

## **POUR LIMITER L'EXPOSITION DE L'ENVIRONNEMENT AUX ANTIBIOTIQUES : quels sont les leviers lors de traitements en médecine vétérinaire ?**

Yves MILLEMANN °\*, Philippe BERNY °\*\*, Sébastien PERROT °\*\*\*, Aude FERRAN °\*\*\*\*, Christophe HUGNET °\*\*\*\*\*, Damien BOUCHARD °\*\*\*\*\*, Jean-Christophe FAUCON °\*\*\*\*\*

° Membre du Comité de suivi du médicament vétérinaire de l'Anses-ANMV

°° Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Agence nationale du médicament vétérinaire, Javené (35)

\* Professeur en Pathologie des Animaux de Production à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (94), président du Comité de suivi du médicament vétérinaire

\*\* Professeur de Pharmacie Toxicologie à Vetagro Sup Lyon (69)

\*\*\* Enseignant chercheur au Département de Sciences Biologiques et Pharmaceutiques à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (94)

\*\*\*\* Maître de conférences en Physiologie-Thérapeutique à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (31)

\*\*\*\*\* Vétérinaire praticien, spécialiste en médecine interne des animaux de compagnie, Clinique des lavandes, La Bégude de Mazenc (26)

\*\*\*\*\* Expert microbiologiste, spécialiste en antibiorésistance,

\*\*\*\*\* Expert toxicologue

Les antibiotiques jouent un rôle central dans la gestion des maladies infectieuses chez l'homme, les animaux de compagnie, le bétail et en aquaculture.

Les antibiotiques sont produits, consommés et libérés dans l'environnement à grande échelle, ce qui suscite des inquiétudes quant à l'impact négatif de la présence de résidus d'antibiotiques sur les écosystèmes aquatiques et terrestres (Brandt et al. 2015).

Plusieurs rapports récents font état de la contamination de l'environnement par des antibiotiques, des bactéries résistantes aux antibiotiques (naturellement ou par pression de sélection liée aux activités anthropiques) et des supports génétiques de la résistance (Anses 2021, EFSA 2021).

La contribution de l'environnement à l'émergence, la sélection et/ou la dissémination de résistances aux antibiotiques à l'homme et à l'animal devrait être à l'avenir prise en compte dans l'évaluation de la sécurité des médicaments vétérinaires (CVMP, 2018 ; Règlement 2019/6).

### **LA CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT**

#### **L'excrétion des antibiotiques**

La plupart des antibiotiques utilisés, tant chez l'Homme que chez l'animal, surtout en élevages (même s'il existe aussi une utilisation en agriculture sensu stricto, Kumar et al. 2005, Taylor and Reeder 2020), sont excrétés en proportion très importante, soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites actifs, dans l'urine et/ou les fèces.

Selon la famille d'antibiotiques et les modalités d'administration (orale versus parentérale), ces proportions excrétées oscillent entre 5 et 90 % de la dose administrée mais sont fréquemment de l'ordre de 60 à 80 % (cf. tableaux 1 à 3, page suivante ; Berendsen et al. 2015, Jechalke et al. 2014, Kumar et al. 2005). La question de l'usage en aquaculture n'est pas abordée dans ces publications et mériterait un traitement particulier en raison de sa connexion directe avec l'environnement aquatique. Notons au passage que les médicaments vétérinaires sont également excrétés par les animaux de compagnie et peuvent ainsi se retrouver au même titre que les médicaments humains dans des stations d'épuration périurbaines (Perkins et al. 2021).

Par ailleurs, la quantité excrétée est de manière générale modulée par la dose administrée et la durée de traitement, mais le nombre d'animaux traités est un facteur important dans la contribution à la dose globale excrétée. La prise en compte de ces aspects est d'ailleurs une étape obligatoire dans

l'évaluation du risque environnemental dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires (CVMP 2018, CVMP 2016).

### Compartiments environnementaux impactés

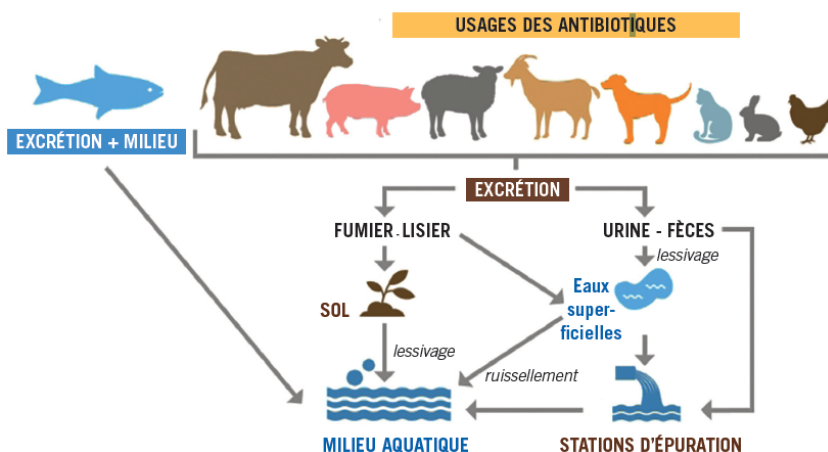
Les antibiotiques sont donc fréquemment retrouvés dans les différents compartiments environnementaux (sol, sédiments, eaux de surface, eaux souterraines), soit après excrétion directe dans le milieu extérieur (pâtures), soit après épandage (fumier, lisier, boues d'épuration).

Des revues se sont intéressées au sujet et ont schématisé / modélisé la diffusion des antibiotiques, et/ou des gènes d'antibiorésistance dans l'environnement (Anses 2021, Ezzariai et al. 2018, Goulas et al. 2018, Tasho and Cho 2016, Berendsen et al. 2015, ...). On peut aussi représenter le devenir des antibiotiques vétérinaires et la contamination de l'environnement comme sur la figure 1 de cet article.

**TABLEAU 1 : Données relatives au niveau d'excrétion et à la stabilité environnementale des familles antibiotiques.**

FAMILLE ANTIBIOTIQUE	EXCRÉTION	STABILITÉ ENVIRONNEMENTALE
Aminosides	Près de 100 % - excrétion fécale si l'administration est orale - excrétion urinaire si l'administration est parentérale	$t_{1/2}$ (temps de demi-vie) : environ 30 jours Par biodégradation (bactéries)
Tétracyclines	Globalement 25-85 % Plus de 70 % de la dose si l'administration est orale	$t_{1/2}$ : 30 à 100 jours Par photodégradation
Macrolides	40 à 100 % Faible absorption	$t_{1/2}$ : < 2-21 jours Par hydrolyse (dégradation microbienne)
Sulfamides	Élimination urinaire (bonne absorption par voie orale)	$t_{1/2}$ : < 8 - 30 jours Par photodégradation
Triméthoprim	30-40 % de la dose dans urine (très bonne absorption par voie orale chez monogastriques)	$t_{1/2}$ : > 100 jours
Beta lactamines	Élimination urinaire Si voie orale, fraction non absorbée peut parfois être dégradée par bactéries	$t_{1/2}$ : 5 jours Par hydrolyse
Fluoroquinolones	Élimination urinaire et fécale (peu de métabolisation)	Stable $t_{1/2}$ : > 100 jours
Phénicolés	Éliminé sous forme de glucuronoconjugué dans les urines	L'hydrolyse du glucuronide est-elle possible dans environnement ???

**FIGURE 1 : Devenir des antibiotiques vétérinaires et contamination de l'environnement** (d'après Goulas *et al.* 2018 et Tasho and Cho 2016)



#### Pistes d'amélioration

- Privilégier les traitements individuels
- Limiter la métaphylaxie
- Privilégier les présentations locales / les topiques pour limiter la quantité administrée
- Privilégier les durées courtes de traitement
- Privilégier la monothérapie
- Compostage
- Épandage hors périodes de pluie
- Technologie des stations d'épuration

**TABEAU 2 : Données, issues des revues, relatives à l'excrétion et la stabilité des antibiotiques (AB).**

MOLÉCULES	EXCRÉTION AB ANIMAUX	EXCRÉTION AB HUMAINS	TEMPS DE DEMI VIE ENVIRONNEMENT OU TEMPS DE DEMI VIE DE DISSIPATION (en jours ou j.)	Proportion d'élimination par compostage (Ezzaraia <i>et al.</i> 2018)	DEMI VIE (en jours) (avec compostage) (Ezzaraia <i>et al.</i> 2018)
Tétracyclines	75 - 80 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	60 - 90 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	47 j. à ... stable (Kumar <i>et al.</i> 2005) 5 - 79 j. (Sarmah <i>et al.</i> 2006)	70 - 99%	1 - 105 j.
Lincomycine	60 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	ND	ND	ND	ND
Macrolides (érythro, tiamuline, tylosine)	50 - 90 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	> 60 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	4 - 8 j. (tylosine) ou stable (érythro) (Kumar <i>et al.</i> 2005) 5 - 26 j. (Sarmah <i>et al.</i> 2006) 5 - 67 j. (tylosine) (Jechalke <i>et al.</i> 2014)	70-99%	1-17 j.
Beta lactamines (ampi, amox, péni)	ND	30-90 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	4 - 100 j. selon matrice (ceftiofur) (Kumar <i>et al.</i> 2005) 22 - 49 j. (ceftiofur) (Sarmah <i>et al.</i> 2006) Quelques heures à qq j. (Jechalke <i>et al.</i> 2014)	ND	ND
Sulfamides	> 96 % (sulfadiazine) (Jechalke <i>et al.</i> 2014)	15 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	50 - 100 j. (Kumar <i>et al.</i> 2005) 0,4 - 4 j. (Sarmah <i>et al.</i> 2006) 2 - 10 j. pour fraction extractible ; 330 j. pour fraction résiduelle (Jechalke <i>et al.</i> 2014)	70 - 99%	2 - 105 j.
Triméthoprime	ND	60 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	75 j. (Kumar <i>et al.</i> 2005) 110 j. (Sarmah <i>et al.</i> 2006)	ND	ND
Chloramphénicol	ND	5 - 10 % (Kumar <i>et al.</i> 2005)	2 - 8 j. (florfénicol) (Kumar <i>et al.</i> 2005)	ND	ND
Quinolones	90 % (difloxacin) (Jechalke <i>et al.</i> 2014)	ND	60 à > 300 j. (Kumar <i>et al.</i> 2005) Qq mois à qq années (20 ans) (Jechalke <i>et al.</i> 2014)	Jusqu'à 99% Ou persistance / élimination réduite	217 - 2500 j.

qq : quelques - ND : non déterminé

### Toxicité des antibiotiques dans l'environnement (cf. encadré 1)

Les antibiotiques et/ou leurs métabolites actifs retrouvés dans l'environnement peuvent exercer une action toxique sur les faunes et les flores terrestres et aquatiques, ainsi qu'une pression de sélection, additionnelle de celle exercée sur le microbiote (digestif, cutané...) des individus traités, sur le microbiote du sol ou les plantes (Jechalke *et al.* 2014, Tasho and Cho 2016).

Soulignons que les antibiotiques peuvent en plus avoir des effets sur le métabolisme des végétaux (Rocha *et al.* 2021). Ils peuvent par exemple inhiber la germination, induire des modifications de la longueur des racines primaires, ainsi que du nombre et de la longueur des feuilles, inhiber la croissance des tiges et des racines, réduire la biomasse, mais aussi a contrario favoriser une meilleure croissance lorsqu'ils sont à faibles concentrations (Tasho and Cho 2016). Ainsi, deux axes majeurs identifiés pour essayer de maîtriser cette contamination de l'environnement seront abordés dans cet article :

- la maîtrise de l'usage des antibiotiques (moins et mieux) et
- la gestion des effluents.

#### Encadré 1 : Risques environnementaux liés aux antibiotiques

Les risques environnementaux soulevés par les antibiotiques utilisés en élevage sont fonction de plusieurs caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques des substances actives.

- **La persistance environnementale** est déterminée à partir d'études en conditions contrôlées et d'études de terrain. L'objectif est de définir une DT50 (demi-vie environnementale). L'analyse est effectuée pour différents types de sol, les sédiments, l'eau... L'Union Européenne a fixé des seuils réglementaires permettant de classer les substances selon les critères P (persistant), B (biocumulatif) et T (toxique).

Une substance ayant une demi-vie dans le sol > 120 jours sera P et si cette demi-vie dépasse 180 jours, la substance sera vP (very persistant). Une substance classée pour deux critères sur trois est automatiquement « candidate à substitution », liste de substances qui doivent être remplacées à

terme, sauf circonstances exceptionnelles (usage indispensable, pas de produit de remplacement etc.).

- **La bioaccumulation** est principalement évaluée à partir des caractéristiques de liposolubilité : plus la molécule est liposoluble, plus elle aura tendance à s'accumuler dans les chaînes/réseaux trophiques. Le ratio entre la concentration dans l'eau et dans une espèce aquatique (invertébré ou poisson) permet de calculer le BCF (Bioconcentration Factor).

Si ce facteur est > 2000, la substance est classée B et si ce facteur est > 5000, elle est classée vB.

- **La toxicité** est évaluée sur des espèces types des différents compartiments de l'environnement (par exemple cyanobactéries, algues vertes, crustacés, poissons pour le milieu aquatique).

Une substance dont la toxicité (NOEC ou No Observed Effect Concentration) est < 10 µg.l-1 sera classée « T ».

- L'effet des substances antimicrobiennes sur la sélection de bactéries résistantes n'est pas pris en compte.

- Du fait de l'ancienneté des molécules antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire, ces valeurs ne sont pas toujours déterminées. Toutefois, l'analyse des données disponibles sur le site de l'ECHA (European Chemical Agency) et du PPDB (Pesticide Property Database, University of Birmingham) permettent de caractériser certains groupes d'antibiotiques :

- à forte persistance : Fluoroquinolones, Lincosamides, Pleuromutilines, quelques Macrolides, DHS, Tétracyclines ;

- à toxicité (cyanobactéries) : Béta-lactamines, Fluoroquinolones.

Les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire ne sont pas considérés comme bioaccumulatifs.

Les antibiotiques peuvent être partiellement ou totalement dégradés dans le fumier ou le lisier (voir article). Cette information peut permettre de proposer des mesures de gestion des fumiers / lisiers issus d'animaux traités (« ne pas épandre avant un délai de X jours »).

**TABLEAU 3 : Devenir des antibiotiques vétérinaires dans le sol**  
(Tasho and Cho 2016).

ANTIBIOTIQUE	DEMI VIE (en jours)	POTENTIEL DE BIO ACCUMULATION
Oxytétracycline	> 20	Modéré pour les plantes
Chlortétracycline	24	Modéré pour les plantes
Pénicilline	< 7	Modéré pour les plantes
Sulfaméthazine	< 20	Modéré
Néomycine	ND	Faible
Tylosine	7 - 8	ND
Monensin	10 - 70	Faible à modéré
Bacitracine	4 - 10	Faible

### Risque environnemental lié aux médicaments vétérinaires

Le concept « une seule santé » est une approche intégrée qui vise à reconnaître que la santé humaine et la santé animale sont interdépendantes et étroitement liées à la santé des écosystèmes qu'elles partagent. Cette approche est notamment considérée pertinente dans la lutte contre l'antibiorésistance (The One Health European

Joint Programme (OHEJP) ; Fiche Tripartite FAO-OIE-OMS). Ainsi, l'exposition de l'environnement aux antibiotiques associée aux traitements en médecine vétérinaire dépend de la quantité administrée aux animaux, de la quantité excrétée par les animaux, de la persistance dans l'environnement et de la gestion des effluents.

Depuis 1998, une réglementation spécifique impose l'obligation d'évaluation du risque environnemental pour les médicaments vétérinaires, en commençant par l'analyse de l'émission dans l'environnement (les médicaments vétérinaires disposant d'une AMM ancienne n'ont donc pas fait l'objet d'une évaluation de type écotoxicité).

Si la contamination de l'environnement ne dépasse pas certains seuils réglementaires, l'analyse des effets sur l'environnement n'est pas poursuivie. Cette exigence d'évaluation du risque environnemental est restreinte aux animaux de production et ne prend pas en compte le risque de l'antibiorésistance.

## **LES AXES DE MAÎTRISE DE CETTE CONTAMINATION**

### **Limiter la quantité administrée**

L'un des facteurs prépondérants dans l'exposition de l'environnement aux antibiotiques est le nombre ou la masse d'animaux traités.

Les traitements de groupes ou ceux administrés de manière répétée par exemple pour des infections récurrentes dans un élevage sont donc considérés comme étant les plus à risque pour l'environnement. En effet, ils conduisent à une forte exposition à un instant T et/ou à une accumulation sur la durée lorsque l'antibiotique est persistant. Il convient, en particulier pour appliquer les recommandations édictées par l'avis de l'Anses n°2011-SA-0071 de 2014 ainsi que pour mettre en application le nouveau règlement vétérinaire 2019/6, de limiter l'antibioprophylaxie à des cas exceptionnels ainsi que le recours à la métaphylaxie aux situations où aucune autre solution appropriée n'est disponible.

Au niveau individuel, la voie d'administration, locale ou systémique, va influencer la quantité administrée pour une maladie et un antibiotique donné. Par exemple, dans le cadre d'un traitement d'une mammite bovine, la quantité totale d'antibiotique administrée est de 200 mg d'amoxicilline pour une seringue intramammaire alors que pour la même classe d'antibiotique, mais par voie systémique, la quantité journalière administrée est de 3500 mg pour une vache de 500 kg. Dans le cadre d'une association de pénicilline G/DHS, les quantités d'antibiotiques dans la suspension intramammaire sont respectivement de 570 mg et 410 mg alors que les quantités à administrer par voie systémique sont respectivement de 6500 mg et 8200 mg pour une vache de 500 kg. Ainsi, pour un traitement antibiotique, lorsque la voie locale est cliniquement et scientifiquement justifiée et pertinente, elle doit toujours être privilégiée pour à la fois limiter l'exposition des bactéries commensales (digestives principalement) aux antibiotiques et limiter les quantités utilisées potentiellement excrétées dans l'environnement. Bien sûr, dès lors que des signes généraux sont présents (mammite de grade 3), le traitement systémique doit également être entrepris.

Aussi, il convient pour réduire les quantités utilisées, de réduire le nombre de molécules utilisées en association (un animal avec une infection). Par exemple, pour la majorité des infections en médecine bovine, il existe en général un antibiotique avec une activité suffisante pour être utilisé en monothérapie. Bien sûr, il n'est pas toujours possible de procéder à un tel choix lorsque l'on fait face à des affections possiblement dues à différentes bactéries avec un profil de sensibilité différent (exemple des pyélonéphrites bovines), ou lorsque des spécialités ne sont pas disponibles (exemple de la benzylpénicilline seule pour certaines espèces).

Enfin, la réduction de la durée de traitement au strict nécessaire est toujours bénéfique puisqu'elle diminue systématiquement la quantité totale administrée ainsi que l'exposition des flores commensales et environnementales à l'antibiotique. Malheureusement à ce jour, on manque de données issues de conférences de consensus ou d'études et il serait opportun de réviser les posologies de certains antibiotiques « anciens ».

En ce qui concerne la réduction de la dose journalière pour un antibiotique donné, elle n'est actuellement pas conseillée. Des travaux ont montré que lors de traitement précoce d'une infection (inoculum faible), la dose d'antibiotique nécessaire à l'obtention de la guérison clinique et bactériologique était inférieure à celle nécessaire lors d'infections à un stade plus avancé mais les données sont encore insuffisantes pour établir des recommandations cliniques.

## Limiter la quantité excrétée par l'animal

Pour les administrations intramammaires, si l'antibiotique diffuse peu dans la circulation sanguine générale, l'antibiotique sera majoritairement retrouvé dans le lait. L'exposition de l'environnement dépendra donc principalement de la gestion du lait des vaches traitées\*. Si le lait est jeté dans le fumier, le sort de l'antibiotique sera le même que s'il avait été éliminé par voie urinaire ou fécale (Berendsen *et al.* 2015) en conservant toutefois l'avantage de l'excrétion de quantités bien inférieures après des traitements locaux. Il est aussi important d'éviter que les veaux ne soient nourris avec du lait contenant des résidus d'antibiotiques jusqu'à la fin du temps d'attente

fixé pour le lait car cela peut conduire à la sélection de bactéries résistantes dans le microbiote intestinal du veau et augmenter l'excrétion fécale de ces bactéries (EFSA 2017 ; Firth *et al.* 2021).

Après une administration orale, la quantité qui est éliminée dans les fèces dépend de la biodisponibilité et donc de l'absorption à travers la paroi intestinale. Pour les antibiotiques dont la biodisponibilité est faible et qui peuvent être prescrits lors de diarrhées pour avoir un effet « local » (néomycine, colistine,...), il faut considérer que, dans le pire des cas, l'intégralité de la dose est éliminée dans les fèces de l'animal traité.

Pour les antibiotiques dont la biodisponibilité est élevée ou ceux qui sont administrés par voie systémique, la quantité éliminée dépend de la métabolisation et des voies d'élimination de l'antibiotique.

## Gestion des effluents

L'élimination des antibiotiques se fait fréquemment sous forme active dans les urines et/ou les fèces et/ou le lait des animaux traités.

Certaines méthodes de traitements des effluents permettent d'accélérer la dégradation des antibiotiques. La digestion anaérobie mésophile (à température ambiante) est moins efficace que celle à haute température pour dégrader les antibiotiques.

Actuellement, la méthode qui semble être la plus efficace sur le plus grand nombre d'antibiotiques est le compostage qui permet de réduire les concentrations en sulfamides, tétracyclines, macrolides et florfenicol avec des demi-vies d'un à seize jours (Youngquist 2016). Les procédés de traitements thermophiles comme le compostage sont plus efficaces sur la réduction des concentrations en antibiotiques que la méthanisation mésophile ou le simple stockage à température ambiante (Zhang *et al.* 2019). De 17 % à 100 % des antibiotiques peuvent être inactivés par exemple par le compostage des effluents (Ezzari *et al.* 2018) ; en effet, les demi-vies de ces antibiotiques dans l'environnement avec ou sans compostage sont très variables, de 0,4 à 2500 jours, voire même de quelques heures à quelques années (ou plus ?) selon les familles antibiotiques et les publications (voir les [tableaux 1 et 2](#), Jechalke *et al.* 2014, Kumar *et al.* 2005, Sarmah *et al.* 2006, Tasho and Cho 2016).

De même, les traitements aérobies ou anaérobies n'ont pas les mêmes incidences sur la réduction des concentrations en antibiotiques (Youngquist *et al.* 2016). Une étude espagnole menée sur un digesteur anaérobie mésophile alimenté par des fumiers porcins et des déchets d'abattoirs a montré des taux d'élimination de 42 % à

94 % en toutes saisons pour des macrolides (tilmicosine et tylosine) (Gros *et al.* 2019). En revanche, la réduction est apparue faible, voire nulle pour les fluoroquinolones et les tétracyclines à l'exception de la marbofloxacin (72 % - 96 %) et de la chlortétracycline (57 % - 68 %).

De nombreux paramètres conditionnent la « demi-vie environnementale » comme la solubilité dans l'eau, la présence de paille ou de polluants, le type de sol (la matrice), la profondeur, mais aussi la possible bioaccumulation par/dans les plantes (voir le [tableau 3](#), Tasho and Cho 2016) ...

## Traitements des eaux usées

Les eaux usées reçoivent la quasi-totalité des antibiotiques éliminés lors de traitements chez l'Homme et de nombreux antibiotiques sont retrouvés dans ces eaux.

Une partie des antibiotiques utilisés chez l'animal (de compagnie mais aussi parfois de production : Perkins *et al.*, 2021 ; Kim *et al.*, 2020) peuvent également s'y retrouver.

La plupart des antibiotiques administrés chez les animaux de rente se retrouvent toutefois dans les eaux de surface ou les eaux souterraines.

Notons également que les procédés de traitement appliqués aux eaux usées ou aux PRO (produits résiduels organiques) réduisent dans les mêmes proportions les concentrations de bactéries résistantes ou sensibles aux antibiotiques, mais souvent sans les supprimer totalement (Anses 2021).

Parmi les antibiotiques, les quinolones, les nitro-imidazoles et les sulfamides sont peu dégradés dans les stations d'épuration traditionnelles à boues activées mais les bioréacteurs à membrane augmentent cette efficacité de plus de 80 %. Pour les macrolides, l'efficacité ne dépasse pas 33 %.

La microfiltration et l'osmose inverse seraient plus efficaces que les stations d'épuration classiques pour les fluoroquinolones, le triméthoprim, la tylosine et la lincomycine (Haguenauer 2010).

Malgré des progrès majeurs, les systèmes de traitement biologique des eaux usées ne sont que modérément efficaces (48 % à 77 %) pour l'élimination des antibiotiques (Anses 2021).

De manière générale, les usines bénéficiant des procédés de traitement tertiaire les plus avancés (ozonation, charbon actif, ultrafiltration, etc.) sont les plus efficaces dans l'élimination des résidus de médicaments dans l'eau traitée dont les antibiotiques (taux d'élimination de 97 % à 100 %) (Angeles *et al.* 2020).

### **Bonnes pratiques**

Les médicaments non utilisés dans le flacon d'origine doivent être pris en charge par la collecte des déchets médicamenteux, obligation respectée par les éleveurs et point de contrôle pour la conditionnalité aux aides de la PAC (Politique agricole commune). Il ne faut jamais jeter d'antibiotiques dans le tas de fumier ou la fosse à lisier (fin de flacons, antibiotiques non consommés après préparation de lait médicamenteux, aliments médicamenteux, ...). Ces produits doivent être éliminés vers des voies conduisant à l'incinération haute température.

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

Il convient dans la mesure du possible de prendre en considération la taille de conditionnement au moment de la prescription comme critère additionnelle d'utilisation prudente et rationnelle pour un antimicrobien.

Ainsi, la délivrance d'une spécialité avec la taille de conditionnement la plus appropriée devra être privilégiée en considérant le schéma posologique, le nombre d'animaux à traiter et leurs caractéristiques (poids/taille) dans un objectif de réduire les reliquats.

Enfin, il faudrait encourager le recours aux formes locales, lorsque le traitement local est adapté, et encourager le compostage pour les effluents d'élevage.

### **CONCLUSION**

De nombreux antibiotiques sont utilisés à la fois chez l'homme et l'animal. Le principe d'usage prudent s'applique à l'ensemble des antimicrobiens pour en préserver l'efficacité et pour minimiser le développement et la dissémination de résistances.

Afin de réduire l'usage des antibiotiques d'importance majeure (et donc de leur excrétion), il convient de porter au moment de la prescription une attention particulière à leur criticité.

L'Agence Européenne du Médicament, au travers du 'Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group' (AMEG) a produit une catégorisation des antibiotiques en fonction des conséquences pour la santé publique de l'antibiorésistance liée à leur usage chez l'animal. Cette catégorisation, publiée en 2019, comprend quatre catégories (catégorie A – Eviter, B – Restreindre, C – Attention, D – Prudence) et doit être considérée comme un outil d'aide à la décision pour les vétérinaires lors du choix de l'antibiotique à utiliser.



Il est difficile d'identifier une classe d'antibiotique menant à une exposition moins importante de l'environnement et encore plus compliqué d'identifier des classes permettant de limiter la sélection de résistances ou les effets toxiques dans l'environnement.

L'interaction entre les antibiotiques et l'environnement est complexe et dépend de divers facteurs tels que l'adsorption de l'antibiotique sur les surfaces ou la fraction organique du sol ou de s sédiments, son niveau de bioaccumulation, la présence de communautés bactériennes, ...

Dans ce contexte, il convient de promouvoir les bonnes pratiques telles que celles que l'on retrouve dans l'arrêté du 22 juillet 2015 (relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine vétérinaire) ou celles énoncées à droite de la figure 1 : limiter le recours aux antibiotiques en termes de nombre d'animaux traités, de quantités, de durées de traitements, s'intéresser à la gestion des effluents, ...

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET RESSOURCES

**Angeles L, Mullen R, Huang I, Wilson C, Khunjar W, Sirotkine H, McElroy A and Aga D**, 2020, Assessing pharmaceutical removal and reduction in toxicity provided by advanced wastewater treatment systems. *Environmental Science: Water Research and Technology* 6 (1): 62-77.

**Anses**, 2021, Antibiorésistance et environnement. État et causes possibles de la contamination des milieux en France. Anses éditions, saisine n°2016-SA-0252.

**Anses**, 2014, Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. Anses éditions, saisine n°2011-SA-0071.

**Berendsen BJA, Wegh RS, Memelink J, Zuidema T, Stolker LAM**, 2015, The analysis of animal faeces as a tool to monitor antibiotic usage. *Talanta* 132:258–268

**Brandt K, Amézquita A, Backhaus T, Boxall A, Coors A, Heberer T, Lawrence J, Lazorchak J, Schönfeld J, Snape J, Zhu YG, Topp E**, 2015, Ecotoxicological assessment of antibiotics: A call for improved consideration of microorganisms. *Environment International* 85 (2015) 189–205

**Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)**, 2018. Reflection paper on antimicrobial resistance in the environment: considerations for current and future risk assessment of veterinary medicinal products. EMA Reflection paper EMA/CVMP/ERA/632109/2014.

**Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)**, 2016, Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr

**EFSA Journal**, 2017, Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics.15(1):4665.

**EFSA**, 2017, Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. 15(1):e04665.

**EFSA**, 2021, Role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) through the food chain. *j.efsa.2021.6651*

**Ezzariai A, Hafidi M, Khadra A, Aemig Q, El Fels L, Barret M, Merlina G, Patureau D, Pinelli E**, 2018, Human and veterinary antibiotics during composting of sludge or manure: Global perspectives on persistence, degradation, and resistance genes. *Journal of Hazardous Materials* 359 (2018) 465–481

**Firth CL, Kremer K, Werner T and Käsbohrer A**, 2021, The Effects of Feeding Waste Milk Containing Antimicrobial Residues on Dairy Calf Health. *Pathogens* 2021, 10, 112.

**Goulas A, Livoreil B, Grall N, Benoit P, Couderc-Obert C, Dagot C, Patureau P, Petit F, Laouénan C and Andremont A**, 2018, What are the effective solutions to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment ? A systematic review protocol. *Environmental Evidence* (2018) 7:3

**Gros M, Martic E, Balcázar JL, Boy-Roura M, Busquets A, Colón J, Sánchez-Melsió A, Lekunberri I, Borrego C, Ponsá S and Petrovic M**, 2019, Fate of pharmaceuticals and antibiotic resistance genes in a fullscale on-farm livestock waste treatment plant. *Journal of Hazardous Materials* 378: 120716.

**Haguenaer JM**, 2010, Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? *Santé publique* 2010, volume 22, n° 3, pp. 325-342.



- Jechalke S, Heuer H, Siemens J, Amelung W, Smalla K**, 2014, Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. *Trends in Microbiology* Vol. 22, No. 9, pp 536-545
- Kim JP, Jin DR, Lee W, Chae M, Park J**, 2020, Occurrence and Removal of Veterinary Antibiotics in Livestock Wastewater Treatment Plants, South Korea. *Processes* 2020, 8, 720
- Kumar K, Gupta SC, Chander Y, Singh AK**, 2005, Antibiotic Use in Agriculture and Its Impact on the Terrestrial Environment. *Advances in Agronomy*, Volume 87 :1-55
- Perkins R, Whitehead M, Civil W, Goulson D**, 2021, Potential role of veterinary flea products in widespread pesticide contamination of English rivers. *Science of the Total Environment* 755 (2021) 143560.
- RÈGLEMENT (UE) 2019/6 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL** du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE
- Rocha DC, da Silva Rocha C, Santos Tavares D, de Morais Calado SL, Pedrosa Gomes M**, 2021, Veterinary antibiotics and plant physiology: An overview. *Sci Total Environ*. 2021 May 1; 767:144902.
- Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA**, 2006, A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65 725–759
- Tasho RP and Cho JY**, 2016, Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: A review. *Science of the Total Environment* 563–564: 366–376
- Taylor P and Reeder R**, 2020, Antibiotic use on crops in low and middle income countries based on recommendations made by agricultural advisors. *CABI Agriculture and Bioscience* volume 1, Article number: 1
- Youngquist CP, Mitchell SM, Cogger CG**, 2016, Fate of Antibiotics and Antibiotic Resistance during Digestion and Composting: A Review. *J Environ Qual*. 45(2):537-45.
- Zhang m, He LY, Liu YS, Zhao JL, Liu WR, Zhang JN, Chen J, He LK, Zhang QQ, Ying GG**, 2019, Fate of veterinary antibiotics during animal manure Composting. *Science of The Total Environment* 650 (Pt 1): 1363-1370.