory L., MACKAY, Allison A. et VASUDEVAN, Dharni. Sorption of Ciprofloxacin and Oxytetracycline Zwitterions to Soils and Soil Minerals: Influence of Compound Structure. *Environmental Science & Technology*. 15 octobre 2008. Vol. 42, n° 20, pp. 7634-7642. DOI [10.1021/es801277y](https://doi.org/10.1021/es801277y).
85. POULIQUEN, H. et LE BRIS, H. Sorption of oxolinic acid and oxytetracycline to marine sediments. *Chemosphere*. septembre 1996. Vol. 33, n° 5, pp. 801-815. DOI [10.1016/0045-6535\(96\)00236-6](https://doi.org/10.1016/0045-6535(96)00236-6).
86. SRINIVASAN, Prakash, SARMAH, Ajit K. et MANLEY-HARRIS, Merylyn. Sorption of selected veterinary antibiotics onto dairy farming soils of contrasting nature. *Science of The Total Environment*. février 2014. Vol. 472, pp. 695-703. DOI [10.1016/j.scitotenv.2013.11.104](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.104).
87. SÖREN, Thiele-Bruhn, SEIBICKE, T, SCHULTEN, H.-R et LEINWEBER, Peter. Sorption of Sulfonamide Pharmaceutical Antibiotics on Whole Soils and Particle-Size Fractions. *Journal of environmental quality*. 1 juillet 2004. Vol. 33, pp. 1331-42. DOI [10.2134/jeq2004.1331](https://doi.org/10.2134/jeq2004.1331).
88. SASSMAN, Stephen A., SARMAH, Ajit K. et LEE, Linda S. Sorption of tylosin A, D, and A-aldol and degradation of tylosin a in soils. *Environmental Toxicology and Chemistry*. août 2007. Vol. 26, n° 8, pp. 1629-1635. DOI [10.1897/07-007R.1](https://doi.org/10.1897/07-007R.1).
89. TOLLS, Johannes. Sorption of Veterinary Pharmaceuticals in Soils: A Review. *Environmental Science & Technology*. 1 septembre 2001. Vol. 35, n° 17, pp. 3397-3406. DOI [10.1021/es0003021](https://doi.org/10.1021/es0003021).
90. Santé Publique France. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission nationale Spares. Résultats synthétiques, année 2022. . 2022, 9p.
91. Santé Publique France. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Mission nationale Primo. Résultats synthétiques, année 2022. 2022, 12p.
92. Office des Forêts et de la Biodiversité. Synthese_suivi_chevreuil_2017_france.png 2 480×3 508 pixels. [en ligne]. [Consulté le 30 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: https://professionnels.ofb.fr/sites/default/files/pdf/suivi/Synthese_suivi_chevreuil_2017_france.png
93. Office des Forêts et de la Biodiversité. Synthese_suivi_sanglier_2018_france.png 2 480×3 508 pixels. [en ligne]. [Consulté le 30 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: https://professionnels.ofb.fr/sites/default/files/pdf/suivi/Synthese_suivi_sanglier_2018_france.png
94. Office des Forêts et de la Biodiversité. Synthese_suivi_sanglier_2018_france.png 2 480×3 508 pixels. [en ligne]. [Consulté le 13 septembre 2024]. Disponible à l'adresse:

https://professionnels.ofb.fr/sites/default/files/pdf/suivi/Synthese_suivi_sanglier_2018_france.png

95. TER LAAK, Thomas, GEBBINK, Wouter et TOLLS, Johannes. The effect of pH and ionic strength on the sorption of sulfachloropyridazine, tylosin, and oxytetracycline to soil. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC*. 1 mai 2006. Vol. 25, pp. 904-11. DOI [10.1897/05-232R.1](https://doi.org/10.1897/05-232R.1).

96. BERENDSEN, B.J.A., LAHR, J., NIBBELING, C., JANSEN, L.J.M., BONGERS, I.E.A., WIPFLER, E.L. et VAN DE SCHANS, M.G.M. The persistence of a broad range of antibiotics during calve, pig and broiler manure storage. *Chemosphere*. août 2018. Vol. 204, pp. 267-276. DOI [10.1016/j.chemosphere.2018.04.042](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.042).

97. COLLINEAU, Lucie, BOURÉLY, Clémence, ROUSSET, Léo, BERGER-CARBONNE, Anne, PLOY, Marie-Cécile, PULCINI, Céline et COLOMB-COTINAT, Mélanie. Towards One Health surveillance of antibiotic resistance: characterisation and mapping of existing programmes in humans, animals, food and the environment in France, 2021. *Eurosurveillance*. [en ligne]. 1 juin 2023. Vol. 28, n° 22. [Consulté le 9 mai 2024]. DOI [10.2807/1560-7917.ES.2023.28.22.2200804](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.22.2200804).

98. LEE, Shinyoung, FAN, Peixin, LIU, Ting, YANG, Anni, BOUGHTON, Raoul K., PEPIN, Kim M., MILLER, Ryan S. et JEONG, Kwangcheol Casey. Transmission of antibiotic resistance at the wildlife-livestock interface. *Communications Biology*. 15 juin 2022. Vol. 5, n° 1, pp. 585. DOI [10.1038/s42003-022-03520-8](https://doi.org/10.1038/s42003-022-03520-8).

99. GARTISER, Stefan, URICH, Elke, ALEXY, Radka et KÜMMERER, Klaus. Ultimate biodegradation and elimination of antibiotics in inherent tests. *Chemosphere*. mars 2007. Vol. 67, n° 3, pp. 604-613. DOI [10.1016/j.chemosphere.2006.08.038](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.08.038).

100. Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens. [en ligne]. [Consulté le 30 janvier 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>

101. DIAS, Diana, HIPÓLITO, Dário, FIGUEIREDO, Ana, FONSECA, Carlos, CAETANO, Tânia et MENDO, Sónia. Unravelling the Diversity and Abundance of the Red Fox (*Vulpes vulpes*) Faecal Resistome and the Phenotypic Antibiotic Susceptibility of Indicator Bacteria. *Animals*. 26 septembre 2022. Vol. 12, n° 19, pp. 2572. DOI [10.3390/ani12192572](https://doi.org/10.3390/ani12192572).

102. WYRSCH, Ethan R., NESPOROVA, Kristina, TARABAI, Hassan, JAMBOROVA, Ivana, BITAR, Ibrahim, LITERAK, Ivan, DOLEJSKA, Monika et DJORDJEVIC, Steven P. Urban Wildlife Crisis: Australian Silver Gull Is a Bystander Host to Widespread Clinical Antibiotic Resistance. LUTZ, Holly L. (éd.), *mSystems*. 28 juin 2022. Vol. 7, n° 3, pp. e00158-22. DOI [10.1128/msystems.00158-22](https://doi.org/10.1128/msystems.00158-22).

103. TOTH, John D., FENG, Yucheng et DOU, Zhengxia. Veterinary antibiotics at environmentally relevant concentrations inhibit soil iron reduction and nitrification. *Soil Biology and Biochemistry*. décembre 2011. Vol. 43, n° 12, pp. 2470-2472. DOI [10.1016/j.soilbio.2011.09.004](https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2011.09.004).
104. TASHO, Reep Pandi et CHO, Jae Yong. Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: A review. *Science of The Total Environment*. septembre 2016. Vol. 563-564, pp. 366-376. DOI [10.1016/j.scitotenv.2016.04.140](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.140).
105. WERNER, Jeffrey J., ARNOLD, William A. et MCNEILL, Kristopher. Water Hardness as a Photochemical Parameter: Tetracycline Photolysis as a Function of Calcium Concentration, Magnesium Concentration, and pH. *Environmental Science & Technology*. 1 décembre 2006. Vol. 40, n° 23, pp. 7236-7241. DOI [10.1021/es060337m](https://doi.org/10.1021/es060337m).
106. MO, Solveig Sølverød, URDAHL, Anne Margrete, MADSLIEN, Knut, SUNDE, Marianne, NESSE, Live L., SLETTEMEÅS, Jannice Schau et NORSTRÖM, Madelaine. What does the fox say? Monitoring antimicrobial resistance in the environment using wild red foxes as an indicator. SINGER, Andrew C (éd.), *PLOS ONE*. 25 mai 2018. Vol. 13, n° 5, pp. e0198019. DOI [10.1371/journal.pone.0198019](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198019).
107. BILANDŽIĆ, Nina, SEDAK, Marija, ĐOKIĆ, Maja et ŠIMIĆ, Branimir. Wild Boar Tissue Levels of Cadmium, Lead and Mercury in Seven Regions of Continental Croatia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. juin 2010. Vol. 84, n° 6, pp. 738-743. DOI [10.1007/s00128-010-9999-7](https://doi.org/10.1007/s00128-010-9999-7).
108. FURNESS, Lauren E., CAMPBELL, Amy, ZHANG, Lihong, GAZE, William H. et MCDONALD, Robbie A. Wild small mammals as sentinels for the environmental transmission of antimicrobial resistance. *Environmental Research*. avril 2017. Vol. 154, pp. 28-34. DOI [10.1016/j.envres.2016.12.014](https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.12.014).
109. LABORDA, Pablo, SANZ-GARCÍA, Fernando, OCHOA-SÁNCHEZ, Luz Edith, GIL-GIL, Teresa, HERNANDO-AMADO, Sara et MARTÍNEZ, José Luis. Wildlife and Antibiotic Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 11 mai 2022. Vol. 12, pp. 873989. DOI [10.3389/fcimb.2022.873989](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.873989).

TITRE

ETUDE OBSERVATIONNELLE DE L'EXPOSITION DE LA FAUNE SAUVAGE AUX ANTIBIOTIQUES VÉTÉRINAIRES

Auteur

HENRY Florian

Résumé

Cette thèse porte sur l'exposition de la faune sauvage aux antibiotiques vétérinaires. Elle dresse, dans un premier temps, un bilan de la consommation d'antibiotiques, des modalités d'entrée des résidus dans l'environnement. Nous nous intéressons ensuite à leur devenir, ainsi qu'à leurs modalités de dégradation et de genèse de résistances. La dernière partie propose un protocole expérimental visant à établir un lien direct entre les activités humaines et l'exposition aux antibiotiques dans la faune sauvage, avec le chevreuil, le sanglier, et le renard comme espèces sentinelles.

Mots-clés

Exposition, faune, antibiotiques, vétérinaires

Jury

Président du jury : **Docteur VANHEMS Philippe**

Directeur de thèse : **Professeur PROUILLAC Caroline**

2ème assesseur : **Professeur BERNY Philippe**