

# Résidus médicamenteux vétérinaires : quelles molécules rechercher dans les eaux superficielles en contexte d'élevage intensif ?

■ A. SOULIER<sup>1</sup>, E. JARDÉ<sup>2</sup>, B. LE BOT<sup>3</sup>, L. CARRERA<sup>1</sup>, A. JAFFRÉZIC<sup>1</sup>

Mots-clés : résidus médicamenteux vétérinaires, bassins versants, élevage, qualité eau

Keywords: veterinary pharmaceutical, watershed, livestock farming, water quality

## Introduction

La présence de résidus de médicaments (RM) dans les cours d'eau des grands bassins hydrographiques français a été confirmée par plusieurs campagnes d'analyses menées depuis une dizaine d'années [BRANCHEREAU *et al.*, 2006; TOGOLA *et al.*, 2008; AGENCE DE L'EAU ARTOIS-PICARDIE, 2010; MOMPÉLAT *et al.*, 2011; AMALRIC *et al.*, 2011; ANSES, 2011]. Présentes à l'état de traces (de quelques ng/L à quelques µg/L), ces substances restent aujourd'hui majoritairement non réglementées dans les milieux aquatiques. Trois molécules à usage humain, le diclofénac, le 17β-estradiol et le 17α-éthinyloestradiol, sont incluses dans une liste de vigilance des substances prioritaires définie par la directive n° 2013/39/UE du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE. L'arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du Code de l'environnement introduit une dizaine de molécules. Face à cette problématique émergente et pour préciser les effets sur l'environnement et la santé publique des RM, le plan national sur les résidus médicamenteux dans les eaux a été mis en œuvre (PNRM, 2010-2015).

Les premières études ciblaient essentiellement les molécules utilisées en médecine humaine. Récemment, la prise en compte des médicaments vétérinaires s'est renforcée face aux enjeux de l'antibiorésistance des bactéries. De nombreuses molécules médicamenteuses ont en effet un usage mixte, à la fois humain et animal et les enjeux concernent aussi bien la santé humaine que la santé animale. Ainsi, le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (plan Ecoantibio, 2012-2017) a pour objectif de diminuer de 25 % les antibiotiques à usage vétérinaire, en mettant l'accent sur les céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations et les fluoroquinolones définies comme « molécules d'importance critique » [ANSES, 2011].

Une grande partie des médicaments administrés aux animaux au sein des élevages est excrétée dans les fèces et les urines [SARMAH *et al.*, 2006], et souvent sans métabolisation. Par exemple, 70 à 90 % de la tétracycline peut être excrétée sous sa forme initiale dans les déjections [HALLING-SØRENSEN, 2000]. Les résidus médicamenteux d'origine vétérinaire (RMV) sont apportés sur les sols des parcelles agricoles soit *via* les épandages des effluents d'élevages, soit *via* le pâturage. Les RMV peuvent alors être retenus sur la phase solide du sol de manière réversible, ou être solubilisés dans la solution du sol et ainsi être présents dans les eaux de drainage ou de ruissellement et se retrouver dans les eaux superficielles. Leur persistance dans les sols va être contrôlée par des processus biotiques et

<sup>1</sup> UMR 1069 Sol Agro et hydrosystèmes Spatialisation INRA – Agrocampus Ouest – 65, rue de Saint-Brieuc – CS 84215 – 35042 Rennes cedex.

<sup>2</sup> UMR 6118 Géosciences – Bâtiment 15 – Campus de Beaulieu – 35042 Rennes cedex.

<sup>3</sup> EHESP-Leres/Inserm U1085 (IRSET) École des hautes études en santé publique – Avenue du Professeur-Léon-Bernard – CS 74312 – 35043 Rennes cedex.

antibiotiques menant soit à leur biodégradation, soit à leur rétention temporaire sur les constituants du sol. Les quantités d'antibiotiques vendues par an sont connues au niveau national, mais leur répartition reste hétérogène sur le territoire, en lien avec le développement de l'élevage. L'usage des médicaments varie entre les différentes filières d'élevage [CAZEAU *et al.*, 2010; CHAUVIN *et al.*, 2010; CHAUVIN *et al.*, 2012; GAY *et al.*, 2012; HÉMONIC *et al.*, 2014; CHEVANCE et MOULIN, 2014].

Quantifier la contamination des eaux nécessite un travail préalable de priorisation des molécules à analyser. Les coûts analytiques étant très élevés et face à la diversité des molécules médicamenteuses utilisées, il convient de réduire le nombre de molécules à rechercher. Deux approches peuvent alors être considérées [TOGOLA et DESFORGES, 2009] : i) définition d'une liste commune à l'ensemble des élevages du territoire national, au risque d'ignorer certaines spécificités territoriales ; ii) prise en compte de la pression d'élevage sur des territoires plus restreints en ciblant des molécules plus représentatives des pratiques locales.

Sur la base de la première approche, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a établi, en 2008, une liste de 23 molécules vétérinaires d'intérêt à rechercher dans les eaux, utilisant pour chaque molécule les données de vente au niveau national et leur solubilité. Pour la deuxième approche, et en Bretagne, aucune liste n'est disponible à ce jour malgré sa production animale la plus importante en France. La région a d'ailleurs pris en compte cette problématique dans son deuxième plan régional Santé-Environnement (PRSE, 2010-2015)<sup>4</sup>. L'objectif de cet article est de présenter la démarche suivie pour identifier les molécules d'intérêt à rechercher dans les eaux de bassins versants bretons de quelques dizaines de kilomètres carrés, en prenant en compte les spécificités d'élevages et les pratiques locales. La première contrainte porte sur la difficulté d'accéder aux données chiffrées des ventes de médicaments vétérinaires afin d'estimer les flux de

molécules émis sur un territoire donné. Le choix a donc été fait de réaliser des enquêtes auprès de vétérinaires afin de connaître les molécules prescrites et l'importance de leur prescription. Dans une vision opérationnelle, le territoire de référence retenu dans l'étude est un bassin versant (BV) de 370 km<sup>2</sup>, alimentant une prise d'eau utilisée pour l'alimentation en eau potable (capacité de 30 000 m<sup>3</sup>/j) d'une grande agglomération bretonne. Les principales productions animales présentes sont des élevages bovins lait, porcins et ponctuellement de volaille de chair. Cette liste de molécules établie dans une approche territorialisée sera comparée avec la liste de l'Afssa, afin d'identifier les similitudes et les différences inhérentes aux spécificités d'élevage en contexte breton.

Dans un deuxième temps, des résidus médicamenteux vétérinaires sont recherchés dans des ruisseaux drainant des têtes de bassin versant, lieux privilégiés d'échanges entre les sols cultivés et le réseau hydrographique. De surface restreinte, elles permettent en outre de cibler des territoires où l'occupation du sol est majoritairement agricole, ce qui tend à privilégier l'origine potentiellement vétérinaire des résidus pharmaceutiques quantifiés dans les cours d'eau.

Enfin, la confrontation de la liste de molécules priorisées avec la présence effective des molécules dans les eaux superficielles permettra de discuter de la pertinence d'une hiérarchisation des molécules, de l'importance ou non d'une approche de territoire et, enfin, de la généralisation des résultats à l'ensemble de la région Bretagne.

## 1. Usage des médicaments dans les élevages agricoles

Il existe en France 300 molécules différentes sur le marché du médicament vétérinaire. La majorité des traitements (98 % des quantités consommées en 2013) sont administrés aux animaux d'élevage [CHEVANCE et MOULIN, 2014]. Les substances pharmaceutiques à usage vétérinaire appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques : i) les antibiotiques ; ii) les antiparasitaires ; iii) les anti-inflammatoires et iv) les hormones. Les antiparasitaires et les antibiotiques sont les deux classes thérapeutiques les plus

<sup>4</sup> Lancement d'une étude sur « l'occurrence des résidus médicamenteux notamment d'origine vétérinaire, dans les eaux destinées à la consommation humaine en Bretagne ».

consommées. Elles représentent respectivement 22 % et 18 % du chiffre d'affaires des médicaments vétérinaires en France. En comparaison, en médecine humaine, les antibiotiques représentent 7 % du chiffre d'affaires et les antiparasitaires occupent une part très faible du marché français [VIRLOUVET, 2006].

Dans les antibiotiques, cinq familles de molécules sont majoritairement consommées (86 % du total des ventes) : les tétracyclines, les sulfamides, les pénicillines, les aminoglycosides et les macrolides. Les tétracyclines représentent à elles seules 39 % du tonnage des ventes [CHEVANCE et MOULIN, 2014]. Mais les usages varient entre les différentes filières de production animale. Par exemple, les céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération dans la filière bovine sont utilisées préférentiellement en production laitière, car le temps d'attente pour commercialiser le lait est très faible, voire nul [CAZEAU *et al.*, 2010 ; GAY *et al.*, 2012]. HÉMONIC et coll. [2014] relèvent également la diversité des traitements thérapeutiques et des substances utilisées au sein de la filière porcine en fonction des catégories d'animaux destinataires.

## 2. Priorisation établie par l'Afssa (2008)

Actuellement, la seule liste guide de molécules vétérinaires à rechercher dans les eaux est celle établie par l'Afssa [AFSSA, 2008] dans le cadre du Plan national santé environnement (PNSE 1 – 2004-2008). La classification permettant de sélectionner les molécules d'intérêt résulte du calcul d'un score de criticité. Celui-ci correspond pour chaque molécule, au produit de la quantité consommée par an en France par sa solubilité (affinité pour l'eau), divisé par son activité (dose journalière admissible). Les quantités consommées sont issues des données nationales des ventes de médicaments vétérinaires. Sur les 118 molécules vétérinaires retenues au départ pour le calcul de la criticité, 23 molécules médicamenteuses à usage vétérinaire ont finalement été sélectionnées, certaines pouvant avoir un usage mixte, à la fois humain et animal. Pour les antibiotiques, le représentant de chaque famille de molécules ayant la plus forte criticité a été retenu. Il a aussi été rajouté une hormone pour illustrer cette classe thérapeutique.

Ce travail de hiérarchisation a ainsi permis de définir une liste comptant :

- 11 antibiotiques (colistine, dihydrostreptomycine, ampicilline, oxytétracycline, cefquinome, tylosine, benzylpénicilline, lincomycine, danofloxacine, florfenicol, sulfaméthazine) ;
- cinq anticoccidiens (amprolium, semduramicine, narasin, maduramicine, monensin) ;
- six antiparasitaires (pipérazine, lévamisole, dicyclanil, clorsulon, parconazole, métrifonate) ;
- une hormone (altrénogest).

## 3. Comment identifier les molécules prescrites à l'échelle locale ?

### 3.1. Privilégier des enquêtes auprès de vétérinaires

Les données sur la nature et les quantités vendues de molécules médicamenteuses à usage vétérinaire ne sont pas disponibles aux échelles locale et régionale. Afin d'identifier les molécules majoritairement prescrites sur un territoire (370 km<sup>2</sup> dans le cas présent), la méthodologie préconise d'enquêter des vétérinaires plutôt que des éleveurs pour plusieurs raisons :

- la réduction du nombre d'enquêtes nécessaires (gain économique et de temps) compte tenu du rayon d'action (~ 50 km) du vétérinaire et de sa connaissance des pratiques sur un territoire plus vaste. Un éleveur n'est quasi représentatif que de sa propre exploitation. CHAUVIN et coll. [2012] ont en effet montré que l'usage des antibiotiques était influencé par les caractéristiques intrinsèques de l'élevage (état des bâtiments, implantation géographique, pratiques de l'éleveur, etc.) ;
- la construction de l'échantillon à enquêter est facilitée. Sur un territoire de plusieurs centaines de km<sup>2</sup>, l'identification des élevages peut se révéler complexe et chronophage ;
- la réalisation d'entretiens en direct plutôt que par courrier améliore la qualité et la complétude des informations recueillies ;
- l'accès direct au nom des molécules prescrites par le biais du questionnaire. En effet, l'éleveur sera plus familiarisé avec le nom de la spécialité pharmaceutique (le nom commercial du médicament) qui peut contenir une ou plusieurs matières actives ;

– l'optimisation du taux de réponse favorable aux entretiens. Il est probable que dans un contexte agricole déjà fragilisé et tendu autour de cette problématique, le taux de refus de participer à l'enquête soit important.

L'échantillon de vétérinaires enquêtés a été construit en tenant compte des élevages présents et de l'organisation des structures vétérinaires sur la région. Il est composé :

- de cinq vétérinaires spécialisés bovins lait exerçant au sein de cinq cliniques libérales (sur les dix cliniques exerçant dans le secteur) ;
- de cinq vétérinaires spécialisés porcins exerçant soit au sein de structures rattachées à des groupements de producteurs, soit dans des cliniques libérales ;
- et d'un vétérinaire spécialisé volaille exerçant au sein d'une clinique libérale. Chaque vétérinaire enquêté a indiqué que ses réponses étaient représentatives des pratiques des autres vétérinaires exerçant dans la même structure. Cela représente un total de 15 vétérinaires spécialisés bovins lait et 24 vétérinaires spécialisés porcins. Les groupements de producteurs porcins associés aux structures vétérinaires rencontrées couvrent environ 60 % de la production porcine régionale.

### 3.2. Description de l'enquête

L'entretien, mené en face-à-face, dure environ 1 h 30. Le questionnaire d'enquête s'appuie sur une liste de 80 molécules réparties entre cinq classes thérapeutiques : 44 antibiotiques, 14 antiparasitaires, quatre anticoccidiens, sept anti-inflammatoires non stéroïdiens et 11 hormones. Chaque vétérinaire a été questionné sur l'ensemble des molécules, même si certaines d'entre elles n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour toutes les productions animales. Cela permet de prendre en compte le principe de la cascade<sup>5</sup> dans l'usage des médicaments vétérinaires (définie selon l'article L. 5143-4 du Code de la santé publique).

Le questionnaire est de type « qualitatif ordonné » avec une réponse possible pour chaque molécule :

« 0 » = jamais prescrite, « + » = peu prescrite, « ++ » = moyennement prescrite et « +++ » = fortement prescrite.

### 3.3. Détermination d'un indicateur de prescription global

Deux indicateurs sont calculés : la moyenne et l'amplitude des réponses.

La moyenne est calculée en attribuant une « note » à chaque réponse, qui correspond au nombre de « + » décrivant le niveau de prescription (jamais prescrit = 0, un peu prescrit = 1, moyennement prescrit = 2 et beaucoup prescrit = 3). Les valeurs de la moyenne sont donc comprises entre 0 et 3. Au final, l'indicateur du niveau de prescription global correspond à la moyenne classée selon trois intervalles : de 0,1 à 1 = « + » ; de 1,1 à 2 = « ++ » ; de 2,1 à 3 = « +++ ». Le calcul de cette moyenne permet de « hiérarchiser » les molécules entre elles en fonction de leur niveau de prescription global, et ce pour chaque production animale.

L'amplitude représente l'écart maximal de notation et permet donc de mesurer la variabilité des réponses entre les vétérinaires. L'amplitude s'étend de 0 à 3, sachant qu'il y a quatre niveaux de réponses possibles, de « jamais prescrit » à « beaucoup prescrit ».

## 4. Connaissance des molécules prescrites sur les bassins versants, enseignements et limites de la méthode

### 4.1. Identification et niveau de prescription par type d'élevage

Le bilan des enquêtes sur les usages des antibiotiques dans les trois types d'élevage est traduit de façon synthétique dans le *tableau I*. La présentation complète des résultats est disponible dans le rapport d'étude du projet Remedes [SOULIER *et al.*, 2015]. Toutefois, pour faciliter la compréhension de la méthode suivie, un extrait de ces tableaux figure en *annexe I*. Seules les molécules faisant l'objet d'une recherche dans les eaux superficielles (§ 5) sont alors présentées.

Les 44 antibiotiques (*tableau I*) renseignés sont tous utilisés dans les élevages bovins lait. En production porcine, 11 de ces antibiotiques ne sont pas employés, parmi eux sept ne possèdent pas d'AMM porc. La colistine est majoritairement prescrite dans

<sup>5</sup> Dans le cas où il n'existe pas d'AMM pour un médicament pour une espèce animale donnée, le vétérinaire peut utiliser un médicament ayant une AMM pour une autre espèce, pour une même indication thérapeutique ou non, y compris pour un médicament ayant une AMM humaine.

les trois types de productions. Onze autres molécules sont moyennement à beaucoup prescrites au sein des élevages porcins et bovins lait : la marbofloxacine, la néomycine, la dihydrostreptomycine, la lincomycine, le florfenicol, la spiramycine, mais également l'amoxicilline, le triméthoprime, la tylosine, la sulfadiméthoxine et l'oxytétracycline, ces dernières étant en plus utilisées en production de volaille de chair. L'enrofloxacin, la doxycycline, la sulfadiazine et la chlortétracycline sont plus prescrites au sein des

élevages porcins, et assez peu en production laitière. Les trois premières sont également utilisées en production de volaille de chair.

D'autres molécules sont préférentiellement utilisées dans les élevages bovins et moins en élevages porcins. Il faut retenir la cloxacilline, la benzylpénicilline, le ceftiofur, mais également la sulfaméthazine, le cefquinome, la tétracycline, l'ampicilline, la streptomycine, la tilmicosine et la spectinomycine. L'ampicilline est aussi largement prescrite dans les élevages avicoles.

		Élevage bovin lait			
		+++	++	+	0
Élevage porcine	+++	<b>Colistine (+++)</b>	Marbofloxacine	<b>Enrofloxacin (++)</b> , <b>doxycycline (+)</b>	-
	++	<b>Amoxicilline (+++)</b> , <b>triméthoprime (+++)</b> , <b>tylosine (++)</b> , néomycine, dihydrostreptomycine	<b>Oxytétracycline (++)</b> , florfenicol, lincomycine, spiramycine, <b>sulfadiméthoxine (+++)</b>	<b>Sulfadiazine (+++)</b> , chlortétracycline,	-
	+	Cloxacilline, benzylpénicilline, ceftiofur	<b>Ampicilline (++)</b> , streptomycine, sulfaméthazine, tétracycline, cefquinome, tilmicosine, spectinomycine	Apramycine, tulathromycine, acide oxolinique, tiamuline, gentamycine, <b>fluméquine (+)</b> , tildipirosine	-
	0	Céfalexine	Sulfaméthoxypyridazine, sulfaguamidine, céfalonium, gamithromycine, kanamycine, rifaximine	Sulfadoxine, céfapirine, céfopérazone, <b>danofloxacin</b>	-

En gras, molécule utilisée en production « volaille de chair » avec entre parenthèses l'indicateur de son niveau de prescription ; les molécules en gris appartiennent à la liste Afssa.

**Tableau I. Présentation des molécules antibiotiques prescrites et classées selon leur indicateur de prescription global pour les élevages bovins lait et porcins**

		Élevage bovin lait			
		+++	++	+	0
Élevage porcine	+++	-	<b>Toltrazuril (++)</b>	<b>Flubendazole (+)</b> , <b>lévamisole (+++)</b>	-
	++	-	Ivermectine, fenbendazole, oxibendazole,	Amitraze	-
	+	-	Décoquinate,	Phoxime	-
	0	Éprinomectine, deltaméthrine <b>diclazuril (+)</b>	Moxidectine, albendazole	<b>Monensin</b> , <b>doramectine</b> , <b>pipérazine (+)</b>	<b>Dicyclanil</b> , <b>métrifonate</b>

En gras, molécule utilisée en production « volaille de chair » avec entre parenthèses l'indicateur de son niveau de prescription ; les molécules en gris appartiennent à la liste Afssa.

**Tableau II. Présentation des antiparasitaires prescrits et classés selon leur indicateur de prescription global pour les élevages bovins lait et porcins**

		Élevage bovin lait			
		+++	++	+	0
Élevage porcine	+++		Dexaméthasone	<b>Acide acétylsalicylique (+)</b>	Paracétamol
	++	Méloxican	Flunixin	Kétoprofène	
	+				
	0			Acide tolfénamique	

En gras, molécule utilisée en production « volaille de chair » avec entre parenthèses l'indicateur de son niveau de prescription ; les molécules en grisé appartiennent à la liste Afssa.

**Tableau III. Présentation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) prescrits et classés selon leur indicateur de prescription global pour les élevages bovins lait et porcins**

Onze molécules sont uniquement utilisées en élevage bovins lait. La céfalexine est l'une des molécules des plus prescrites dans ce type d'élevage.

Parmi les autres classes thérapeutiques, les anti-parasitaires (ATP) sont les plus diversifiés (tableau II) avec 18 molécules renseignées. À l'exception du dicyclanil et du métrifonate, elles sont toutes utilisées chez les bovins, contre huit dans les élevages porcins et cinq dans les élevages de volailles de chair.

La molécule la plus largement prescrite est le toltrazuril. Le lévamisole est également très prescrit en élevage porcins et en élevage volaille de chair. Le fenbendazole, l'oxibendazole et l'ivermectine sont moyennement utilisés à la fois dans les élevages porcins et bovins lait. Le flubendazole est globalement l'antiparasitaire le plus utilisé chez les porcins. Certaines molécules ont un usage plus spécifique pour un type d'élevage. Pour les bovins, il s'agit de l'éprinomectine, de la deltaméthrine, du diclazuril,

du décoquinat et, dans une moindre mesure, de la moxidectine et de l'albendazole.

Trois anti-inflammatoires sont beaucoup prescrits chez les bovins et les porcins (tableau III) : la dexaméthasone, le méloxican et la flunixin. Le paracétamol, le kétoprofène et l'acide acétylsalicylique (l'aspirine) sont utilisés essentiellement chez les porcins. Aucun anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) n'est utilisé chez les volailles de chair à l'exception de l'acide acétylsalicylique qui est relativement peu prescrit.

L'usage des hormones (tableau IV) est fréquent chez les bovins et porcins et ce, pour quelques molécules : le dinoprost, le cloprosténol, la *pregnant mare serum gonadotropin* (PMSG), et l'oxytocine. L'altrénogest est surtout utilisé chez les porcins, de même que l'alfaprostol et la sérotonine. La busérelina a un usage modéré, mais uniquement chez les bovins lait.

		Élevage bovin lait			
		+++	++	+	0
Élevage porcine	+++	-	Dinoprost	<b>Altrénogest</b>	-
	++	Cloprosténol	PMSG, oxytocine	Sérotonine, alfaprostol	-
	+	-	-	HCG, progestérone	-
	0	-	Busérelina	Norgestomet	-

En gras, molécule utilisée en production « volaille de chair » avec entre parenthèses l'indicateur de son niveau de prescription ; les molécules en grisé appartiennent à la liste Afssa. HCG : hormone chorionique gonadotrophique.

**Tableau IV. Présentation des hormones prescrites et classées selon leur indicateur de prescription global pour les élevages bovins lait et porcins**

## 4.2. Signification et limites de l'indicateur

La méthode permet d'identifier les molécules prescrites ou non par les vétérinaires sur un territoire et d'estimer leur importance relative. L'indicateur du niveau de prescription d'une molécule ainsi établi représente un indicateur de pression vis-à-vis de l'environnement, au même titre que peut l'être le volume des ventes annuelles (tel que pris en compte dans la méthode Afssa, par exemple).

Mais, l'indicateur du niveau de prescription n'a pas de signification quantitative, à savoir qu'une molécule ayant un indicateur « +++ » n'est pas trois fois plus prescrite qu'une molécule « + ». De la même façon, on ne peut établir d'équivalence entre deux indicateurs relatifs à différentes classes thérapeutiques ou entre deux indicateurs relatifs à deux productions animales distinctes. Les réponses apportées et le classement qui en découle sont donc relatifs et spécifiques à chaque catégorie.

## 4.3. Variabilité des prescriptions des vétérinaires

Les réponses apportées par les vétérinaires spécialisés porcins sont relativement homogènes puisque dans plus de 75 % des molécules ayant une AMM porc, l'amplitude est de 1 ou de 0 (réponse identique). L'écart de réponse n'est jamais maximal. La tendance est un peu plus nuancée pour les autres classes thérapeutiques. Les molécules associées à une faible amplitude (1) des réponses représentent près des deux tiers des cas, mais aucune molécule n'a une amplitude nulle. Un écart maximal de réponse est obtenu dans 9 % des cas.

Pour les prescriptions des vétérinaires spécialisés bovins, les réponses sont beaucoup plus contrastées. En effet, pour aucune molécule les réponses des vétérinaires ne sont identiques, qu'il s'agisse de molécules prescrites ou non. 34 % des molécules présentent une amplitude de 1 et 41 % une amplitude de 2. Enfin, pour un quart des molécules l'écart de réponse est maximal (amplitude 3). Cet écart est d'autant plus important à considérer que les molécules ont un niveau de prescription globale moyen. C'est le cas, par exemple, pour la sulfaguamidine ou la kanamycine. Pour de telles molécules, l'influence du vétérinaire sur la nature des molécules prescrites sera d'autant plus élevée que le bassin versant sera petit.

L'homogénéité des réponses pour les élevages porcins peut en partie s'expliquer par un nombre de molécules disponibles plus restreint que pour les bovins, cela limite nécessairement les choix de traitements. De plus, cette production animale bénéficie, au niveau national, d'une filière très structurée qui peut orienter les décisions en matière de santé animale et dont les choix sont largement suivis. On retiendra, par exemple, le moratoire sur les céphalosporines de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations qui a conduit à une forte baisse de l'usage de ces molécules. Au cours des entretiens, tous les vétérinaires porcins rencontrés ont aussi souligné les nombreux échanges qu'ils peuvent avoir au sein de leur structure ou de leur groupement professionnel. De plus, la majorité des traitements en élevages porcins sont attribués de façon collective en postsevrage pour des problèmes notamment digestifs. Cela accentue probablement cette homogénéité dans l'usage des antibiotiques. En élevage bovins, les traitements sont pour beaucoup administrés individuellement.

Les indications relatives aux élevages porcins reflètent un usage qui peut être généralisé à la filière bretonne, les vétérinaires rencontrés étant représentatifs de la production régionale. En revanche, pour les traitements administrés en élevage bovins, l'influence du vétérinaire sur la liste de molécules effectivement prescrites paraît plus importante, et nécessite de reconduire les enquêtes auprès des vétérinaires spécialisés bovins, pour approcher d'autres territoires.

## 5. Recherche en contexte d'élevage intensif sur deux bassins versants bretons

### 5.1. Choix des molécules à rechercher

Deux laboratoires d'analyse régionaux ont été sollicités. Les coûts analytiques étant élevés, il est nécessaire de cibler les molécules les plus prescrites.

Sur la base des *tableaux I à IV*, le choix a été fait de retenir les molécules ayant au minimum un niveau de prescription « ++ » pour au moins un des deux élevages principaux. Cela représente plus d'une soixantaine de molécules. Mais toutes ne sont pas disponibles auprès des deux laboratoires en analyse multirésidu. Afin de vérifier la pertinence de hiérarchiser les molécules, certaines ayant un faible niveau de prescription ont également été incluses dans la

	Majoritairement prescrites	Autres cas
Antibiotiques	Oxytétracycline, doxycycline, tétracycline Sulfadiazine, sulfaméthazine Triméthoprim Ceftiofur Amoxicilline, ampicilline, benzylpénicilline Tylosine, spiramycine Lincomycine Enrofloxacin, marbofloxacin Florfenicol	Danofloxacin
Autres classes thérapeutiques	Ivermectine, éprinomectine, lévamisole Flunixin, kétoprofène Altrénogest	Fluméquine Dicyclanil Monensin Métrifonate

Tableau V. Molécules recherchées dans les échantillons d'eaux superficielles (les molécules en gris appartiennent à la liste Afssa)

liste. Au final, 27 molécules sont retenues (tableau V). La quantification de la colistine, très majoritairement prescrite dans les élevages, pose des problèmes analytiques et il est difficile de trouver des laboratoires qui l'analysent dans les eaux. Cela est dommage, car cette molécule est considérée depuis novembre 2015 comme antibiotique critique.

## 5.2. Fréquence de quantification des résidus médicamenteux d'origine vétérinaire dans les eaux de surface de deux bassins versants bretons

Des prélèvements d'eaux ont été effectués au sein de deux bassins versants bretons :

- un bassin versant de 5 km<sup>2</sup> (Morbihan), tête de bassin versant en contexte agricole dominé par les élevages porcins hors sol et quelques élevages bovins lait ;

- un bassin versant de 27 km<sup>2</sup> (Ille-et-Vilaine) avec plusieurs bassins versants emboîtés, où se mélangent les activités d'élevages bovins lait et porcins et ponctuellement volaille de chair, et la présence humaine (station d'épuration du bourg).

Les tableaux VI et VII présentent la fréquence de quantification des molécules selon quatre classes représentées par un code couleur différent. Ces fréquences sont relatives à un nombre d'échantillons prélevés variant de 22 à 54 en fonction des molécules.

Sur les 27 molécules à usage vétérinaire recherchées, 18 ont été quantifiées sur au moins un des deux bassins versants. La quantification de cinq molécules

		Élevage bovin lait			
		+++	++	+	0
Élevage porcin	+++	–	Marbofloxacin (v)	Enrofloxacin (v) Doxycycline Lévamisole Altrénogest (v)	–
	++	Amoxicilline triméthoprim Tylosine (v)	Oxytétracycline Florfenicol (v) Lincomycine Ivermectine Flunixin (v)	Sulfadiazine Kétoprofène	–
	+	Benzylpénicilline Ceftiofur (v)	Ampicilline Sulfaméthazine (v) Tétracycline (v) spiramycine	Fluméquine	–
	0	Éprinomectine (v)		Danofloxacin (v) Monensin (v)	Dicyclanil (v) Métrifonate (v)

Fréquence > 50 % : rouge, de 20 à 50 % : noir, < 20 % : bleu, 0 % - non quantifiée : vert ; les molécules soulignées appartiennent à la liste Afssa ; (v) : molécule à usage uniquement vétérinaire.

Tableau VI. Fréquence de quantification des résidus médicamenteux d'origine vétérinaire sur un bassin versant du Morbihan majoritairement agricole

		Élevage bovin lait			
		+++	++	+	0
Élevage porcin	+++	-	Marbofloxacin (v)	Enrofloxacin (v) Doxycycline Lévamisole Altrénogest (v)	-
	++	Amoxicilline triméthoprime tylosine (v)	Oxytétracycline Florfenicol (v) Lincomycine Ivermectine Flunixin (v)	Sulfadiazine Kétoprofène	-
	+	Benzylpénicilline Ceftiofur (v)	Ampicilline, Sulfaméthazine (v) Tétracycline(v) Spiramycine,	Fluméquine	-
	0	Éprinomectine (v)		Danofloxacin (v) Monensin (v)	Dicyclanil (v) Métrifonate (v)

Fréquence > 50 % : rouge, de 20 à 50 % : noir, < 20 % : bleu, 0 % - non quantifiée : vert ; les molécules soulignées appartiennent à la liste Afssa ; (v) : molécule à usage uniquement vétérinaire.

Tableau VII. Fréquence de quantification sur un bassin versant d'Ille-et-Vilaine mixant origines humaines et agricoles

à usage exclusivement vétérinaire que sont la sulfaméthazine, la flunixin, l'enrofloxacin, la tylosine et l'éprinomectine confirme une contamination des eaux par les résidus médicamenteux d'origine agricole sur les deux bassins versants.

Parmi les molécules majoritairement prescrites (+++/++), certaines peuvent être fréquemment quantifiées comme l'oxytétracycline, la lincomycine ou le triméthoprime et la flunixin. En revanche, d'autres molécules ne le sont jamais comme l'amoxicilline, le florfenicol, l'altrénogest ou la benzylpénicilline. À l'opposé, des molécules pas ou peu prescrites (0/+) ne sont pas quantifiées comme la danofloxacin et le monensin, tandis que la fluméquine, également peu prescrite dans les trois types d'élevages, est fréquemment quantifiée, notamment sur le bassin versant présentant des activités humaines et agricoles. S'agissant d'une molécule à usage mixte (humain et animal), son origine reste incertaine.

Ces résultats révèlent que le niveau de prescription des molécules est globalement un bon indicateur pour définir les molécules à rechercher dans les eaux, mais qu'il ne présume en rien de leur présence effective dans les cours d'eau étudiés.

Pour les molécules fortement prescrites mais non quantifiées, d'autres processus sont alors à prendre en compte comme notamment la gestion des effluents d'élevage (conditions et durée de stockage) influençant le processus de dégradation des molécules (demi-vie), mais également les caractéristiques physico-chimiques de ces dernières et leur comportement dans les sols (solubilité, ou stockage dans les sols, transferts dans les versants...).

### 5.3. Intérêt de la démarche dans une approche de territoire

La hiérarchisation des molécules prenant en compte les pratiques locales des vétérinaires montre certaines similitudes avec celle de l'Afssa (colistine, oxytétracycline, benzylpénicilline, tylosine, lincomycine, etc.). En revanche, elle met en avant des différences. Ainsi, la danofloxacin, molécule critique retenue dans la liste Afssa comme représentant de la famille des fluoroquinolones, n'est quasiment pas prescrite sur les bassins versants étudiés. En revanche, la marbofloxacin et l'enrofloxacin sont largement utilisées et elles sont quantifiées dans les cours d'eau avec des fréquences de quantification de l'ordre de 40 % [SOULIER *et al.*, 2015].

Cette méthodologie permet aussi d'apporter des informations sur l'usage d'autres antibiotiques ou d'autres classes thérapeutiques (antiparasitaires, anti-inflammatoires, hormones) généralement peu renseignées et dont il apparaît que certaines molécules ont des fréquences de quantification importantes (triméthoprime, éprinomectine, flunixin, etc.).

Parmi les molécules non analysées par les deux laboratoires, il conviendrait de rechercher *a minima* certaines molécules particulièrement prescrites notamment pour les antibiotiques, la colistine, la dihydrostreptomycine, la chlortétracycline, la cloxacilline, la sulfadiméthoxine, la néomycine, la céfalexine et le ceftioxime, et pour les autres classes thérapeutiques, le toltrazuril, le fenbendazole, l'oxibendazole, le flubendazole, le diclazuril, le décoquinat, la dexaméthasone, le méloxicam, et les hormones : dinoprost, cloprosténol, PMSG et oxytocine. La deltaméthrine est très prescrite dans les élevages bovins lait, mais c'est également un insecticide utilisé sur les grandes cultures et elle est fréquemment recherchée à ce titre.

#### 5.4. Représentativité de la liste tenant compte des pratiques

Une quarantaine de molécules fréquemment utilisées a été identifiée par le biais des enquêtes sur l'ensemble des élevages pris en compte (tableaux I à IV).

Pour la filière porcine, la représentativité à l'échelle de la Bretagne des vétérinaires enquêtés et la faible amplitude de leurs réponses laissent à penser que le niveau de prescription des molécules est généralisable à l'ensemble de la région, caractérisée par des élevages porcins majoritairement conduits de manière intensive et en hors-sol.

Pour la filière avicole, la réalisation d'une seule enquête ne permet pas une généralisation des résultats, toutefois dans cette filière le choix des molécules est beaucoup plus réduit, ce qui limite la nature des traitements. Une dizaine de molécules semble être majoritairement prescrite, toutes classes thérapeutiques confondues.

Pour la filière bovins lait, les prescriptions des vétérinaires sont beaucoup plus variables. Pour diagnos-

tiquer les contaminations diffuses par les résidus vétérinaires dans un bassin versant, il est donc conseillé de réaliser les enquêtes auprès des vétérinaires.

La liste proposée a pour objectif d'étudier l'occurrence des RM dans les eaux. Elle n'intègre aucun autre paramètre d'intérêt relatif à un impact sanitaire ou un impact environnemental.

### Conclusion

L'étude de la contamination des eaux de surface par les résidus médicamenteux vétérinaires se heurte encore aujourd'hui, d'une part, au choix des molécules à rechercher en adéquation avec les spécificités des productions animales présentes sur le territoire étudié et, d'autre part, à l'opportunité de disposer de méthodes analytiques adaptées, elles-mêmes tributaires de certaines contraintes analytiques et du caractère onéreux de ce type d'analyses.

La mise en œuvre d'une démarche simple, s'appuyant sur la réalisation d'une dizaine d'enquêtes auprès de vétérinaires sur un bassin versant de 370 km<sup>2</sup>, a permis d'identifier environ 25 molécules antibiotiques majoritairement prescrites en contexte d'élevages porcins, bovins lait et volaille de chair. Si une dizaine d'entre elles se retrouvent dans les listes établies sur des données nationales (liste Afssa, 2008), cette approche permet de tenir compte de spécificités plus régionales liées à la typologie des élevages et d'identifier au sein des différentes familles de molécules celles qui sont réellement prescrites localement. L'intérêt d'une telle démarche est d'autant plus important lorsque cela concerne des molécules reconnues comme critiques.

Cette méthode permet aussi de renseigner facilement toutes les classes thérapeutiques, ce qui permet de compléter les données concernant les antiparasitaires, les anticoccidiens, les anti-inflammatoires et les hormones, molécules quasi absentes des suivis nationaux. Or ces molécules par leur présence potentielle dans les milieux aquatiques peuvent contribuer à « l'effet cocktail ». Certains antiparasitaires, comme l'éprinomectine ou l'ivermectine, atteignent des niveaux de concentration proches, voire dépassant le microgramme par litre [SOULIER *et al.*, 2015].

L'indicateur du niveau de prescription d'une molécule, établi à partir des enquêtes, représente un indicateur de pression vis-à-vis de l'environnement, au même titre que peut l'être le volume des ventes annuelles. Plusieurs processus (biodégradation, adsorption dans les sols) influencent les transferts.

La méthode est pertinente pour définir une liste de molécules à rechercher dans les eaux. Sa simplicité de mise en œuvre en fait un outil d'aide à la décision adapté et facilement transposable pour les gestionnaires de la ressource en eau en contexte agricole. Elle permet aussi d'orienter les choix à faire par les laboratoires d'analyse pour établir des menus analytiques les plus complets et pertinents possibles. L'importance devient d'autant plus grande lorsqu'il s'agit de molécules critiques. Le 18 novembre 2015, le premier mécanisme de résistance à la colistine transférable (gène *mcr-1*) a été décrit en Chine chez

des porcs et des poulets, dans de la viande vendue au détail, mais aussi chez des souches bactériennes isolées chez l'homme. À la lumière de ces nouveaux éléments scientifiques, l'Agence européenne du médicament va réunir son groupe d'experts sur l'antibiorésistance afin de procéder à la révision de son avis relatif à l'usage de la colistine en médecine vétérinaire, publié en 2013. L'Anses révisera en conséquence l'évaluation du risque, conduite dans son avis scientifique sur le classement de la colistine en tant qu'antibiotique vétérinaire d'importance critique.

## Remerciements

Ces travaux ont été financés par le projet Remèdes INRA-Onema et l'agence de l'eau Loire-Bretagne. Les auteurs tiennent à remercier l'ensemble des vétérinaires qui ont accepté de participer aux enquêtes.

## Bibliographie

AFSSA (2008) : *Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées*. 31 p.

AGENCE DE L'EAU ARTOIS-PICARDIE (2010) : *Les médicaments dans les cours d'eau du bassin Artois-Picardie - Résultats de la campagne exploratoire 2010*.

AMALRIC L., TOGOLA A., LOPEZ B. (2011) : *Suivi des résidus de substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques du bassin Loire-Bretagne*. Rapport final, BRGM/RP-59371-FR, 73 p., 62 ill.

ANSES (2011) : *Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine - ressources en eaux brutes*. Rapport final. 31 p.

BRANCHEREAU V., FAUCHON N., THIBERT S. (2006) : « Perturbateurs endocriniens et résidus médicamenteux dans les rivières d'Île-de-France ». *Techniques sciences méthodes, génie urbain, génie rural* ; 12 : 69-79.

CAZEAU G., CHAZEL M., JARRIGE N., SALA C., CALAVAS D., GAY E. (2010) : « Utilisation des antibiotiques par les éleveurs en filière bovine en France ». *17<sup>es</sup> Journées Rencontre Recherche Ruminants*. 71-74.

CHAUVIN C., MADEC F., SANDERS P. (2010) : « Étude de l'usage des antibiotiques en aviculture – une approche

pharmaco-épidémiologique ». *Bulletin épidémiologique* ; 37 : 5-6.

CHAUVIN C., LE BOUQUIN S., SANDERS P. (2012) : « Usage des antibiotiques en filières porcine, avicole et cunicole en France. Résultats d'enquêtes ». *Bulletin épidémiologique santé animale – alimentation* : 12-15. <hal-00751500>.

CHEVANCE A., MOULIN G. (2014) : *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2013 – volumes et estimation de l'exposition des animaux aux antibiotiques*. Rapport annuel, ANSES – Agence nationale du médicament vétérinaire, 73 p.

GAY E., CAZEAU G., JARRIGE N., CALAVAS D. (2012) : « Utilisation des antibiotiques chez les ruminants domestiques en France : résultats d'enquêtes de pratiques auprès d'éleveurs et de vétérinaires ». *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* ; spécial Antibiotiques et Antibiorésistances n° 53 : 8-11.

HALLING-SORENSEN B. (2000) : « Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming ». *Chemosphere* ; 40 (7) : 731-9.

HEMONIC A., CHAUVIN C., COREGGE I. (2014) : « Les utilisations d'antibiotiques en élevage de porcs : motifs et stratégies thérapeutiques associées ». *Journées Recherche Porcine* ; 46 : 135-40.

MOMPELAT S., THOMAS O., LE BOT B. (2011). « Contamination level of human pharmaceutical products in French surface and drinking water ». *Journal of Environmental Monitoring*; 13 (10) : 2929-39.

SARMAH A., MEYER, M., BOXALL A. (2006) : « A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effect of veterinary antibiotics (Vas) in the environment ». *Chemosphere*; 65 : 725-59.

SOULIER A., CARRERA L., JARDE E., LE BOT B., DE LAVENNE A., JAFFRÉZIC A. (2015) : *Occurrence des résidus médicamenteux d'origine vétérinaire et traceurs de contamination fécale dans les eaux de deux bassins versants bretons*. INRA, rapport final, p. 135.

TOGOLA A., AMALRIC L., BRISTEAU S. (2008) : *Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne*. Rapport final. BRGM/RP-55578-FR, 51 p., 16 ill., 3 annexes.

TOGOLA A., DESFORGES M. (2009) : *Substances pharmaceutiques à usage vétérinaire dans les effluents agricoles : synthèse bibliographique*. Rapport BRGM/RP-58021-FR, 62 p., 11 ill., 1 annexe.

VIRLOUVET G. (2006) : Résidus de médicaments dans les eaux : contribution des activités humaines et vétérinaires. *Environnement, Risques et Santé*; Vol 5, n° 4 : 239-41.

## Résumé

**A. SOULIER, E. JARDÉ, B. LE BOT, L. CARRERA, A. JAFFRÉZIC**

### **Résidus médicamenteux vétérinaires : quelles molécules rechercher dans les eaux superficielles en contexte d'élevage intensif ?**

La contamination des eaux par les résidus médicamenteux d'origine vétérinaire a été peu étudiée en contexte d'élevage intensif. Des enquêtes ont été réalisées auprès de vétérinaires spécialisés bovins lait, porcins et volaille de chair sur deux bassins versants. L'identification des molécules prescrites et leur hiérarchisation à partir d'enquêtes auprès des vétérinaires ont permis de définir une liste d'environ 60 molécules à rechercher dans

les eaux superficielles, appartenant à différentes classes thérapeutiques. Seules 27 d'entre elles ont pu être effectivement recherchées, pour des raisons de coûts et de faisabilité dans les laboratoires. La quantification de cinq molécules à usage exclusivement vétérinaire (la sulfaméthazine, la flunixin, l'enrofloxacin, la tylosine et l'éprinomectine) confirme la présence dans les eaux superficielles de résidus médicamenteux d'origine agricole.

**A. SOULIER, E. JARDÉ, B. LE BOT, L. CARRERA, A. JAFFRÉZIC**

### **Veterinary pharmaceuticals: molecules to monitor in agricultural catchment**

The occurrence of human and veterinary pharmaceuticals in the rivers flowing through watershed draining agricultural soils is of growing concern. Veterinary drugs are particularly widespread in intensive livestock watershed. Nevertheless, in these contexts, their occurrence has not yet been extensively studied. To develop analytical methods dedicated to the analysis of those veterinary pharmaceuticals, a prioritization of the molecules of interest is necessary. Surveys have been conducted with cattle, pigs and poultry veterinarians working

on two watershed. The identification of the prescribed molecules and their hierarchy has been performed thanks to an indicator of the level of global prescription and has led to a list of 60 prioritized molecules to analyze in the mixed-use watershed. Among those molecules, 27 have been effectively analyzed in the superficial water from two watershed in Brittany. The quantification of 5 veterinary drugs (sulfamethazine, flunixin, enrofloxacin, tylosine and eprinomectin) in the rivers evidenced the occurrence of pharmaceuticals from livestock origin in the mixed-use watersheds.

Annexe I

Exemple de présentation des résultats des enquêtes réalisées auprès des vétérinaires en production bovins lait, concernant les 18 molécules antibiotiques recherchées dans les eaux superficielles

Antibiotiques Familles de molécules (ref. : med'vet 2014)	Molécules	Nombre de réponses				Moyenne	Amplitude	Niveau de prescription global
		Jamais prescrit	Un peu prescrit	Moyennement prescrit	Beaucoup prescrit			
Tétracyclines	Oxytétracycline	0	2	1	2	2	2	++
	Doxycycline	2	3	0	0	0,6	1	+
	Tétracycline	1	1	2	1	1,6	3	++
Sulfamides	Sulfadiazine	3	0	2	0	0,8	2	+
	Sulfaméthazine	1	0	3	1	1,8	3	++
Diaminopyrimidines	Triméthoprime	0	1	1	3	2,4	2	+++
β-lactamines (céphalosporine)	Ceftiofur	0	0	3	2	2,4	1	+++
β-lactamines (pénicillines)	Amoxicilline	0	1	2	2	2,2	2	+++
	Ampicilline	0	3	1	1	1,6	2	++
	Benzylpénicilline	0	1	1	3	2,4	2	+++
Macrolides	Tylosine	0	0	3	2	2,4	1	+++
	Spiramycine	1	1	3	0	1,4	2	++
Lincosamides	Lincomycine	0	3	2	0	1,4	1	++
Fluoroquinolones	Enrofloxacin	2	2	1	0	0,8	2	+
	Marbofloxacin	0	2	3	0	1,6	1	++
	Danofloxacin	3	1	1	0	0,6	2	+
Quinolones	Fluméquine	4	1	0	0	0,2	1	+
Phénicolés	Florfénicol	0	2	3	0	1,6	1	++

## GESTION DES SERVICES DÉLÉGUÉS D'EAU POTABLE ET D'ASSAINISSEMENT



**STGS**

AU SERVICE DE L'EAU ET DE L'ENVIRONNEMENT

- Production et distribution d'eau potable
- Collecte et épuration des eaux usées
- Gestion et services aux consommateurs
- Gestion des SPANC
- Hydrocurage
- Lavage de réservoirs
- Détection de réseaux
- Expertise et process de traitement des eaux





SAINTE-MARIE-DES-CHAMPS (61)

AVRANCHES (50)

PONTIVY (56)

SAINT-JEAN-DE-LA-CROIX (50)

BEAUFORT-EN-VALLÉE (49)

LES LUCS SUR BOULOGNE (85)

22, Rue des Grèves - 50307 AVRANCHES CEDEX 7  
02 33 79 46 79 - eau@stgs.fr

[www.stgs.fr](http://www.stgs.fr)