

Substances pharmaceutiques à usage vétérinaire dans les effluents agricoles: synthèse bibliographique

Rapport final
BRGM/RP-58021-FR
Décembre 2009

Substances pharmaceutiques à usage vétérinaire dans les effluents agricoles: synthèse bibliographique

Rapport final

BRGM/RP-558021-FR
Décembre 2009

Étude réalisée dans le cadre des projets
de Service public du BRGM 2009

A. TOGOLA ; M. DESFORGES

Vérificateur :

Nom : JP Ghestem

Date : 18/01/10

Signature :

Approbateur :

Nom : G Hervouët

Date : 22/01/10

Signature :

En l'absence de signature, notamment pour les rapports diffusés en version numérique,
l'original signé est disponible aux Archives du BRGM.

Le système de management de la qualité du BRGM est certifié AFAQ ISO 9001:2000.

Mots clés : effluents agricoles, substances vétérinaires, substances pharmaceutiques, transferts, eaux souterraines, analyse.

En bibliographie, ce rapport sera cité de la façon suivante :

Togola A. , Desforges M (2009), Substances pharmaceutiques à usage vétérinaire dans les effluents agricoles : synthèse bibliographique., Rapport BRGM/RP-58021-FR,62 pages,11 illustrations, 1 annexe.

Synthèse

La question de la présence de substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques devient une problématique de plus en plus importante. En effet, l'introduction dans les écosystèmes de substances créées pour être biologiquement actives pose la question de leurs potentiels impacts écotoxicologiques voire sanitaires (par exemple en cas de contamination des eaux souterraines destinées à la potabilisation).

Diverses études ont mis en évidence la présence de ces substances dans tous les compartiments : eaux de surface, sols, sédiments, eaux souterraines... Deux catégories de substances ont été identifiées : les substances à usage humain, principalement introduites dans les écosystèmes via les rejets de stations d'épuration, et les substances vétérinaires, largement moins étudiées, et introduites vraisemblablement via l'épandage des fumiers, lisiers et autres rejets agricoles (eaux de nettoyage...) souvent utilisés comme apports organiques dans les pratiques agricoles.

Ce rapport, rédigé dans le cadre du programme de travail d'AQUAREF 2009, s'attache à faire l'état de l'art sur les connaissances en lien avec la présence de substances pharmaceutiques à usages vétérinaires dans les effluents agricoles et leur potentiel de transfert vers les eaux souterraines ainsi qu'à la problématique de l'échantillonnage et de l'analyse de ces molécules dans les différentes matrices d'intérêt.

La problématique du transfert de ces substances de l'élevage vers les sols puis les eaux (souterraines et superficielles) soulève différentes problématiques concernant :

- l'identification des substances à suivre
- la compréhension de leur devenir dans l'environnement
- les phénomènes entraînant leur transfert vers les eaux souterraines ou leur stockage dans les sols et sédiments.

Pour ce faire, un bilan des connaissances actuelles est établi à partir des résultats de différents projets de recherche et publications.

Afin de compléter les connaissances actuelles et d'effectuer une évaluation à l'échelle nationale, des études sur le terrain doivent être entreprises. Pour cela, différents écueils peuvent apparaître, concernant les méthodologies de prélèvement et d'échantillonnage à mettre en œuvre ainsi que les limitations analytiques dues au caractère émergent de ces composés.

Ce rapport fait le bilan des points limitants et des difficultés et propose quelques pistes de réflexion à considérer avant le déploiement de campagnes de monitoring environnemental.

La première partie du rapport s'attache à faire le bilan des substances actuellement utilisées en élevage ainsi que de leurs usages par espèces ciblées. On note ainsi une

grande diversité de substances, regroupées par grandes classes chimiques aux propriétés thérapeutiques très larges allant des antibiotiques, aux anti-parasitaires.

Le rapport présente ensuite le métabolisme et les voies de dégradation de ces substances. Pour une étude environnementale, l'identification des molécules à prendre en compte, est une première étape déterminante. On s'aperçoit alors qu'il existe, en plus du nombre important de substances initiales, un nombre de sous-produits excrétés par les animaux (métabolites) ou formés ultérieurement dans l'environnement (produits de dégradation) encore plus important et dont les structures chimiques et les voies de formation sont parfois encore méconnues.

Ces deux premiers volets montrent la difficulté de déterminer de façon exhaustive une liste de substances d'intérêt pouvant faire l'objet de suivis précis afin de documenter la problématique. Le choix des substances dépend des finalités de l'étude, des sites ciblés (impact des types d'élevage..) et des compartiments ciblés.

Le troisième volet de ce rapport concerne l'introduction, la mobilité et le transfert de ces diverses molécules des rejets agricoles vers les différents compartiments environnementaux. On note ici que, du fait de la grande disparité de propriétés physico-chimiques entre les molécules et de l'influence majeure de caractéristiques du milieu (sols, lisiers, eaux...) des phénomènes très différents ont été mis en évidence, rendant très complexe toute généralisation des résultats obtenus lors des différentes études in-situ ou en laboratoire.

Il s'avère que selon les conditions expérimentales, certains composés pourront selon les cas rester stockés dans les sols ou se transférer vers les eaux souterraines, persister dans les sols ou être totalement dégradés.

A propos de la présence de ces substances vétérinaires dans les compartiments environnementaux, la compilation de données issues de diverses études montre qu'elles ont été identifiées dans l'ensemble des milieux d'intérêt, à des teneurs très variables aussi bien dans des sol et des sédiments, que dans des eaux superficielles et des eaux souterraines et parfois dans des plantes et des organismes vivants.

Les études restent néanmoins très parcellaires, se focalisant généralement sur quelques molécules et sur des campagnes de monitoring assez restreintes du fait de la complexité analytique.

Sur ce point, le dernier volet de ce rapport porte sur les difficultés rencontrées lors de l'élaboration de campagnes de monitoring d'une part en ce qui concerne l'échantillonnage (choix des sites, choix des conditions de prélèvement, mode de prélèvement..) mais aussi sur les difficultés analytiques liées aux spécificités de ce type de substances.

En effet, ces composés sont introduits dans l'environnement via l'épandage des effluents agricoles. Selon les périodes de l'année, ces effluents agricoles:

- sont de nature très variables, ce qui peut influencer la mobilité des substances

- peuvent être stockés sur des périodes de temps très fluctuantes (stockage des lisiers dans le cadre de la directive Nitrates), ce qui peut modifier la teneur en substances (phénomènes de dégradation), entraîner la formation de produits de dégradation, etc....

Les cinétiques de transfert sont actuellement très peu connues ce qui complique d'autant l'élaboration de campagnes de suivis dans les sols et eaux souterraines (notions de temps de transfert, phénomènes de sorptions...)

De plus les substances, qui peuvent s'avérer très réactives demandent des précautions particulières qui sont à prendre en considération en ce qui concerne l'échantillonnage proprement dit (conditionnement, stockage...).

Enfin, un des obstacles majeurs à ces avancées en termes de devenir de ces substances dans l'environnement reste les limitations analytiques.

Ainsi, la diversité et la complexité des matrices d'intérêts limitent l'extension des méthodes préexistantes à de grand nombre de substances sans validation et optimisation méthodologiques spécifiques. De plus, ce travail est freiné par la faible disponibilité et le coût des produits de référence, facteur actuellement limitant dans les développements analytiques.

Au vu du grand nombre de molécules et de la grande variabilité dans leurs propriétés physico-chimiques, les développements analytiques sont des étapes cruciales mais qui restent délicates et coûteuses à mettre en œuvre.

Les conclusions de ce rapport, destiné à faire un état de l'art sur la problématique des substances vétérinaires présentent pour finir quelques pistes de travail à mettre en œuvre afin de compléter au mieux les connaissances actuelles.

Sommaire

1. Introduction	9
2. Substances d'usage vétérinaire	11
2.1. FAMILLES DE MOLECULES	11
2.1.1. Les antibiotiques.....	13
2.1.2. Les antiparasites	15
2.1.3. Les antipyrétiques, analgésiques, antalgiques et anti-inflammatoires	15
2.2. REPARTITION DES SUBSTANCES VÉTÉRINAIRES PAR TYPE D'ELEVAGE	16
2.2.1. Répartition des antibiotiques par type d'élevage.....	16
2.2.2. Répartition des antiparasites et fongicides par type d'élevage	19
2.2.3. Répartition des antipyrétiques, analgésiques, antalgiques et anti-inflammatoires par type d'élevage	20
2.2.4. Répartition des traitements hormonaux par type d'élevage	20
2.3. CONCLUSIONS	20
3. Métabolisme et dégradation	21
3.1. METABOLITES PRODUITS	21
3.2. PRODUITS DE DEGRADATION FORMES DANS L'ENVIRONNEMENT	22
4. Mobilité des substances dans les écosystèmes	25
4.1. PROPRIETES DES MOLECULES	25
4.2. PROPRIETES DES MILIEUX.....	26
4.3. TRANSFERTS INTER-COMPARTIMENTS	26
4.4. CONCLUSIONS	27
5. Présence dans les rejets et l'environnement	29
5.1. PRÉSENCE DANS LES LISIERS ET AUTRES REJETS AGRICOLES	29
5.2. PRÉSENCE DANS LES SOLS ET SEDIMENTS	30
5.3. PRÉSENCE DANS LES EAUX SUPERFICIELLES	31
5.4. PRÉSENCE DANS LES EAUX SOUTERRAINES	32
5.5. PRÉSENCE DANS LE BIOTA.....	32
5.5.1. Végétaux	32
5.5.2. Organismes biologiques.....	33
6. Echantillonnage et analyses	35

6.1. <i>DIFFICULTES LIEES A L'ECHANTILLONNAGE</i>	35
6.2. <i>CONDITIONNEMENT DES PRELEVEMENTS</i>	37
6.3. <i>PROTOCOLES D'EXTRACTION ET DE PURIFICATION DES ECHANTILLONS SOLIDES</i>	38
6.3.1. Etape d'extraction.....	38
6.3.2. Etape de purification des échantillons	40
6.4. <i>PROBLEMATIQUES ANALYTIQUES</i>	41
6.4.1. Choix analytiques	41
6.4.2. Spécificités matricielles	42
6.5. <i>CONCLUSIONS</i>	43
7. Conclusions générales et perspectives	45
8. Bibliographie	49

Liste des illustrations

Illustration 1: liste des molécules vétérinaires utilisées en France pour les animaux d'élevage par classes thérapeutiques (AFSSA-ANMV, 2009, SIMV 2009,).....	12
Illustration 2 : Ventes d'antibiotiques (en tonnes) par famille et espèce en 2007	16
Illustration 3 : Utilisation des antibiotiques ayant une AMM par type d'élevage	17
Illustration 4 : utilisation des antiparasites et antifongiques ayant une AMM par type d'élevage.....	19
Illustration 5 : Utilisation des antipyrétiques, analgésiques, antalgiques et anti-inflammatoires ayant une AMM par type d'élevage.....	20
Illustration 6 : Produits de dégradation des trois principales tétracyclines en milieu aqueux sous conditions aérobies (Halling-Sørensen et al., 2002).....	23
Illustration 7 : Propriétés physico-chimiques des principaux produits vétérinaires, (Thiele-Bruhn, 2003).....	25
Illustration 8 : teneurs en substances vétérinaires dans les effluents agricoles	29
Illustration 9 : Fréquences de détection d'antibiotiques étudiés dans 139 eaux superficielles aux USA (Kolpin et al., 2002).	31
Illustration 10 : Périodes d'interdiction d'épandage selon le type de culture et le type de fertilisant	36
Illustration 11 : différents protocoles d'extraction développés pour les matrices complexes.....	39

Liste des annexes

Annexe 1 Structures moléculaires des substances vétérinaires.....	53
---	----

1. Introduction

La question de la présence de substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques devient une problématique de plus en plus importante. En effet, l'introduction dans les écosystèmes de substances créées pour être biologiquement actives pose la question de leurs potentiels impacts écotoxicologiques voir sanitaires (en cas de contamination des eaux souterraines destinées à la potabilisation).

Ces molécules, considérées comme émergentes – compte tenu de l'intérêt récent qu'on leur porte en ce qui concerne leur présence et leurs potentiels impacts dans l'environnement – sont encore relativement méconnues en ce qui concerne leur devenir dans l'environnement, leur dégradabilité (biotique et abiotique) et leur répartition dans les différents compartiments.

Diverses études ont mis en évidence la présence de ces substances dans tous les compartiments : eaux de surface, sols, sédiments, eaux souterraines... Deux catégories de substances ont été identifiées : les substances à usage humain, principalement introduites dans les écosystèmes via les rejets de stations d'épuration, et les substances vétérinaires, largement moins étudiées, et introduites vraisemblablement via l'épandage des fumiers, lisiers et autres rejets agricoles (eaux de nettoyage...) souvent utilisés comme apports organiques dans les pratiques agricoles.

Ce rapport, a été élaboré dans le cadre du programme d'activité d'AQUAREF pour l'année 2009 et dans le cadre de la convention de partenariat ONEMA-BRGM 2009 afin de présenter l'état de l'art et les potentielles pistes de travail à mettre en œuvre.

Il s'attache à faire l'état de l'art sur les connaissances en lien avec la présence de substances pharmaceutiques à usages vétérinaires dans les effluents agricoles et leur potentiel de transfert vers les eaux souterraines.

Un premier volet concerne la description des molécules vétérinaires, leurs usages et leur métabolisme.

Un deuxième axe présente leur devenir dans l'environnement, leur mobilité dans les compartiments environnementaux ainsi qu'une présentation non exhaustive des teneurs mesurées dans ces différents compartiments.

Les problématiques et certaines propositions de solutions concernant les prélèvements (plans d'échantillonnage, flaconnage, conservation des échantillons) et les difficultés analytiques (complexité de la matrice, variabilité physico-chimique) font l'objet du chapitre 6 de ce document.

Enfin, les conclusions générales concernent l'état de l'art actuel, les difficultés dont il faut s'affranchir pour permettre des avancées significatives sur cette problématique et les potentiels axes de recherche à privilégier.

2. Substances d'usage vétérinaire

2.1. FAMILLES DE MOLECULES

Les substances vétérinaires sont utilisées en grandes quantité dans l'ensemble des élevages que ce soit en « entretien » apport constant de certaines substances aux animaux ou en ponctuels (suite à épidémie, déclenchement d'une maladie...).

Ces substances appartiennent à différentes classes thérapeutiques et sont parfois communes avec l'usage humain.

Depuis juin 2006, l'AFSSA-ANMV met à disposition du publique une liste des médicaments vétérinaires autorisés en France (AFSSA-ANMV, 2009). Il existe également un arrêté listant les médicaments vétérinaires pouvant être commercialisés par des groupements de professionnels agréés (JORF n°244, nov 2009), ce qui permet de dresser un bilan des différentes familles de molécules utilisées dans les élevages bovins, ovins, porcins, de lapins, de volailles et de poissons (Illustration 1). Les classes thérapeutiques comprenant le plus grand nombre de molécules sont, en ordre décroissant, les antibiotiques, les antiparasites et les antipyrétiques, analgésiques, antalgiques et anti-inflammatoires. En terme de consommation, les classes les plus représentées sont les antiparasites et les antibiotiques, qui représentent respectivement 22% et 18% de part de chiffre d'affaire des médicaments vétérinaires (Virlovet, 2006).

Il existe également de nombreux traitements hormonaux destinés à maîtriser la reproduction, ainsi qu'un grand nombre de vaccins spécifiques pour chaque espèce, d'usage beaucoup plus faible en terme de tonnage notamment, et qui ne sont pas répertoriés ici (AFSSA-ANMV, 2009).

Les structures chimiques des molécules listées dans ce chapitre sont présentées dans l'annexe 1.

Illustration 1: liste des molécules vétérinaires utilisées en France pour les animaux d'élevage par classes thérapeutiques (AFSSA-ANMV, 2009, SIMV 2009,)

Classe thérapeutique	Produit vétérinaire	Classe thérapeutique	Produit vétérinaire
ANALGESIQUE	acide acétylsalicylique	ANTI-PARASITES	abamectine
	acide tolfénamique		albendazole
	flunixin		amitraz
	kétoprofène		amprolium
	salicylate de sodium		clorsulon
ANESTHESIAN	détomidine		closantel
	xylazine		cyfluthrine
ANTALGIQUE	paracétamol		cyhalothrine
ANTI-ARTHRITE	acide oléique		cyperméthrine
	acide palmitique		decoquinat
	acide stéarique		deltaméthrine
ANTIBIOTIQUE	acide oxolinique		diazinon
	amoxicilline		diclazuril
	acide clavulanique		dicyclanil
	ampicilline = pénicilline A		doramectine
	apramycine		eprinomectine
	bacitracine zinc		fébantel
	benzylpénicilline = penicillin G		fenbendazole
	céfalexine		fenvalérate
	céfalonium		flubendazole
	céfapirine		fluméthrine
	cefazoline		ivermectine
	cefquinome = cefquinone		levamisole
	ceftiofur		mébendazole
	chlortétracycline		morantel
	cloxacilline		moxidectine
	colistine		nétochim
	danofoxacine	nitroxinil	
	dihydrostreptomycine	oxfendazole	
	doxycycline	oxibendazole	
	enrofloxacin	oxyclosanide	
	erythromycine	perméthrine	
	florfenicol	phoxim	
	fluméquine	pipérazine	
	framycétine	praziquantel	
	gentamicine	pyrantel tartrate	
	josamycine	sulfachloropyrazine	
	kanamycine	sulfadimérazine	
	lincomycine	sulfadiméthoxine	
	marbofloxacin	sulfaquinoxaline	
	nafcilline	thiabendazole	
	néomycine	toltrazuril	
	novobiocine	triclabendazole	
	oxacilline	acide acétylsalicylique	
	oxytétracycline	flunixin	
	pénéthamate	kétoprofène	
	phénoxyéthylpénicilline = pénicilline V	paracétamol	
	rifaximine	salicylate de sodium	
	spectinomycine	salicylate basique d'aluminium	
	spiramycine	scopolamine	
	sulfadiazine	ANTISEPTIQUE INTESTINAL	
	sulfadiméthoxine	ANTISPASMODIQUE	
	sulfadimidine = sulfaméthazine = sulfadimérazine	FONGICIDE	
	sulfaquinoxaline	bronopol	
	sulfaméthoxy-pyridazine	parconazole	
	tétracycline	HORMONOTHERAPIE	
	tiamuline		acétate de flugestone
	tilmicosine		alfaprostol
	triméthoprime		altrenogest
	tylosine		buséréline
	vainémuline		carbétocine
	clenbutérol		cloprosténol
	acide acétylsalicylique		dinoprost
	acide tolfénamique		flurogestone
	carprofène		gonadolibérine
	dexaméthasone		gonadoreline
	flunixin		gonadotrophines
	kétoprofène		gonadotropine
	prednisolone		léciréline
	salicylate de sodium		mélatonine
			norgestromet
			oxytocine
		progesterone	
		prostaglandine	
		STIMULATION CARDIAQUE	
		imosine	
		STIMULATION HEPATO-DIGESTIVE	
		bétaine + arginine + ornithine + citrulline	
	menbutone		
	sorbitol		
	TOCOLYTIQUE		
	isoxsuprine		

2.1.1. Les antibiotiques

a. Les tétracyclines

Quatre tétracyclines sont utilisées en médecine vétérinaire : la chlortétracycline, la doxycycline, l'oxytétracycline et la tétracycline.

b. Les sulfonamides et le triméthoprim

Six sulfonamides de cette famille sont autorisées en médecine vétérinaire, dont cinq en tant qu'antibiotiques : la sulfaméthazine (ou sulfadimidine ou sulfadimérazine), la sulfaméthoxypyridazine et la sulfaquinoxaline qui sont utilisées seules ; la sulfadiazine et la sulfadiméthoxine qui sont utilisées en tandem avec le triméthoprim (antibactérien); et un en tant qu'antiparasitaire : la sulfachloropyrazine (ou sulfaclozine).

c. Les β -lactamines

Cette classe thérapeutique comprend tous les antibiotiques comportant un cycle β -lactame comme les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines et les inhibiteurs de la β -lactamase dont certains sont utilisés en médecine vétérinaire.

Les pénicillines

Les pénicillines sont les plus anciens antibiotiques utilisés, puisqu'elles ont été exploitées en thérapeutique dès les années 40.

Les céphalosporines

Six molécules de cette famille sont utilisées en médecine vétérinaire dont une, la céfalexine, peut être utilisée seule ou en association avec la kanamycine (aminoglycoside).

Les inhibiteurs de la β -lactamase

L'acide clavulanique est le seul inhibiteur de la β -lactamase utilisé en médecine vétérinaire en association avec l'amoxicilline (pénicilline).

d. Les macrolides

Cette classe thérapeutique est caractérisée par des molécules comportant des macrocycles à 14 ou 16 carbones, souvent associés à des sucres neutres ou aminés. Les six premiers sont utilisés seuls alors que la lincosamine peut également être associée à un aminoglycoside comme la néomycine ou la spectinomycine.

e. Les quinolones

Les quinolones forment une large classe d'antibactériens de synthèse dont la structure essentielle est dérivée de l'acide nalidixique. Si la molécule est liée à un ou des atomes de fluor, c'est alors une fluoroquinolone. Les molécules prescrites par les vétérinaires font partie de cette dernière catégorie sauf l'acide oxolinique.

f. Les aminoglycosides ou aminosides

Les aminoglycosides sont une famille d'antibiotiques bactéricides comportant de 2 à 5 unités de sucres, substituées par des fonctions amines. Sept molécules réparties en deux groupes sont utilisées en thérapie vétérinaire : les dérivés de la streptidine, la streptomycine et la dihydrostreptomycine ; et les dérivés de la désoxy-2-streptamine, la néomycine, la framycétine, la kanamycine, la gentamicine et l'apramycine ; ainsi qu'une molécule apparentée aux aminosides, la spectinomycine qui n'a qu'une action bactériostatique.

g. Les polypeptides

Cette classe thérapeutique est surtout représentée par la colistine qui est utilisée pour tous les animaux d'élevage (sauf piscicultures). C'est un antibiotique peptidique cyclique composé d'un mélange des polymyxines E1 et E2 (Anadon *et al.*, 2008). La colistine est utilisée seule ou en association avec une β -lactamine, notamment sur des germes présentant de multiples résistances aux antibiotiques.

h. Les phénicolés

Le seul composé de cette famille utilisé en médecine vétérinaire est le florfenicol, analogue de synthèse fluoré du chloramphénicol.

2.1.2. Les antiparasites

Il est difficile de dresser une liste exhaustive des produits antiparasitaires utilisés en France car ils ne nécessitent pas tous une autorisation pour leur emploi dans les élevages. (AFSSA-ANMV, 2009, JORF n°244, nov 2009)

a. Les avermectines et milbémycines

Ces deux familles ont des caractéristiques structurales et biologiques proches. Ce sont des lactones macrocycliques à 16 atomes de carbone proche des antibiotiques macrolides, les milbémycines sont des avermectines aglycones (Houdré, 2003).

L'ivermectine a été le premier composé de cette famille à être commercialisé et est encore aujourd'hui le plus utilisé (Kövecses et Marcogliese, 2005).

b. Les benzimidazoles et les probenzimidazoles

Les benzimidazoles sont des composés organiques de synthèse formés d'un benzène, d'un imidazole, plus des substituants. Huit benzimidazoles : l'albendazole, le fenbendazole, le flubendazole, le mébendazole, l'oxfendazole, l'oxibendazole, le thiabendazole et le triclabendazole ; et deux probenzimidazoles : le netobimin, précurseur de l'albendazole, et le fébantel, précurseur du fenbendazole, sont utilisées en médecine vétérinaire pour les animaux d'élevage.

c. Les pyrimidines

Les pyrimidines sont des molécules ayant un noyau aromatique hétérocyclique comportant deux atomes d'azotes. Deux d'entre elles sont utilisées en médecine vétérinaire : le dicyclanil et le morantel.

2.1.3. Les antipyrétiques, analgésiques, antalgiques et anti-inflammatoires

Seuls quelques composés sont utilisés en élevage : l'acide acétylsalicylique, le kétoprofène, la flunixin, le paracétamol (antipyrétique et antalgique), la dexaméthasone (seulement anti inflammatoire).

d. Autres composés utilisés dans les élevages

De nombreux autres composés peuvent être utilisés dans les élevages, sans qu'ils puissent être identifiés comme substances vétérinaires : ils ont aussi un usage phytosanitaire ou autre. A ce titre ils ne sont pas particulièrement décrits dans ce

rapport, mais peuvent être largement introduits dans l'environnement via les effluents d'élevage.

On peut trouver des pyréthrénoïdes, classe d'insecticides de synthèse dont la structure de base est dérivée de la pyréthrine. Sept molécules de cette famille sont utilisées comme antiparasitaires. On trouve aussi des composés organophosphorés, des fongicides, des antibactérien (triclosan)....

Il existe donc une très grande diversité de produits administrés aux animaux d'élevage. Certains de ces produits sont spécifiques d'un type d'élevage, d'autres sont beaucoup plus généralistes et employés plus largement.

2.2. REPARTITION DES SUBSTANCES VÉTÉRINAIRES PAR TYPE D'ELEVAGE

Les informations sur les parts représentatives des différents antiparasites vétérinaires utilisés en France sont inexistantes, du fait qu'ils sont également souvent des produits phytosanitaires (Virlouvét, 2006). Par contre, les données sur les antibiotiques sont recueillies, sur la base du volontariat des industriels, par l'AFSSA qui organise depuis 1999 un suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques (Chevance *et al.*, 2009).

2.2.1. Répartition des antibiotiques par type d'élevage

En 2007, 1349 tonnes de principes actifs d'antibiotiques ont été vendus en France dont 50% de tétracyclines, 17% de sulfamides, 8% de β -lactamines et 7% de macrolides. 93% d'entre eux sont utilisés pour les animaux d'élevage destinés à la consommation humaine dont 52% pour l'élevage porcin, 18% pour l'élevage bovin, 11% pour la volaille, 10% pour les lapins, 3,5% pour les élevages d'ovins et de caprins et enfin une part négligeable pour l'aquaculture. (AFSSA-ANMV, 2009, JORF n°244, nov 2009).

Illustration 2 : Ventes d'antibiotiques (en tonnes) par famille et espèce en 2007

	Amino	Blact	Cephalo	Divers	Fluoro	Furanes	Macrol	Phenicol	Poly	Quino	Sulf	Tetra	TMP	TOTAL
BOVIN	26,23	32,14	2,60	0,83	1,98	-	16,73	4,05	12,35	5,76	59,35	68,86	6,51	237,38
CHAT	5,65	9,89	0,49	0,66	0,03	0,00	0,12	0,11	0,00	0,02	2,47	0,10	0,06	19,59
EQUIN	6,49	7,00	0,09	-	-	-	0,00	0,13	0,00	1,30	3,33	0,08	0,07	18,49
POISSON	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,76	1,46	2,12	0,21	5,55
CHIEN	6,21	11,29	5,41	1,61	0,42	0,02	1,69	0,17	0,00	0,02	4,00	0,41	0,17	31,42
LAPIN	2,44	-	-	2,98	-	-	0,09	0,13	3,21	1,27	43,21	81,19	5,09	139,61
OVIN-CAPRIN	5,24	6,43	0,52	0,17	-	-	3,35	0,81	2,47	1,15	11,87	13,77	1,30	47,09
PORC	15,41	33,55	0,14	15,81	0,75	-	61,81	0,74	45,05	3,27	83,07	422,30	17,60	699,49
VOLAILLE	7,14	12,17	-	0,21	1,51	-	11,09	-	7,64	0,57	15,33	91,78	2,52	149,95
AUTRE	0,01	-	-	0,01	-	0,00	0,00	0,04	-	-	0,21	0,00	-	0,28
TOTAL (Tonnes)	74,82	112,47	9,25	22,29	4,69	0,02	94,88	6,18	70,73	15,12	224,29	680,60	33,52	1348,87

Illustration 3 : Utilisation des antibiotiques ayant une AMM par type d'élevage

Produit vétérinaire	famille	Animaux cibles					
		bovins	porcins	ovins	volailles	lapins	poissons
apramycine	aminoglycoside	X	X			X	
gentamicine	aminoglycoside	X	X				
kanamycine + colistine	aminoglycoside + polypeptide	X					
neomycine	aminoglycoside	X	X	X	X	X	
spiramycine	macrolide		X		X		
tilmicosine	macrolide	X	X		X	X	
tylosine	macrolide	X	X		X	X	
lincomycine	macrolide		X				
tiamuline	macrolide		X		X	X	
lincomycine + néomycine	macrolide + aminoglycoside	X					
lincomycine + spectinomycine	macrolide + aminoglycoside	X	X	X			
bacitracine zinc	polypeptide					X	
colistine	polypeptide	X	X	X	X	X	
acide oxolinique	quinolonne	X	X		X		X
dánofloxacine	quinolonne	X	X		X		
enrofloxacin	quinolonne	X	X		X		
fluméquine	quinolonne	X	X	X	X	X	X
marbofloxacine	quinolonne	X	X				
sulfadimidine = sulfaméthazine	sulfonamide	X	X	X	X	X	
sulfaquinoxaline	sulfonamide	X	X	X	X	X	
sulfadiazine + triméthoprime	sulfonamide + pyrimidine	X	X	X	X	X	
sulfadiméthoxine + triméthoprime	sulfonamide + pyrimidine	X	X	X	X	X	
chlortétracycline	tétracycline	X	X	X	X	X	
doxycycline	tétracycline		X		X		
oxytétracycline	tétracycline	X	X	X	X	X	X
tétracycline	tétracycline	X	X	X			
florfenicol	thiamphénicol	X	X				
céfalexine	β-lactamine (céphalosporine)	X					
céfapirine	β-lactamine (céphalosporine)	X					
cefazoline	β-lactamine (céphalosporine)	X		X			
cefquinome	β-lactamine (céphalosporine)	X	X				
ceftiofur	β-lactamine (céphalosporine)	X	X				
céfalexine + kanamycine	β-lactamine (céphalosporine) + aminoglycoside	X					
amoxicilline	β-lactamine (pénicilline)	X	X	X	X		
ampicilline = pénicilline A	β-lactamine (pénicilline)	X	X	X	X		
cloxacilline	β-lactamine (pénicilline)	X					
pénéthamate	β-lactamine (pénicilline)	X					
phénoxyéthylpénicilline = pénicilline V	β-lactamine (pénicilline)				X		
benzylpénicilline = pénicilline G + dihydrostreptomycine	β-lactamine (pénicilline) + aminoglycoside	X	X	X			
amoxicilline + colistine	β-lactamine (pénicilline) + polypeptide	X	X				
amoxicilline + acide clavulanique	β-lactamine (pénicilline) + inhibiteur β-lactamase	X					
benzylpénicilline + nafcilline + dihydrostreptomycine	β-lactamine (pénicilline) x 2 + aminoglycoside	X		X			
rifaximine		X					

a. Les porcs

Cet élevage est celui qui utilise le plus d'antibiotiques (52% du tonnage total) dont une grosse majorité de tétracyclines (60%). Viennent ensuite les sulfonamides (12%), les macrolides (9%), les polypeptides (colistine) (6%), les β-lactamines dont une majorité de pénicillines (amoxicilline, ampicilline et benzylpénicilline) et peu de céphalosporines (cefquinome et ceftiofur) (5%) et les aminoglycosides (2%) (AFSSA-ANMV, 2009). La majorité des traitements antibiotiques administrés aux porcs (92%), le sont par voie orale (Chevance *et al.*, 2009).

b. Les bovins

L'élevage de bovins est le deuxième consommateur d'antibiotiques avec 18% du tonnage total français. C'est également celui qui utilise le plus grand nombre d'antibiotiques vétérinaires différents. On peut également préciser que les traitements par voie orale, qui représente 80% du tonnage administré à cette espèce, ne sont administrés qu'aux veaux car une fois que l'appareil digestif est mature, la voie orale n'est plus efficace.

Seuls l'apramycine (aminoglycoside), la spiramycine, la tiamuline (macrolides) ; la tétracycline, doxycycline, la β -lactamine et la phénoxyéthylpénicilline, ne sont pas utilisées dans ce type d'élevage (AFSSA-ANMV, 2009, Chevance *et al.*, 2009).

c. Les volailles

Cet élevage utilise 11 % du tonnage annuel total mais avec un nombre de principes actifs plus réduit :

- un seul aminoglycoside, la néomycine ;
- tous les macrolides sauf la lincosamine ;
- un polypeptide, la colistine ;
- toutes les quinolones sauf la marbofloxacin ;
- toutes les sulfonamides ;
- trois tétracyclines : la chlortétracycline, la doxycycline et l'oxytétracycline
- trois pénicillines: l'amoxicilline, l'ampicilline et la phénoxyéthylpénicilline (qui n'est utilisée que pour les volailles)

Aucun antibiotique appartenant aux céphalosporines et aux phénicolés n'est autorisé en France pour ce type d'élevage (AFSSA-ANMV, 2009, Chevance *et al.*, 2009).

Dans la filière avicole, les antibiotiques sont à 99 % sous forme de traitement par voie orale (Chevance *et al.*, 2009).

d. Les lapins

Cet élevage, comme le précédent, utilise 10% des antibiotiques avec un plus petit nombre de molécules :

- des aminoglycosides apramycine et néomycine,
- trois macrolides : tilmicosine, tylosine et tiamuline,
- deux polypeptides : la bacitracine zinc et la colistine,
- une quinolone : la fluméquine,
- toutes les sulfonamides, deux tétracyclines : la chlortétracycline et l'oxytétracycline,
- aucune β -lactamine (AFSSA-ANMV, 2009, Chevance *et al.*, 2009).

e. Les ovins

Le tonnage annuel d'antibiotique consommé par cet élevage est de 3.5% répartis sur 3 principales familles :

- toutes les sulfonamides ;
- trois tétracyclines : chlortétracycline, oxytétracycline et tétracycline ;
- quatre β -lactamines dont trois pénicillines : amoxicilline, ampicilline et benzylpénicilline, et une céphalosporine, la céfazoline ;
- une aminoglycoside, la néomycine ;
- le polypeptide colistine et
- la quinolone fluméquine (AFSSA-ANMV, 2009, Chevance *et al.*, 2009).

f. Les poissons

L'aquaculture ne représente que 0.4% du tonnage annuel total, pour trois antibiotiques : les quinolones, acide oxolinique et fluméquine, ainsi que l'oxytétracycline (AFSSA-ANMV, 2009, Chevance *et al.*, 2009). Bien que le tonnage utilisé soit faible, il peut représenter une source de pollution importante car les traitements sont donnés via la nourriture qui est introduite directement dans l'eau.

2.2.2. Répartition des antiparasites et fongicides par type d'élevage

Les antiparasites et fongicides sont beaucoup plus difficiles à recenser et à classer par type d'élevage, car un grand nombre sont vendus en parapharmacie sans AMM. De plus, certains médicaments ayant une AMM pour une espèce peuvent être prescrits par les vétérinaires pour d'autres espèces dans le cas où il n'existe pas de médicament ayant une AMM spécifique pour ces espèces (Chevance *et al.*, 2009).

Un grand nombre d'AMM a été accordé pour les bovins et ovins, alors que les porcins et volailles disposent de moins de médicaments autorisés et que les lapins et poissons n'en ont aucun (AFSSA-ANMV, 2009).

Les trois classes d'antiparasites les plus utilisées sont les avermectines, les benzimidazoles et les imidazothiazoles.

Illustration 4 : utilisation des antiparasites et antifongiques ayant une AMM par type d'élevage

Produit vétérinaire	classe thérapeutique	famille	Animaux cibles					
			bovins	porcins	ovins	volailles	lapins	poissons
doramectine	antiparasites	avermectine	X	X	X			
eprinomectine		avermectine	X					
ivermectine		avermectine	X	X	X			
moxidectine		avermectine	X		X			
albendazole		benzimidazole	X		X			
fenbendazole		benzimidazole	X	X	X	X		
flubendazole		benzimidazole		X		X		
oxfendazole		benzimidazole	X		X			
oxibendazole		benzimidazole		X				
triclabendazole		benzimidazole	X		X			
triclabendazole + lévamisol		benzimidazole + imidazothiazole	X		X			
nétopim		carbamate	X		X			
Lévamisole		imidazothiazole	X	X	X	X		
phoxim		organophosphoré		X		X		
cyperméthrine		pyréthrénoïde (insecticide)	X					
dicyclanil		pyrimidine			X			
decoquinolate		quinolone	X		X			
closantel			X		X			
diclazuril			X		X			
fébantel			X		X			
ivermectine + clorsulon			X	X	X			
levamisol + oxyclozanide			X		X			
métabendazole + closantel					X			
oxyclozanide			X		X			
pipérazine				X		X		
praziquantel					X			
toltrazuril			X	X	X	X		
parconazole		fongicide	imidazole				X	
bronopol								X

2.2.3. Répartition des antipyrétiques, analgésiques, antalgiques et anti-inflammatoires par type d'élevage

Seuls 5 principes actifs ont obtenu une AMM dans cette classe thérapeutique et principalement pour les bovins et porcins. Pour les ovins et les volailles, l'acide acétylsalicylique est le seul ayant une AMM (Illustration 5) (AFSSA-ANMV, 2009).

Illustration 5 : Utilisation des antipyrétiques, analgésiques, antalgiques et anti-inflammatoires ayant une AMM par type d'élevage

Produit vétérinaire	classe thérapeutique	famille	Animaux cibles					
			bovins	porcins	ovins	volailles	lapins	poissons
kétoprofène	antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire	salicylé	X	X				
salicylate de sodium	antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire		X	X				
acide acétylsalicylique	antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire		X	X	X	X		
flunixinine	antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire		X					
paracétamol	antipyrétique, antalgique			X				

2.2.4. Répartition des traitements hormonaux par type d'élevage

Il existe un grand nombre de traitements hormonaux ayant une AMM pour réguler la reproduction des bovins et porcins, alors qu'un petit nombre a une autorisation pour les ovins et lapins. Les hormones sont interdites en France pour les volailles depuis de nombreuses années. Il semble que des études soient menées pour l'utilisation des hormones pour les poissons, mais aucune n'a abouti à une AMM (AFSSA-ANMV, 2009, Chevance *et al.*, 2009).

2.3. CONCLUSIONS

La problématique des substances vétérinaires repose ainsi en partie sur le très grand nombre de molécules employées, avec leurs spécificités quant aux domaines d'applications (espèces visées, type d'utilisation...) entraînant une forte variabilité régionale des substances employées et ainsi des substances à rechercher comme potentiellement présentes dans l'environnement aquatique.

Dans un objectif de priorisation pour la surveillance dans l'environnement, deux approches différentes peuvent être considérées. Soit on choisit de privilégier des substances communes à l'ensemble des élevages afin d'avoir une liste valable sur l'ensemble du territoire, quitte à omettre des problématiques locales (piscicultures...), soit on privilégie, en fonction de la pression d'élevage par aire d'étude, certaines substances à rechercher de manière plus spécifique. Cette approche, plus exhaustive est néanmoins beaucoup plus coûteuse, autant en terme de temps (élaboration de la liste, enquête sur le terrain...) qu'en termes financiers (coûts analytiques plus importants du fait de la multiplication des produits...).

3. Métabolisme et dégradation

Au delà des molécules utilisées pour les traitements, de nombreuses autres substances seront présentes dans les effluents et donc épandues sur les champs et introduits via les rejets aqueux dans les écosystèmes. On distingue différentes catégories : les métabolites, produits de biotransformation des composés parents excrétés soit directement par les animaux (métabolites primaires) soit issues de la biotransformation par les bactéries présentes dans les effluents, dans les eaux et dans les sols (métabolites secondaires).

L'ensemble de ces produits ainsi que la fraction de produits parents excrétés sans biotransformation par les animaux d'élevage subissent ensuite, dans les différents milieux des dégradations physicochimiques (oxydation, photodégradation, ...) qui créent des produits de dégradation secondaires, plus ou moins stables dans l'environnement.

Métabolites et produits de dégradation peuvent être des produits différents, mais il est possible que des substances soient formées par différentes voies, ce qui complexifie encore plus la compréhension du devenir de ces substances dans l'environnement.

3.1. METABOLITES PRODUITS

Outre les substances parents, la question des métabolites, au même titre que pour les substances à usage humain, est un point non négligeable à considérer.

En effet, certaines substances appliquées sur les organismes (antifongiques, antiparasitaires...) peuvent être recherchées et trouvées dans les milieux naturels sous leur forme originelle.

Par contre pour l'ensemble des molécules ingérées par les animaux, ce sont des métabolites qui seront majoritairement excrétés.

Ces métabolites, souvent nombreux, peuvent de plus être différents selon l'espèce pour laquelle la substance active est utilisée. Pour d'autres molécules, comme l'ivermectine, une similitude des profils d'élimination a été décrite chez différentes espèces animales : bovins, ovins, porcins et rats (Houdré, 2003).

Lamshöft et al ((Lamshöft *et al.*, 2007) ont étudié le métabolisme de la sulfadiazine après une administration répétée de 4 jours de la molécule marquée au C14 chez le porc. 96% de la sulfadiazine et de ces métabolites sont excrétés en 10 jours dont 44% sous forme inchangée et plus de 50% sous formes métabolisées. Les deux métabolites majoritaires sont la 4-hydroxysulfadiazine et la N-acétylsulfadiazine.

Deux autres métabolites minoritaires, représentant moins de 2% chacun des excréments, ont été identifiés : la N-formylsulfadiazine et la N-acétyl-4-hydroxysulfadiazine. Certains de ces métabolites sont actifs ou peuvent se retransformer en produit de départ comme c'est le cas pour beaucoup de dérivés acétylés des sulfonamides.

On se retrouve donc avec non pas un produit excrété mais dans ce cas avec 5 substances, aux propriétés physicochimiques et aux comportements différents dans l'environnement. Dans certains cas, les métabolites sont des substances conjuguées (glucoconjugaison, sulfoconjugaison) qui s'avèrent généralement plus hydrophiles que les composés parents.

3.2. PRODUITS DE DEGRADATION FORMES DANS L'ENVIRONNEMENT

La spécificité de l'étude du transfert des substances vétérinaires dans l'environnement réside principalement dans le fait que différents milieux peuvent être impactés de manière directe (épandage sur les sols, ruissellement) ou indirecte (lixiviation...), changeant ainsi les conditions physico chimique du milieu et influant fortement sur le comportement des molécules. Il est donc difficile de résumer le comportement de ces composés par type de molécule, le facteur « milieu » étant souvent déterminant.

Par exemple, si l'on considère la famille des fluoroquinolones, elles sont considérées comme dégradables dans les liquides (photodégradation) mais persistantes dans les sols (elles s'adsorbent fortement dans les couches supérieures des sols et peuvent y persister pendant plusieurs mois) (Beausse, 2004).

a. Comportement dans l'eau

Certaines molécules peuvent avoir un comportement très complexe dans l'eau. Les tétracyclines par exemple forment des complexes binaires avec des cations métalliques multivalents. Il peut parfois s'ajouter un troisième élément pour former des complexes ternaires, ce qui rend la chimie des tétracyclines très complexe et difficile à extrapoler. La formation de complexes peut également modifier la valeur des pKa (Anderson *et al.*, 2005).

La chimie de l'eau va influencer à la fois sur la solubilité, mais aussi sur la dégradabilité de ces molécules. Les tétracyclines sont de 40 à 60% sous forme d'épimères (différentes conformations de la molécule) lorsque le pH est compris entre 2 et 6. Cette épimérisation, qui influence sur la conformation de la molécule et donc potentiellement sa dégradabilité, est fortement inhibée par la présence de cations divalents à pH supérieur à 6. A ces mêmes pH acides, la forme anhydre des trois principales tétracyclines et/ou leurs deux produits de dégradation α -apo et β -apo sont également présentes. A pH alcalin, les tétracyclines forment de manière irréversible

leurs iso-tétracyclines. En conditions aérobies et pH alcalin, elles peuvent également prendre la forme N-(iso)-desméthylée et/ou N-(iso)-didesméthylée. La chlortétracycline forme un équilibre avec la kéto-chlortétracycline à pH alcalin (Illustration 6) (Halling-Sørensen *et al.*, 2002).

*Illustration 6 : Produits de dégradation des trois principales tétracyclines en milieu aqueux sous conditions aérobies (Halling-Sørensen *et al.*, 2002).*

	pH 3 à 6,5	pH 6,5 à 10
tétracycline	4-épi-tétracycline 4-épi-anhydro-tétracycline anhydrotétracyclines	iso-tétracycline N-des méthyl-iso-tétracycline N-didesméthyl-iso-tétracycline
chlortétracycline	4-épi-chlorotétracycline 4-épi-anhydro-chlorotétracycline anhydrochlortétracyclines keto-chlorotétracycline	iso-chlorotétracycline kéto-chlorotétracycline N-des méthyl-iso-chlorotétracycline N-didesméthyl-iso-chlorotétracycline
oxytétracycline	α -apo-oxytétracycline β -apo-oxytétracycline 4-épi-oxytétracycline	iso-oxytétracycline N-des méthyl-oxytétracycline N-didesméthyl-oxytétracycline

b. Comportement dans les lisiers, fumiers et sols.

L'hétérogénéité du milieu « source » pour l'environnement complexifie l'étude du devenir des substances vétérinaires liées aux fumiers, lisiers et autres rejets agricole.

En effet des facteurs comme l'humidité, la température du milieu, la teneur en matière organique ainsi que la nature du sol font fortement faire varier la dégradabilité des molécules. Ainsi sur une même étude, les conditions saisonnières, les conditions et la durée de stockage vont totalement modifier les résultats obtenus. Il est donc très difficile de tirer des conclusions générales de ces études qui sont de plus relativement peu nombreuses et ciblées sur certaines classes thérapeutiques selon des critères de praticité plus que de présence (disponibilité des étalons, faisabilité analytiques...).

Wang *et al* (Wang *et* Yates, 2008) ont étudié la cinétique de disparition de l'oxytétracycline dans le fumier de bovin, un sol et un sol amendé à 5% avec le fumier. Il en ressort que la dégradation de l'oxytétracycline est plus élevée dans le fumier à un fort taux d'humidité, sans saturation (conditions anoxiques) car sa biodisponibilité est plus importante dans ces conditions et les bactéries anaérobies peuvent entrer en action. Plus la température est élevée, plus la dégradation est forte : l'oxytétracycline est donc soit sensible à la thermodégradation, soit la biodégradation est accrue. Les temps de demi-vie obtenus dans le fumier, le sol amendé et le sol sont respectivement de 8 jours, 33 jours et 56 jours pour des taux d'humidités de 80% pour le fumier et de 20% pour les sols.

L'augmentation de l'humidité accélère la dégradation car une part plus importante des molécules se trouve dans l'eau où elle est plus bio-disponible pour les microorganismes. Une température plus élevée augmente également la vitesse de dégradation en augmentant la désorption des molécules de la phase solide.

Différents facteurs liés aux propriétés des sols étudiés jouent également un rôle dans la cinétique de dégradation : le pH, la teneur en matière organique et la teneur en ions métalliques. Ces facteurs renforcent par exemple l'adsorption de l'oxytétracycline dans le sol et ainsi diminuent sa dégradabilité en limitant l'accessibilité des molécules aux micro-organismes.

Le rôle antibiotique de ces molécules va lui aussi fortement influencer leur dégradabilité. Ainsi une étude sur la sulfadiméthoxine montre une augmentation de la vitesse de dégradation au cours du temps et en fonction des concentrations initiales. Plus la concentration de sulfadiméthoxine est importante au départ et plus la dégradation est lente car cet antibactérien tue une partie des microorganismes qui la dégradent en proportion de sa concentration initiale (Wang *et al.*, 2006).

La nature même des effluents épandus modifie la dégradabilité et la mobilité de substances. Le taux d'humidité est responsable d'une plus grande mobilité des substances vétérinaires (comme la sulfadiméthoxine) vers les nappes d'eau souterraines et d'une plus grande biodisponibilité des substances. De plus, plus la quantité de lisier liquide épandue augmente, plus la dégradation est rapide car plus la quantité de microorganismes est importante. Un autre facteur est celui du pH qui est plus alcalin dans le lisier que dans le sol : beaucoup d'antibiotiques s'hydrolysent plus rapidement à un pH plus basique.

4. Mobilité des substances dans les écosystèmes

4.1. PROPRIETES DES MOLECULES

Les substances vétérinaires recouvrent un grand nombre de classes chimiques ; ainsi, leurs propriétés physico-chimiques, pouvant influencer sur leur mobilité, sont très variables (Illustration 7).

Illustration 7 : Propriétés physico-chimiques des principaux produits vétérinaires, (Thiele-Bruhn, 2003)

Compound class	Molar mass g mol ⁻¹	Water solubility mg l ⁻¹	log K _{ow}	pK _a	Henry's constant Pa l mol ⁻¹
Tetracyclines chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline	444.5 – 527.6	230 – 52000	-1.3 – 0.05	3.3 / 7.7 / 9.3	1.7×10 ⁻²³ – 4.8×10 ⁻²²
Sulfonamides sulfanilamide, sulfadiazine, sulfadimidine, sulfadimethoxine, sulfapyridine, sulfamethoxazole	172.2 – 300.3	7.5 – 1500	-0.1 – 1.7	2 – 3 / 4.5 – 10.6	1.3×10 ⁻¹² – 1.8×10 ⁻⁸
Aminoglycosides kanamycin, neomycin, streptomycin	332.4 – 615.6	10 – 500 ^a	-8.1 – -0.8	6.9 – 8.5	8.5×10 ⁻¹² – 4.1×10 ⁻⁸
β-Lactams penicillins: ampicillin, meropenem, penicillin G; cephalosporins: ceftiofur, cefotiam	334.4 – 470.3	22 – 10100	0.9 – 2.9	2.7	2.5×10 ⁻¹⁹ – 1.2×10 ⁻¹²
Macrolides erythromycin, oleandomycin, tylosin	687.9 – 916.1	0.45 – 15	1.6 – 3.1	7.7 – 8.9	7.8×10 ⁻³⁶ – 2.0×10 ⁻²⁶
Fluoroquinolones ciprofloxacin, enrofloxacin, flumequin, sarafloxacin, oxolinic acid	229.5 – 417.6	3.2 – 17790	-1.0 – 1.6	8.6	5.2×10 ⁻¹⁷ – 3.2×10 ⁻⁸
Imidazoles fenbendazole, metronidazole, oxfendazole	171.5 – 315.3	6.3 – 407	-0.02 – 3.9	2.4	2.3×10 ⁻¹³ – 2.7×10 ⁻¹⁰
Polypeptides avermectin, bacitracin, ivermectin, virginiamycin	499.6 – 1038	not – completely	-1.0 – 3.2		negligible – 2.8×10 ⁻²³
Polyethers monensin, salinomycin	670.9 – 751.0	2.2×10 ⁻⁶ – 3.1×10 ⁻³	5.4 – 8.5	6.4	2.1×10 ⁻¹⁸ – 1.5×10 ⁻¹⁸
Glycopeptides vancomycin	1450.7	> 1000	not soluble in octanol	5.0	negligible
Quinoxaline-derivatives olaquinox	263.3	1.0×10 ⁶	-2.2	10	1.1×10 ⁻¹⁸

La présence de cations divalents de calcium ou de magnésium (Ca²⁺ et Mg²⁺), fait que les tétracyclines précipitent sous forme de complexes et s'accumulent dans les boues et les sédiments, les rendant ainsi moins biodisponibles.

4.2. PROPRIETES DES MILIEUX

La chimie des eaux peut fortement impacter la solubilité et donc la mobilité des substances. Par exemple, la présence de Mg^{2+} accroît considérablement la solubilité de l'oxytétracycline dans l'eau (Anderson *et al.*, 2005).

Des facteurs comme l'humidité, la température du milieu, la teneur en matière organique ainsi que la nature du sol font fortement varier la mobilité des molécules.

Le pourcentage d'adsorption des composés organiques dans les sols (représenté par le coefficient de distribution K_d , sol/eau) est très dépendant de la nature des sols. De manière générale, l'adsorption est souvent plus forte dans les sols riches en carbone (Beausse, 2004).

Les tétracyclines sont fortement adsorbées sur la partie organique de tous les types de sols (Hamscher *et al.*, 2002). Plus le pH du sol augmente, plus l'adsorption des tétracyclines diminue [51].

L'adsorption de la tylosine dans les sols est d'autant plus importante que le sol contient plus d'argile (Beausse, 2004).

4.3. TRANSFERTS INTER-COMPARTIMENTS

Au vu des différents paramètres biologiques, physicochimiques, environnementaux et climatiques qui modifient les propriétés des molécules en ce qui concerne la dégradabilité et leur mobilité, il est clair que les données existant sur des études de transfert vers les différents compartiments environnementaux sont difficilement extrapolables. De plus ces études, très complexes et très coûteuses sont actuellement peu nombreuses, ce qui complexifie d'autant plus la généralisation des résultats obtenus.

Une étude sur une période de deux ans menée au Canada en 2008 (Kuchta et Cessna, 2009, Kuchta *et al.*, 2009) porte sur le transfert de la lyncomycine provenant de lisiers de porcs épandus sur les sols agricoles vers les compartiments aquatiques.

Le volume épandu est de 60,000 à 95,000 L /ha. Les concentrations mesurées dans les sols sont de 46,3 à 117 $\mu\text{g}/\text{kg}$ quelques jours après l'épandage effectué en automne et sont quasi nulles l'été suivant. Les concentrations mesurées dans les eaux de ruissellement sont comprises entre 0,07 et 0,7 $\mu\text{g}/\text{L}$. tandis que les concentrations dans les eaux souterraines restent toujours inférieures à 0,05 $\mu\text{g}/\text{L}$.

4.4. CONCLUSIONS

Ce chapitre a montré la complexité des phénomènes entrant en jeu quand il s'agit de documenter le devenir des substances vétérinaires dans les écosystèmes.

La difficulté de mise en œuvre des études in situ ainsi que les limites des études en laboratoire sont mises en évidence dans les quelques travaux scientifiques effectués dans ce domaine.

De plus, les éléments pouvant expliquer ce devenir sont parfois contradictoires d'une étude à l'autre en fonction des nombreux paramètres à prendre en compte. Par exemple, l'enrichissement d'un sol en lisier va :

- d'une part modifier la teneur en matière organique (ce qui influence l'adsorption des substances à la matrice solide en modifiant le K_d),
- apporter des microorganismes (influence sur la biodégradation des molécules),
- et modifier le pH du sol (influence sur la mobilité des molécules et sur leur formes chimiques...).

Ces différents facteurs impactent de manières différentes le comportement des molécules avec de plus un facteur « molécules dépendant » qui complexifie d'autant la généralisation des résultats des études.

5. Présence dans les rejets et l'environnement

5.1. PRÉSENCE DANS LES LISIERS ET AUTRES REJETS AGRICOLES

Les valeurs recensées dans la littérature sont très variables selon le type d'élevage et la nature des effluents. L'illustration 8 compile quelques une des données de la littérature.

Illustration 8 : teneurs en substances vétérinaires dans les effluents agricoles

Lyncomycine	2,5–240 µg/L	(Campagnolo E.R. <i>et al.</i> , 2002)
Chlortétracycline	68–1000 µg/L	(Campagnolo E.R. <i>et al.</i> , 2002)
	0,1 mg/kg	(Hamscher <i>et al.</i> , 2002)
	<0,5–1,0 mg/kg	(Hamscher <i>et al.</i> , 2005)
Tétracycline/ Oxytétracycline	25–410 µg/L	(Campagnolo E.R. <i>et al.</i> , 2002)
	4,0 mg/kg	(Hamscher <i>et al.</i> , 2002)
	14,1–41,2 mg/kg	(Hamscher <i>et al.</i> , 2005)
Sulfaméthazine	2,5–380 µg/L	(Campagnolo E.R. <i>et al.</i> , 2002)
	0,13–8,7 mg/kg	(Haller <i>et al.</i> , 2002)
	0,2–7,2 mg/kg	(Hamscher <i>et al.</i> , 2005)
Sulfadiméthoxine	2,5 µg/L	(Campagnolo E.R. <i>et al.</i> , 2002)
Lyncomycine	45,8 – 231 µg/L	(Kuchta <i>et al.</i> , 2009)
Erythromycine	2,5 µg/L	(Campagnolo E.R. <i>et al.</i> , 2002)
Pénicilline G	2,1-3,5	(Campagnolo E.R. <i>et al.</i> , 2002)

5.2. PRÉSENCE DANS LES SOLS ET SEDIMENTS

Le coefficient de partition ($\log K_{ow}$) des substances antibiotiques est majoritairement inférieur à 5, ce qui indique qu'ils sont plutôt hydrophiles. Leur solubilité dépasse généralement 1 g/L.

Tolls (Tolls, 2001) a réalisé une synthèse des coefficients de sorption (K_d) pour de nombreux produits, type de sols et compositions de sol à partir de plusieurs études. Sur la base de ces valeurs de K_d , les antibiotiques montrent une affinité plus ou moins importante pour la phase solide (K_d compris entre 0,2 et 6000 L/kg), ce qui influe sur leur capacité de mobilité dans l'environnement. Des estimations du K_{oc} (coefficient de sorption normalisé en fonction de la teneur en carbone organique) ont été faites en extrapolant à partir des valeurs de K_{ow} , pratique largement répandue dans l'étude des polluants organiques classique (HAP, PCB...). Les études de Tolls (Tolls, 2001) montrent que les résultats de K_{oc} ainsi obtenus sont souvent largement sous-évalués, suggérant ainsi que d'autres phénomènes que la simple partition hydrophobe entrent en jeu.

Ainsi, les substances vétérinaires ont été détectées dans des sédiments de rivières en zones agricoles et dans des installations piscicoles (Kümmerer, 2009).

Une étude sur 3 ans a révélé la persistance des tétracyclines dans le sol pendant au moins 2 ans sur des champs amendés tous les ans par du fumier de porc traités aux antibiotiques. Par contre, aucune infiltration de tétracycline n'a pu être mise en évidence dans les eaux souterraines (Hamscher *et al.*, 2005).

Un sol sableux, exposé à des introductions répétées de lisiers présente des teneurs de tétracycline et de chlortétracycline jusqu'à une profondeur de 30 cm (Hamscher *et al.*, 2002, Hamscher *et al.*, 2005). Les teneurs les plus élevées ont été mesurées entre 10 et 20 cm pour la tétracycline (198 $\mu\text{g}/\text{kg}$) et entre 20 et 30 cm pour le chlortétracycline (7,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La sulfaméthazine, identifiée dans les effluents, n'est pas mesurée dans les sols mais est présente dans les eaux souterraines.

Dans des horizons de surface (0-20 cm) La lyncomycine a été mesurée dans des concentrations variant entre 46,3 et 117 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Kuchta *et al.*, 2009), tandis que l'enrofloxacin et la ciprofloxacine sont quantifiées au maximum à 0.37 mg/kg (Martínez-Carballo *et al.*, 2007).

5.3. PRÉSENCE DANS LES EAUX SUPERFICIELLES

Quelques études, encore peu fréquentes, montrent des mesures en substances vétérinaires effectuées dans les eaux de surface. L'illustration 9 reprend les résultats de l'étude la plus complète sur ce sujet, tant en nombre de molécules étudiées qu'en termes d'eaux de surface échantillonnées.

Illustration 9 : Fréquences de détection d'antibiotiques étudiés dans 139 eaux superficielles aux USA (Kolpin et al., 2002).

	Fréquence %	Concentration maximale (µg/L)
Triméthoprim	27,4	0,30
Erythromycine-H	20,2	1,5–1,7
Lyncomycine	21,5	1,7
Sulfaméthoxazole	19,0	0,52
Tylosine	13,5	0,28
Roxithromycine	4,8	0,18
Ciprofloxacine	2,6	0,03
Chlortétracycline	2,4	0,69
Oxytétracycline	1,2	0,34

En ce qui concerne les eaux de ruissellement, des études ont été menées en parallèle en laboratoire et sur le terrain (Boxall et al., 2002). La sulfonamide, et le sulfachlorpyridazine (SCP), ont été identifiés comme mobiles et rapidement éliminés par les eaux de drainage, avec un maximum de 590 µg/L mesuré 7 jours après le dépôt des lisiers. Dans la même étude les teneurs dans l'eau interstitielle ont été mesurées largement en deçà (concentration maximale 0,78 µg/L) des valeurs mesurées en laboratoire, vraisemblablement à cause de phénomènes de dégradation non mis en évidence en laboratoire.

5.4. PRÉSENCE DANS LES EAUX SOUTERRAINES

Peu d'études sont actuellement disponibles sur la problématique du transfert de ces substances vers le milieu aquatique, et particulièrement vers les eaux souterraines. Au vu des nombreuses spécificités évoquées précédemment, une généralisation des résultats des cas d'étude semble très délicate.

(Krapac *et al.*, 2004) ont échantillonné des eaux souterraines peu profondes (<8 m) à proximité d'infrastructures agricoles. Moins de 5% des échantillons contenaient des tétracyclines alors que ces puits étaient vraisemblablement impactés par les produits d'épandage (teneurs élevées en chlorure, ammoniac, et potassium). Certains produit de dégradation de la tétracycline ont été mesurés sur des puits même quand le composé parent été absent. Dans tous les cas positifs, les teneurs en antibiotiques étaient inférieures à 0,5 µg/L. (Hirsch *et al.*, 1999) ont échantillonné plus de 30 eaux souterraines dans les zones d'élevage en Allemagne ((Hirsch *et al.*, 1999)). Sur les 18 produits sélectionnés représentant les macrolides, sulfonamides, pénicillines, et tétracyclines, seuls des résidus de sulfonamides ont été détectés dans 4 échantillons.

Dans l'étude de transfert mise en œuvre par (Kuchta *et al.*, 2009), la lyncomycine est détectée dans 5 échantillons sur 5 prélèvements dans les 6 mois suivant l'épandage de lisier (teneur max : 0,036 µg/L). Dans l'année suivante, sur 30 prélèvements, 25 s'avèrent positifs mais avec des teneurs inférieures à 0,005 µg/L.

5.5. PRÉSENCE DANS LE BIOTA

5.5.1. Végétaux

Le transfert vers le milieu végétal est encore très faiblement étudié mais les premiers résultats soulèvent un fort questionnement. En effet, des tests sur le transfert sol/plante (oignons, maïs) des antibiotiques (tylosine, chlortétracycline, sulfaméthazine) introduits dans les sols amendés par des lisiers ont été menés (Kumar *et al.*, 2005). Aucun transfert pour la tylosine n'a été observé mais le transfert de la chlortétracycline et de la sulfaméthazine, bien que faible (concentrations mesurées entre 2 et 17 µg/kg, poids frais) apparait proportionnel à la quantité présente dans les sols. Les plus fortes accumulations ont été mesurées dans le maïs (sulfaméthazine ; 0,1 à 1,2 mg/kg, poids sec).

Boxall (Boxall *et al.*, 2006) a expérimenté l'accumulation de différents produits dans les carottes (racines) et dans les laitues (feuilles) et a montré des différences selon le type de plantes : le florfenicol, le lévamisole et le triméthoprim sont accumulés par la salade, tandis que l'enrofloxacin, le florfenicol et le triméthoprim sont détectés dans les carottes.

Néanmoins, le pourcentage de substances vétérinaires accumulé est relativement faible comparativement aux quantités épandues : l'accumulation totale de

sulfaméthazine dans les tissus végétaux après 45 jours de croissance représente moins de 0,1 % de la quantité apportée au sol via les lisiers. Si ces teneurs restent faibles, la problématique peut se poser d'une part pour des substances à DJA (Dose journalière admissible) faibles, et d'autre part pour le risque potentiel encore peu étudié d'une exposition à long terme à de faibles teneurs.

5.5.2. Organismes biologiques

Peu d'études portent sur la présence de substances vétérinaires dans des organismes non cibles (poissons, bivalves....)

Néanmoins l'existence de LMR (limite maximale de résidus) pour la consommation d'animaux d'élevage montre que ces produits peuvent s'accumuler dans les organismes volontairement exposés.

Quelques études montrent l'accumulation en laboratoire et en zone naturelle de composés chez des invertébrés. La présence de résidus de l'oxytétracycline à par exemple été identifiée dans des poissons et des moules vivant à proximité de zones piscicoles (saumon en Norvège). Dans les moules, l'accumulation de l'oxytétracycline est faible dans les organismes (demi-vie de 2 jours) mais l'exposition constante entraîne une présence permanente des composés dans les organismes (Coyne *et al.*, 2001).

.Au niveau bactérien, des effets écologiques ont été mis en évidence sur des communautés impliquées dans la décomposition et la minéralisation de la matière organique. Une expérimentation en laboratoire a montré un impact sur les processus de nitrification : les taux de nitrification (mesurés via les concentrations en nitrates) ont été réduits de 50 % pour une concentration de quelques mg/L d'oxytétracycline (Klaver et Matthews, 1994). Des concentrations comprises entre 50 et 75 mg/L d'oxytétracycline ont entraîné une inhibition totale de la nitrification en 7 jours.

6. Echantillonnage et analyses

6.1. DIFFICULTES LIEES A L'ECHANTILLONNAGE

De par leur nature les effluents d'élevage peuvent être très hétérogènes. Le stockage des effluents de type lisier sur certaines période de l'année peuvent entraîner une grande disparité dans les effluents lors de leur épandage (degrés de maturation différents, niveau anoxie variable entre les fonds de cuve et les derniers effluents stockés...) complexifiant ainsi la mise en place d'un échantillonnage homogène.

Si l'on considère par exemple le cas de la sulfaméthoxine, Wang et al (Wang et Yates, 2008) ont étudié l'influence de la température, du taux d'humidité et de la concentration initiale sur la cinétique de dégradation de la sulfadiméthoxine. La dégradation de ce composé est donc due, au moins en partie, à une biodégradation par des microorganismes. Plus la concentration de sulfadiméthoxine est importante au départ et plus la dégradation est lente car cet antibactérien tue une partie des microorganismes qui la dégrade en proportion de sa concentration initiale. L'augmentation de l'humidité accélère la dégradation car une part plus importante des molécules se trouve dans l'eau où elle est plus bio-disponible pour les microorganismes. Une température plus élevée augmente également la vitesse de dégradation en augmentant la désorption des molécules de la phase solide.

Le taux d'humidité est également responsable d'une plus grande mobilité de la sulfadiméthoxine vers les nappes d'eau souterraines. Plus la quantité de lisier épandue augmente, plus la dégradation est rapide car plus la quantité de microorganismes est importante. Un autre facteur est celui du pH qui est plus alcalin dans le lisier que dans le sol : beaucoup d'antibiotiques s'hydrolysent plus rapidement à un pH plus basique modifiant ainsi la dégradabilité des molécules entre le lisier et le sol.

Les réglementations liées aux nitrates influent aussi sur la représentativité des prélèvements. En effet désormais, les lisiers doivent être stockés une partie de l'année afin de respecter les périodes d'épandage autorisées (l'épandage des fertilisants de type lisiers est interdit sur les sols pris en masse par le gel. Tout épandage de fertilisant est interdit sur les sols détremés, inondés, ou enneigés). Il existe de plus la spécificité liée aux types de cultures sur les zones d'épandage (Illustration 10). Ainsi les lisiers épandus pourront être selon la situation et la période de l'année un « mélange » de lisiers plus ou moins matures donc avec des caractéristiques physicochimiques (teneur en matière organique) et des teneurs en substances vétérinaires (dégradation plus ou moins avancée) totalement fluctuantes.

De plus des prélèvements effectués sur ou à proximité des zones d'épandages pourront s'avérer négatifs sur une période de l'année mais très contaminés au printemps ou en été. La connaissance des pratiques agricoles de la zone d'étude est donc un point primordial à une bonne évaluation de l'impact de ces substances sur le milieu naturel.

Illustration 10 : Périodes d'interdiction d'épandage selon le type de culture et le type de fertilisant

Périodes d'interdiction selon l'occupation du sol, le type et la méthode d'épandage		Types de fertilisants		
		Fumiers	lisier	Azote minéral
Sols non cultivés		Toute l'année		
Grandes cultures implantées d'été et d'automne (sauf dérobées, cultures légumières et colza), y compris prairies de moins de 6 mois	Cas général		Du 1 ^{er} juillet au 15 janvier	Du 1 ^{er} juillet au 15 janvier
	Avec moins de 50 kg d'N NH4 ou moins de 90kg d'N Total (ou moins de 3 tonnes de vinasses) et un Reliquat en sortie d'hiver RSH sur chaque îlot		Du 1 ^{er} novembre au 15 janvier	
Colza d'automne	Cas général		Du 1 ^{er} juillet au 15 janvier	Du 1 ^{er} juillet au 15 janvier
	Avec moins de 90 kg d'N NH4 ou moins de 160 kg d'N total et une pesée du colza en sortie d'hiver (réglette Cetiom) sur chaque îlot		Du 1 ^{er} novembre au 15 janvier	
Grandes cultures implantées au printemps), y compris prairies de moins de 6 mois	Sans CIPAN	Du 1 ^{er} juillet au 31 août	Du 1 ^{er} juillet au 15 janvier	Du 1 ^{er} juillet au 15 février
	Avec CIPAN et moins de 50 kg d'N NH4 (ou moins de 3 tonnes de vinasses)		Du 15 septembre au 15 janvier	
Prairies implantées depuis six mois	Cas général		Du 15 novembre au 15 janvier	Du 1 ^{er} octobre au 31 janvier
Autres cultures : légumes -semence -porte-graines - plantes aromatiques & médicinales		Du 1 ^{er} novembre au 31 janvier		

6.2. CONDITIONNEMENT DES PRELEVEMENTS

En fonction de leurs propriétés physicochimiques, certaines molécules peuvent présenter des difficultés lors de leur échantillonnage.

Ainsi les tétracyclines se lient fortement avec les protéines et les silanols (Thiele-Bruhn, 2003). La verrerie utilisée pour l'analyse des tétracyclines doit donc être désactivée (Hamscher *et al.*, 2002) avant le prélèvement sans quoi leur fixation sur le verre affectera fortement l'analyse de ces composés.

De nombreuses études préconisent l'ajout d'EDTA dès le prélèvement afin de limiter cette fixation sur le verre.

La problématique de l'activité bactérienne, particulièrement si l'on s'intéresse aux lisiers est à prendre en compte. Différents auteurs recommandent l'utilisation d'agents de préservation chimique, comme l'ajout de Hg^{2+} , de formaldéhyde, de méthanol ou de sodium azide pour arrêter l'activité bactérienne et conserver l'intégrité de l'échantillon. La limitation de ces pratiques repose sur l'altération de la composition chimique de l'échantillon. Ces applications doivent donc être étudiées plus précisément afin de déterminer quelles pratiques affectent le moins l'interprétation des résultats obtenus.

Les échantillons, une fois prélevés doivent être extraits le plus rapidement possible. En effet, une étude d'Hamscher et al. (Hamscher *et al.*, 2005) indique que le stockage d'un sol à 4°C pendant plusieurs mois a modifié de manière significative les concentrations en chlortétracycline. La cause de cette évolution semble liée à une dégradation de la matière organique, aux variations de pH et de potentiel redox de l'échantillon.

Les échantillons sont généralement transportés en glacières réfrigérées et stockés à 4°C voire congelés jusqu'à l'extraction. Certaines de ces molécules s'avérant photosensibles, l'utilisation de flacons ambrés permettant de stocker les échantillons à l'abri de la lumière et de l'air semble donc une précaution à prendre, en l'absence à l'heure actuelle de véritables études sur la stabilité de ces substances dans les matrices complexes solides que sont les sols et les lisiers.

6.3. PROTOCOLES D'EXTRACTION ET DE PURIFICATION DES ECHANTILLONS SOLIDES

6.3.1. Etape d'extraction

Différentes techniques, plus ou moins élaborées ont été utilisées pour l'extraction des substances vétérinaires des matrices solides, identiques à celles originellement développées pour l'extraction des composés organiques classiques. A l'origine, c'est la technique Soxhlet qui était la plus utilisée mais progressivement remplacée par extraction sous fluide pressurisé, plus rapide et moins consommatrice de solvant. Pour des extractions plus grossières, la centrifugation peut être un moyen simple (mais généralement moins efficace) d'extraire les substances de la matrice. Pour des matrices très concentrées, cette technique peut s'avérer suffisante.

Des techniques ont été aussi développées pour l'extraction de quinolones des sédiments et des sols par extraction assistée par microondes (MAE) permettant d'obtenir sur certains composés des rendements d'extraction de l'ordre de 80% (Prat *et al.*, 2006).

Spécificité des tétracyclines.

Afin d'assurer la décomplexation des tétracyclines lors des traitements d'extraction, l'EDTA-Na₂ est souvent ajouté aux échantillons avant extraction, afin de chélater les métaux présents dans les sols.

La nature des sols et sédiments, notamment la présence de silice, la teneur en matière organique et la présence de métaux (favorisant la complexation des vétérinaires et ainsi limitant leur extraction de la matrice) vont modifier les rendements d'extraction. De nombreux protocoles ont été développés dans le cadre d'études de monitoring ou de compréhension du comportement des molécules (Illustration 11). La généralisation d'une procédure à l'ensemble des substances vétérinaires ou à différents types de sols est impossible. Il est toujours nécessaire d'effectuer des tests sur plusieurs types de matrices et avec l'ensemble des molécules d'intérêts.

Illustration 11 : différents protocoles d'extraction développés pour les matrices complexes.

Composés /Familles	Matrice	Extraction	Purification	Référence
Pénicillines/ Macrolides	Lisiers	SPE (Lichrolut EN + C18)		(Hirsch <i>et al.</i> , 1998)
Tylosine	Lisiers	ELL : méthanol	filtration Centrifugation	(Loke <i>et al.</i> , 2000)
Tylosine	Lisiers, sols	ELL : eau /méthanol	SPE (C18)	(De Liguoro <i>et al.</i> , 2003)
Métronidazole	Sols, lisiers, boues	ELL : eau	Centrifugation, filtration 0.45 µm	(Ingerslev et Halling-Sørensen, 2001)
Tétracyclines	lisiers	ELL : méthanol	Filtration 0.45 µm	(Loke <i>et al.</i> , 2003)
Tétracyclines	sols	ELL : Tampon citrate acétate d'éthyle	évaporation	(Hamscher <i>et al.</i> , 2002)
Macrolides	lisiers	ELL : acétate d'éthyle	Centrifugation SPE (Diol)	(Schlüsener <i>et al.</i> , 2006)
Sulfonamides, tétracyclines, tylosine	lisiers	ASE (acide citrique/méthanol)	Filtration SPE (SAX+ HLB)	(Jacobsen et Halling-Sørensen, 2006)
Sulfonamides, tétracyclines, tylosine	sols	ASE (méthanol / eau)		(Sommer et Bibby, 2002)
Quinolones	sédiments	MAE dichlorométhane / tampon phosphate		(Prat <i>et al.</i> , 2006)

EEL : extraction Liquide/ liquide
SPE extraction liquide/ solide
MAE : Extraction assistée par microondes
ASE : extraction par fluide pressurisé

6.3.2. Etape de purification des échantillons

La filtration sur filtre en fibre de verre (en général 0.45 µm de porosité) ou la filtration sur coton de verre permettent d'éliminer les particules résiduelles présentes dans le solvant après extraction. Suite à cette étape « physique », une purification de l'extrait proprement dit est nécessaire dans la majorité des cas.

L'extraction en phase solide est la méthode la plus utilisée pour la purification des extraits après l'étape d'extraction des échantillons solides. Différentes phases ont été employées et testées en fonction des propriétés physico-chimiques des molécules cibles. L'objectif de ces étapes de purification des extraits sont la diminution de la teneur en matière organique (acides humiques, fulviques...), de la chlorophylle, des lipides, de composés organiques interférents.....

En fonction des substances ciblées et de la nature des échantillons, différents types de cartouches sont disponibles. Pour les molécules à caractère amphotérique, des adsorbants plus complexes, utilisant aussi bien les propriétés hydrophobiques que la polarité des molécules ont été développées (phase HLB – hydrophobic hydrophilic balance ; phase MCX HLB – cation exchange...) aux greffages complexes mais efficaces pour la plupart des composés d'intérêt (Kolpin *et al.*, 2002).

Certaines études préconisent même l'utilisation successive de plusieurs cartouches afin de purifier de la meilleure manière possible les échantillons. Généralement une cartouche pour retenir et éliminer la matière organique (cartouche SAX, PSA...) en série avec une cartouche de rétention des substances d'intérêt (cartouche C18, HLB...).

Pour l'analyse de quelques molécules d'une même famille chimique à de très basses concentrations, l'utilisation des MIPs (polymère à empreinte moléculaire) est une technique en cours de développement présentant un fort intérêt. La structure de la phase polymérique permet de retenir de manière spécifique les composés selon leur structure chimique, augmentant ainsi très fortement la spécificité de la rétention et donc la purification de l'extrait avant analyse. Ces outils actuellement développés plus pour l'agroalimentaire que pour l'environnement sont en constant développement.

6.4. PROBLEMATIQUES ANALYTIQUES

6.4.1. Choix analytiques

Les substances vétérinaires sont généralement analysées en chromatographie liquide (HPLC) en tant que substances plutôt polaires avec quelques molécules nécessitant l'emploi de la chromatographie en phase gazeuse.

L'HPLC permet la séparation des composés avant leur analyse. Les évolutions actuelles, en modifiant les paramètres chromatographiques (changement des phases, changement de la granulométrie des phases, évolution des appareils vers de la chromatographie très haute pression...) permettent d'augmenter les performances en termes de séparation, de sensibilité et de sélectivité. Le paramètre le plus déterminant reste le mode de détection choisi pour ces analyses.

Le mode de détection va dépendre de la matrice plus ou moins complexe (présence de matière organique interférent dans l'analyse...) et des limites de détection souhaitées.

Les techniques jusqu'ici les plus employées pour l'analyse des vétérinaires étaient la détection UV ou à barrette de diode (DAD). La détection UV encore très répandue, permet d'atteindre des limites assez faibles mais présente la limite d'être relativement peu sélective. Dans un échantillon complexe, l'identification d'un composé peut s'avérer très difficile. La barrette de diode, qui permet de suivre plusieurs longueurs d'onde simultanément, permet par rapport à l'UV classique d'analyser plusieurs familles de composés simultanément (répondant à des longueurs d'onde différentes) sans toutefois améliorer l'identification des composés.

Les méthodes développées par ces techniques concernent souvent un faible nombre de composés au cours d'une même analyse, rendant très fastidieux des études sur un grand nombre de produits.

Les dix dernières années ont vu le développement des techniques de détection par spectrométrie de masse au travers de différents appareils et différentes technologies, plus ou moins évoluées et coûteuses, mais donnant accès à un nombre grandissant d'information.

La spectrométrie de masse présente l'avantage de permettre l'identification d'un composé en fonction de son spectre de masse, de sa masse molaire...ce qui facilite l'analyse de composés dans un contexte complexe (effluents, lisiers..) ou un grand nombre de molécules peuvent être présentes.

La sélectivité des techniques spectrométriques récentes (Triple quadrupôle...) a permis d'abaisser les limites de détection jusqu'au ng/L au cours d'analyses de routine.

L'utilisation d'analyseur de masse exacte (TOF...) permet actuellement d'identifier une molécule inconnue dans un échantillon à partir d'une bibliothèque de spectre de masse, ce qui présente de nombreuses applications : identification de composés

inconnus, compréhension des processus de dégradation par identification des produits de dégradation....

Ces nouvelles techniques d'analyses encore en développement, permettent un gain d'informations important mais reste très fastidieuses à mettre en œuvre avec un cout analytique très élevé.

6.4.2. Spécificités matricielles

Le fait de travailler sur des échantillons complexes (boues, sols, lisiers...) soulève la problématique de l'interférence matricielle. En effet, la matière organique et les différents composants de l'échantillon (chlorophylle, autres polluants, complexes métalliques...) vont affecter le déroulement de l'analyse en entraînant une surexpression du signal (surestimation de la teneur réelle) ou une extinction du signal (sous-estimation de la teneur réelle).

Ces effets sont matrice dépendant et donc totalement non-reproductibles d'un type d'échantillon à l'autre, même entre deux types de matrice similaires (deux sols d'origine différentes, deux lisiers...). Ils sont de plus composé-dépendant, une étude spécifique sur un composé ne peut donc en aucun cas être extrapolée à d'autres familles chimiques.

Pour néanmoins pouvoir correctement quantifier un échantillon, deux approches coexistent : la technique des ajouts dosés et l'utilisation de standards internes. Il est aussi possible de diluer l'échantillon, ce qui va diminuer voire supprimer les effets matriciels mais aussi augmenter les seuils de quantification des molécules.

La première technique dite des ajouts dosés, permet de prendre en compte l'effet matriciel en préparant la gamme de calibration dans la matrice d'intérêt. Cette technique est efficace mais très lourde à mettre en œuvre quant il s'agit de travailler sur différents échantillons d'origines diverses : à chaque origine d'échantillon doit être associée une préparation différente.

La deuxième pratique, de plus en plus répandue, consiste à ajouter à l'échantillon une quantité connue de standards internes qui vont permettre de corriger les déviations dues aux effets matriciels, échantillon par échantillon. Ces standards internes doivent posséder des propriétés chimiques proches des molécules à étudier et ne pas être initialement présents dans l'échantillon. De manière générale ce sont des molécules marquées (en C13 ou perdeutérées) qui sont utilisées. Elles représentent néanmoins un très important cout financier. De plus, le nombre de molécules disponibles sur le marché en ce qui concerne les substances émergentes et spécifiquement les substances vétérinaires reste très faible.

6.5. CONCLUSIONS

L'étude des substances vétérinaires dans les matrices environnementales (sols, lisiers,...) présente différentes sources de complexité en ce qui concerne l'étape d'analyse des échantillons.

Dans un premier temps on retrouve la problématique existante pour l'étude des substances émergentes au sens large, quelle que soit la matrice, à savoir la multiplicité des molécules à suivre, la grande variabilité dans leur propriétés physicochimiques et donc la multiplicité des procédures d'analyses à mettre en œuvre. Les coûts de ces développements sont importants, ce qui limite actuellement le nombre de molécules étudiées et les campagnes d'échantillonnage. L'indisponibilité de certains étalons (classiques ou radiomarqués) complique d'autant les développements quantitatifs et diminue l'efficacité des contrôles métrologiques assurant la validation des mesures sur échantillons naturels.

Des méthodes performantes ont cependant été développées dans de nombreux laboratoires, ciblées sur certaines familles de substances ou certaines matrices environnementales. La difficulté d'extrapolation reste toujours importante en fonction des besoins propres des études et ces techniques développées à l'échelle de laboratoire de recherche sont parfois difficiles à envisager dans des laboratoires de prestations (nombreuses étapes de traitement de l'échantillon...).

7. Conclusions générales et perspectives

Ce rapport bibliographique fait l'état de l'art sur cette problématique nouvelle et complexe que sont la présence et le devenir des substances vétérinaires dans l'environnement.

La problématique des substances vétérinaires repose en partie sur le très grand nombre de molécules employées, avec leurs spécificités quant à leurs domaines d'applications (espèces visées, type d'utilisation...), leur devenir (dégradabilité, mobilité...) et leur présence dans l'environnement (dans quel compartiment, à quelles teneurs, ...).

La nécessité de prioriser ces molécules reste donc le point de démarrage de toute étude complémentaire et approfondie. Mais selon quels critères ? Les usages (consommation, formes d'utilisation) et la pharmacocinétique (formation des métabolites, formes excrétées, clairance...) sont des paramètres permettant de déterminer une liste primaire de molécules d'intérêt, à laquelle peuvent être ajoutées les molécules pouvant présenter une toxicité à faible concentration (c'est-à-dire malgré le faible tonnage utilisé). L'obtention de ces informations est à l'heure actuelle très fastidieuse, voire impossible à mettre en œuvre de manière efficace. Certaines de ces données sont confidentielles et donc peu ou pas disponibles. L'AFSSA a travaillé sur l'établissement d'une liste de molécule pertinente pour l'étude d'un potentiel impact sanitaire et donc trop sélective pour une étude d'impact environnemental (choix d'une molécule par famille thérapeutique, absence des métabolites et produits de dégradation...). Néanmoins des travaux conjoints avec l'AFSSA et l'ANMV (Agence Française du Médicament Vétérinaire), en prenant en compte les spécificités d'une approche environnementale seraient souhaitables.

De plus, afin de sélectionner les molécules pertinentes pour l'intégration –si nécessaire- de ces molécules dans les programmes de surveillance, l'ensemble de ces données devront être croisées, selon les objectifs souhaités. En effet, deux approches différentes peuvent être considérées. Soit on choisit de privilégier des substances communes à l'ensemble des élevages afin d'avoir une liste valable sur l'ensemble du territoire, quitte à omettre des problématiques locales (piscicultures...), soit on privilégie, en fonction de la pression d'élevage par aire d'étude, certaines substances à rechercher de manière plus spécifique.

Ces premiers travaux permettraient d'établir la liste des substances potentiellement introduites dans l'environnement par les effluents agricoles.

En ce qui concerne le devenir de ces molécules après leur introduction dans les milieux naturels, la difficulté de mise en œuvre des études in situ ainsi que les limites des études en laboratoire sont mises en évidence dans les quelques travaux

scientifiques effectués dans ce domaine. De plus, les éléments pouvant expliquer ce devenir sont parfois contradictoires d'une étude à l'autre en fonction des nombreux paramètres à prendre en compte. Par exemple, l'enrichissement d'un sol en lisier va, d'une part modifier la teneur en matière organique, apporter des microorganismes et aussi modifier le pH du sol. Ces différents facteurs impactent de manières différentes le comportement des molécules avec de plus un facteur « molécules dépendant » qui complexifie d'autant la généralisation des résultats des études.

Pour répondre à ces questions concernant le devenir et la mobilité dans les différents compartiments d'intérêts, des approches utilisées avec succès pour étudier le devenir des produits phytosanitaires peuvent être proposées pour les études concernant les substances vétérinaires.

Les approches de type 'batch' permettent de caractériser l'adsorption et la désorption des molécules. Les approches par bioréacteurs permettent d'étudier les cinétiques de dégradation, la comparaison entre des sols stériles et non stériles permettant de différencier la part de la dégradation due aux processus physico-chimiques et celle due aux micro-organismes. Ces expérimentations peuvent être menées dans un premier temps à l'aide de molécules radiomarquées (évaluation des taux de dégradation, de l'adsorption), puis complétées par des expérimentations plus ciblées avec des molécules classiques (identification des produits de dégradation les plus significatifs) plus facilement manipulables dans les laboratoires de recherche. Les principaux produits de dégradation auront pu ainsi être identifiés afin de compléter la liste initiale de substances d'intérêts. Les développements analytiques complémentaires, permettant de prendre en compte ces nouvelles molécules seront alors nécessaires afin de les inclure dans les campagnes de surveillance.

Ces expériences en laboratoire devront nécessairement être transposées en milieu naturel afin d'évaluer en conditions réelles le devenir de ces molécules à partir de leur épandage via les lisiers. Des expériences similaires ont été déployées avec succès sur l'étude des substances phytosanitaires. La problématique de leur mobilité dans les sols et de leur transfert vers différents compartiments doit être envisagée par des essais sur des sites pilotes. Pour cela, différentes conditions doivent être prises en compte et évaluées pour juger de la pertinence des différents paramètres. L'utilisation de sites pilotes représentant les types d'élevage et les pratiques agricoles à ce stade semble le moyen le plus efficace d'obtenir des résultats pertinents, malgré la complexité et le coût que cela peut représenter.

Les caractéristiques pédologiques, climatologiques des sites expérimentaux sont des données essentielles à prendre en compte, de même que les caractéristiques hydrogéologiques (structure du bassin hydrologique, vulnérabilité de la nappe, temps de résidence des eaux...). Les campagnes de prélèvements de forte densité (fréquence des campagnes et nombre d'échantillons par campagne) devront être envisagées, afin de déterminer les périodes de vulnérabilité des milieux d'intérêt, en lien avec les périodes d'épandage.

Ces études approfondies sur un nombre restreint de site devraient permettre de déterminer quels sont les paramètres essentiels à prendre en compte pour estimer par la suite la vulnérabilité des masses d'eau à ce type de pollutions agricoles.

L'ensemble de ces perspectives de recherche repose en partie sur des échanges d'informations (données de consommation, données de pharmacocinétiques) entre les différents protagonistes du monde de la recherche mais aussi du monde industriel. Les aspects analytiques, qui demandent de forts investissements financiers et humains sont aussi des éléments clés d'une avancée significative sur cette thématique. Des échanges entre les intervenants dans le domaine santé (AFSSA, AMMV, DGS), ceux du domaine de l'environnement (ONEMA, Ministère de l'environnement, Agences de l'eau) et les établissements de recherche permettront de mutualiser certains aspects de la recherche.

Cependant, il reste évident que les problématiques soulevées par la possible présence de résidus de substances vétérinaires restent différentes selon que l'on s'intéresse aux aspects sanitaires ou environnementaux. Notamment, la question de l'impact des substances vétérinaires sur le milieu naturel en termes d'effets sur les organismes vivants, d'effets sur les communautés microbiennes (impactant potentiellement les cycles de l'azote, du carbone...) peut se poser dès des niveaux d'exposition assez faibles, loin des doses journalières admissibles utilisées pour déterminer des potentiels effets sanitaires. Il s'avère donc nécessaire de garder à l'esprit les deux volets de la problématique (environnementale et sanitaire) afin de pouvoir répondre aux interrogations complémentaires soulevées par ces deux aspects.

8. Bibliographie

AFSSA-ANMV (2009) - Index des médicaments vétérinaires autorisés en France. , 2009, p. 77.

Anadon A., Martinez M. A., Martinez M. et al. (2008) - Plasma and Tissue Depletion of Florfenicol and Florfenicol-amine in Chickens. *J. Agric. Food Chem.*, 56, p. 11049-11056.

Anderson C. R., Rupp H. S., Wu W. (2005) - Complexities in tetracycline analysis--chemistry, matrix extraction, cleanup, and liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1075, p. 23-32.

Beausse J. (2004) - Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 23, p. 753-761.

Boxall A. B. A., Blackwell P., Cavallo R. et al. (2002) - The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicol. Lett.*, 131, p. 19-28.

Boxall A. B. A., Johnson P., Smith E. J. et al. (2006) - Uptake of Veterinary Medicines from Soils into Plants. *J. Agric. Food Chem.*, 54, p. 2288-2297.

Campagnolo E.R. K. R., Johnson, A. K., C.S. R. et al. (2002) - Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. *Sci. Total Environ.*, 299, p. 89-95(7).

Chevance A., Moulin G., AFSSA-ANMV (2009) - Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2007.

Coyne R., Smith P., Moriarty C. (2001) - The Fate of Oxytetracycline in the Marine Environment of a Salmon Cage Farm. *Marine Environment and Health Series*, No. 3,

De Liguoro M., Cibir V., Capolongo F. et al. (2003) - Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere*, 52, p. 203-212.

Haller M. Y., Müller S. R., Mc Ardell C. S. et al. (2002) - Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 952, p. 111-120.

Halling-Sørensen B., Sengel, v G., Tj, rnelund J. (2002) - Toxicity of Tetracyclines and Tetracycline Degradation Products to Environmentally Relevant Bacteria, Including Selected Tetracycline-Resistant Bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 42, p. 263-271.

Hamscher G., Pawelzick H. T., Höper H. et al. (2005) - Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24, p. 861-868.

Hamscher G., Sczesny S., Hoper H. et al. (2002) - Determination of Persistent Tetracycline Residues in Soil Fertilized with Liquid Manure by High-Performance Liquid Chromatography with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.*, 74, p. 1509-1518.

Hirsch R., Ternes T. A., Haberer K. et al. (1999) - Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment*, 225, p. 109-118.

Hirsch R., Ternes T. A., Haberer K. et al. (1998) - Determination of antibiotics in different water compartment via LC-MS-MS. *Journal of Chromatography A*, 815, p. 213-223.

Houdré L. (2003) - Le traitement des ectoparasitoses des rongeurs et lagomorphes par les avermectines. Thèse, Ecole nationale vétérinaire de Nantes.

Ingerslev F., Halling-Sørensen B. (2001) - Biodegradability of Metronidazole, Olaquinox, and Tylosin and Formation of Tylosin Degradation Products in Aerobic Soil-Manure Slurries. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 48, p. 311-320.

Jacobsen A., Halling-Sørensen B. (2006) - Multi-component analysis of tetracyclines, sulfonamides and tylosin in swine manure by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 384, p. 1164-1174.

JORF n°244 (nov 2009) - arrêté du 5 septembre 2003 fixant la liste des substances vétérinaires prévue au code de la santé publique. , JORF n°244 du 1 octobre 2003,

Klaver A. L., Matthews R. A. (1994) - Effects of oxytetracycline on nitrification in a model aquatic system. *Aquaculture*, 123, p. 237-247.

Kolpin D. W., Furlong E. T., Meyer M. T. et al. (2002) - Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. *Environmental Science and Technology*, 36, p. 1202-1211.

Kövecses J., Marcogliese D. J. (2005) - Risques et impacts environnementaux potentiels des avermectines pour les écosystèmes d'eau douce du Québec. (rapport scientifique et technique ST-233).

Krapac I. G., Koike S., Meyer M.T. et al. (2004) - Long-term monitoring of the occurrence of antibiotic residues and antibiotic resistance genes in groundwater near swine confinement facilities. *In Proc. of the 4th Int. Conf. on Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Chemicals in Water, Minneapolis, MN. October 2004. National Groundwater Assoc. , Westerville, OH.*p. 158-174.

Kuchta S. L., Cessna A. J. (2009) - Fate of lincomycin in snowmelt runoff from manure-amended pasture. *Chemosphere*, 76, p. 439-446.

Kuchta S. L., Cessna A. J., Elliott J. A. et al. (2009) - Transport of Lincomycin to Surface and Ground Water from Manure-amended Cropland. *J. Environ. Qual.*, 38, p. 1719-1727.

Kumar K., Gupta S. C., Baidoo S. K. et al. (2005) - Antibiotic Uptake by Plants from Soil Fertilized with Animal Manure. *J. Environ. Qual.*, 34, p. 2082-2085.

Kümmerer K. (2009) - Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I. *Chemosphere*, 75, p. 417-434.

Lamshöft M., Sukul P., Zühlke S. et al. (2007) - Metabolism of ¹⁴C-labelled and non-labelled sulfadiazine after administration to pigs. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 388, p. 1733-1745.

Loke M., Ingerslev F., Halling-Sørensen B. et al. (2000) - Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. *Chemosphere*, 40, p. 759-765.

Loke M., Jespersen S., Vreeken R. et al. (2003) - Determination of oxytetracycline and its degradation products by HPLC- tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 783, p. 11-23.

Martínez-Carballo E., González-Barreiro C., Scharf S. et al. (2007) - Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environmental Pollution*, 148, p. 570-579.

Prat M. D., Ramil D., Compañó R. et al. (2006) - Determination of flumequine and oxolinic acid in sediments and soils by microwave-assisted extraction and liquid chromatography-fluorescence. *Anal. Chim. Acta*, 567, p. 229-235.

Schlüsener M., von Arb M., Bester K. (2006) - Elimination of Macrolides, Tiamulin, and Salinomycin During Manure Storage. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 51, p. 21-28.

SIMV 2009 Marché 2007 France - Chiffres clés. , 2009, p. 3.

Sommer C., Bibby B. M. (2002) - The influence of veterinary medicines on the decomposition of dung organic matter in soil. *Eur. J. Soil Biol.*, 38, p. 155-159.

Thiele-Bruhn S. (2003) - Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 166, p. 145-167.

Tolls J. (2001) - Sorption of Veterinary Pharmaceuticals in Soils: A Review. *Environ. Sci. Technol.*, 35, p. 3397-3406.

Virlouvet G. (2006) - **Résidus de médicaments dans les eaux : contribution des activités humaines et vétérinaires.** *Environnement, Risques & Santé.*, 5, p. 239.

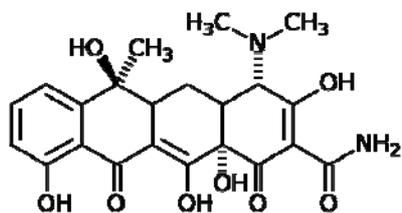
Wang Q., Bradford S. A., Zheng W. et al. (2006) - Sulfadimethoxine Degradation Kinetics in Manure as Affected by Initial Concentration, Moisture, and Temperature. *J. Environ. Qual.*, 35, p. 2162-2169.

Wang Q., Yates S. R. (2008) - Laboratory Study of Oxytetracycline Degradation Kinetics in Animal Manure and Soil. *J. Agric. Food Chem.*, 56, p. 1683-1688.

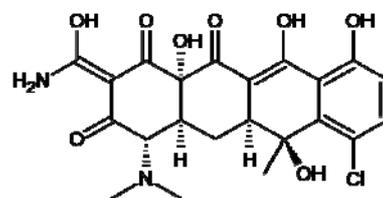
Annexe 1

Structures moléculaires des substances vétérinaires

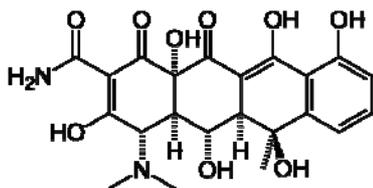
Structures moléculaires des 4 tétracyclines utilisées en médecine vétérinaire



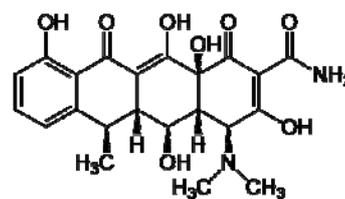
Tétracycline



Chlortétracycline

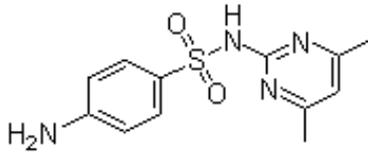


Oxytétracycline

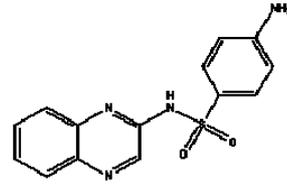


Doxycycline

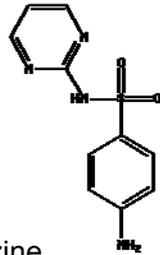
Structures moléculaires des sulfonamides utilisées en médecine vétérinaire et du triméthoprime



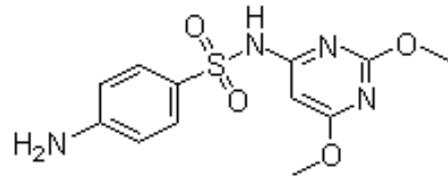
sulfaméthazine ou sulfadimidine ou sulfamérazine



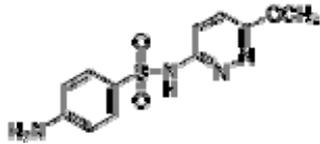
Sulfaquinoxaline



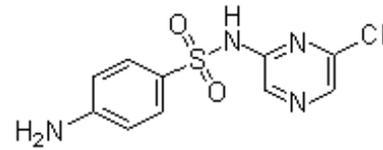
Sulfadiazine



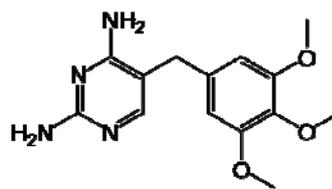
Sulfadiméthoxine



Sulfaméthoxypyridazine

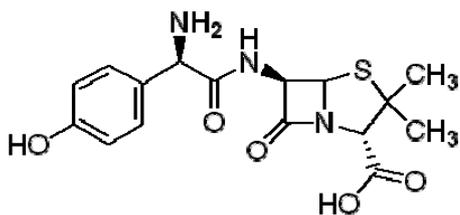


Sulfachloropyrazine ou sulfaclozine

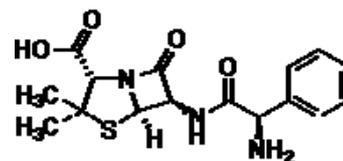


triméthoprime

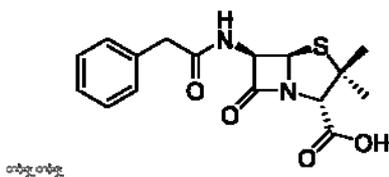
Structures moléculaires des dérivés de la pénicilline utilisés en médecine vétérinaire



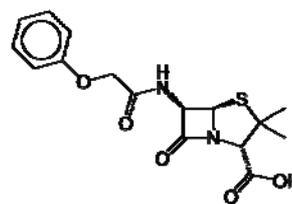
Amoxicilline



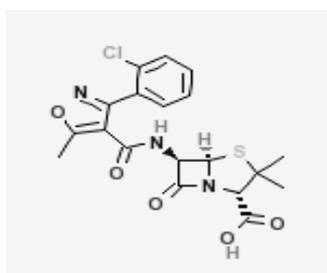
Ampicilline ou pénicilline A



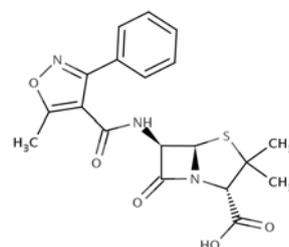
Benzylpénicilline ou pénicilline G



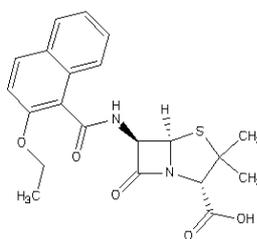
Phénoxy méthylpénicilline ou pénicilline V



cloxacilline

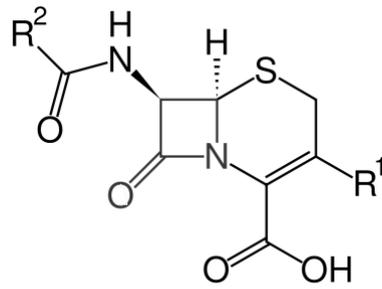


Oxacilline

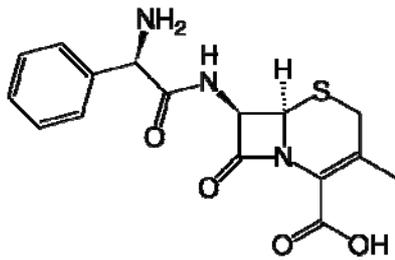


Nafcilline

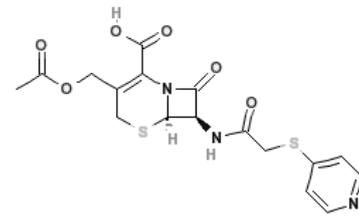
structure de base des céphalosporines



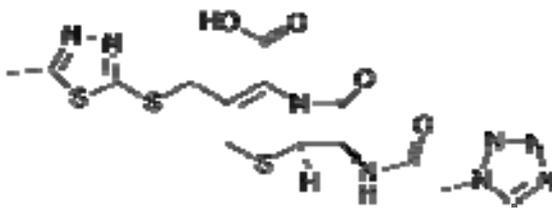
structures moléculaires des céphalosporines utilisées en médecine vétérinaire



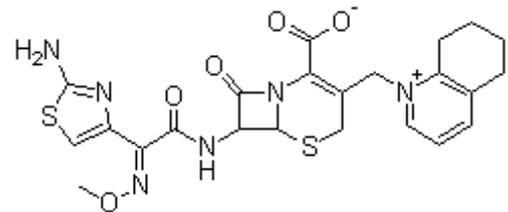
céfalexine



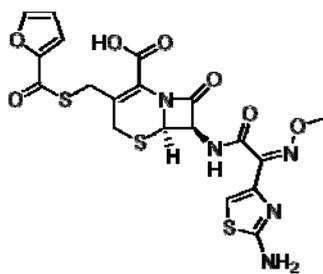
céfapirine



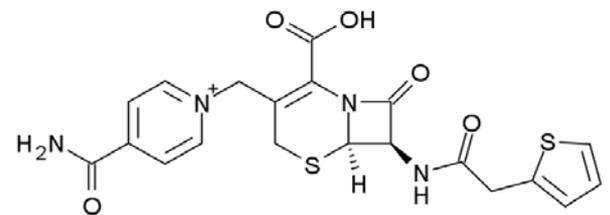
céfazoline



cefquinome ou cefquinone

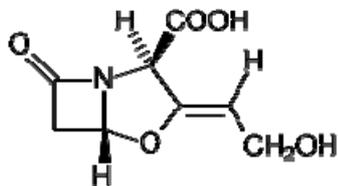


ceftiofur

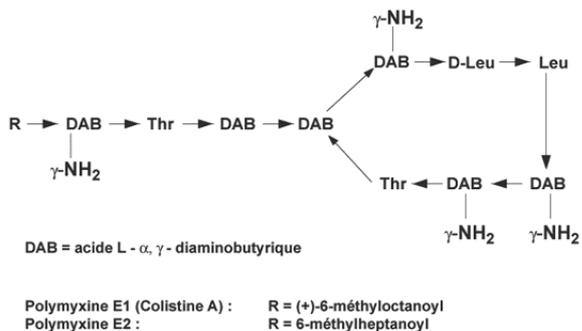


cefalonium

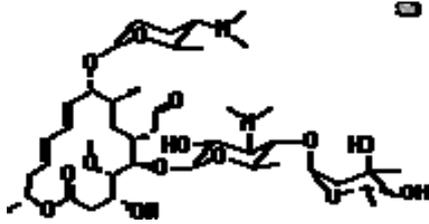
Structure moléculaire de l'acide clavulanique



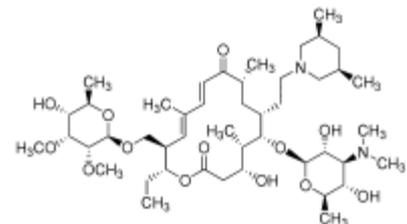
structure moléculaire de la colistine (polymyxines E1 et E2)



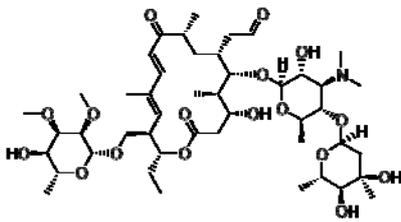
Structures moléculaires des macrolides utilisés en médecine vétérinaire



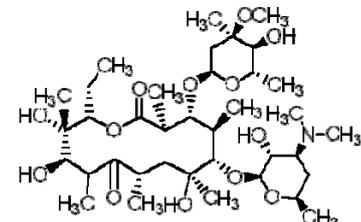
spiramycine



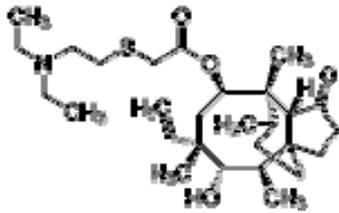
tilmicosine



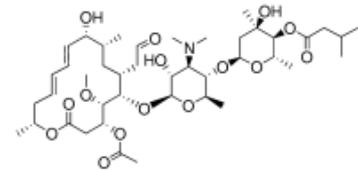
tylosine



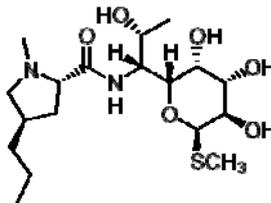
Erythromycine



Tiamuline

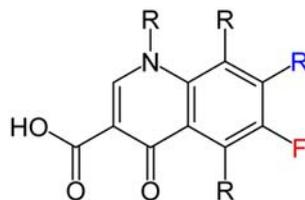


josamycine

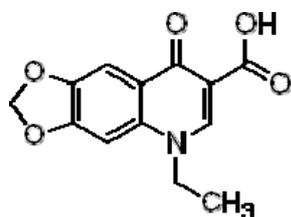


Lincomycine

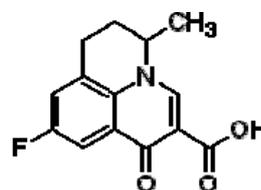
structure de base des quinolones



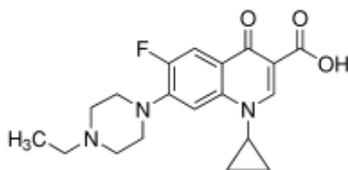
Structures moléculaires des quinolones utilisées en médecine vétérinaire



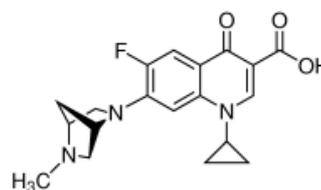
Acide oxolinique



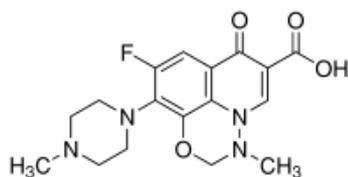
fluméquine



enrofloxacin

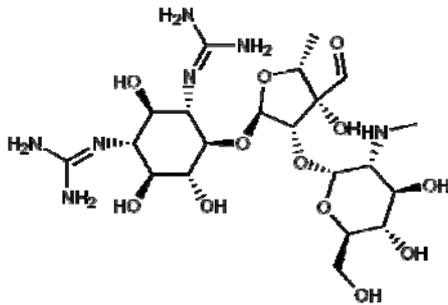


danofloxacin

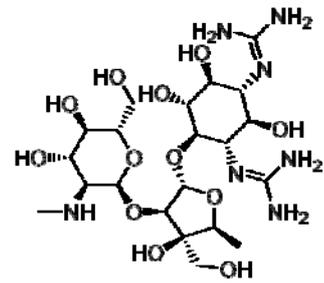


marbofloxacin

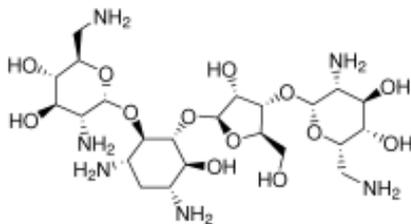
structures moléculaires des aminoglycosides utilisées en médecine vétérinaire



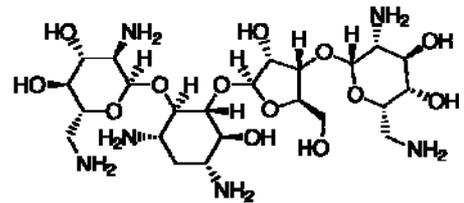
streptomycine



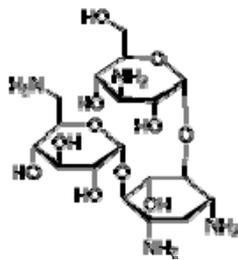
dihydrostreptomycine



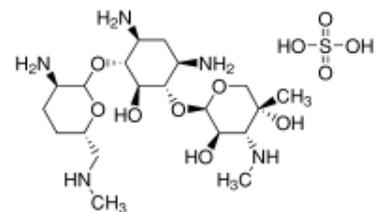
néomycine



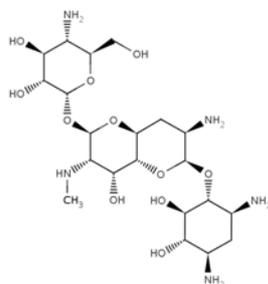
framycétine



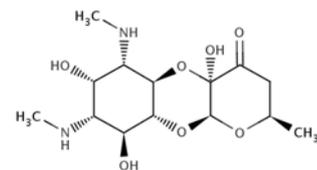
kanamycine



gentamicine

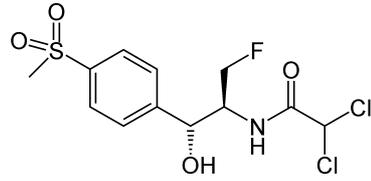


apramycine

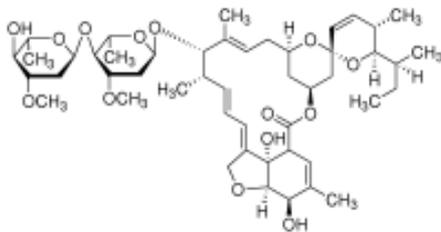


spectinomycine

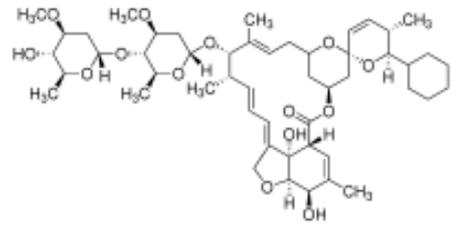
structure moléculaire du florfénicol



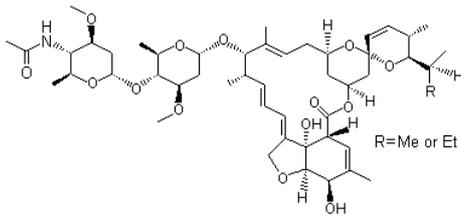
Structures moléculaires des avermectines et milbémycines utilisées en médecine vétérinaire



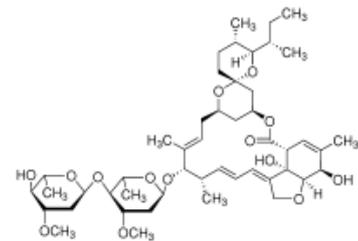
Abamectine



doramectine



Eprinomectine

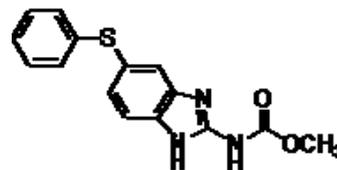


Ivermectine

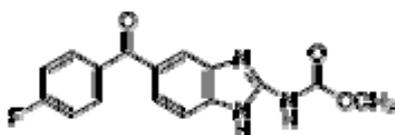
structures moléculaires des benzimidazoles utilisés en médecine vétérinaire



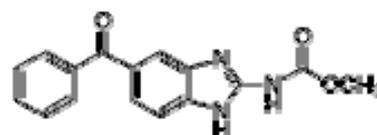
Albendazole



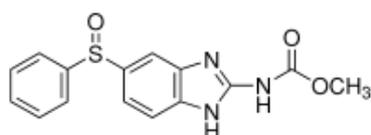
Fenbendazole



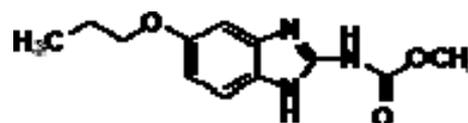
Flubendazole



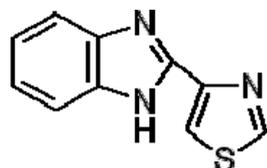
Mebendazole



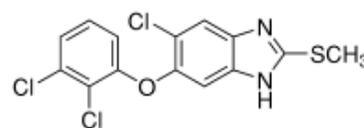
Oxfendazole



Oxibendazole

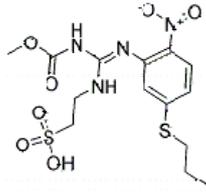


Thiabendazole

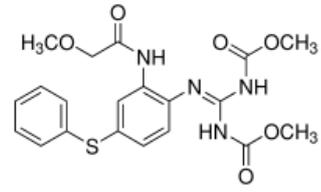


Triclabendazole

structures moléculaires des probenzimidazoles utilisés en médecine vétérinaire

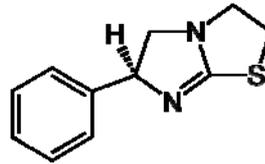


Netobimin

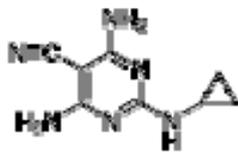


febantel

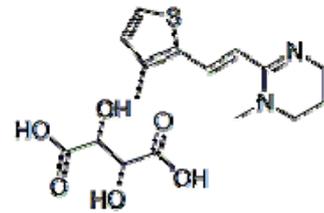
structure moléculaire du lévamisole



structures moléculaires des pyrimidines utilisées en médecine vétérinaire



Dicyclanil



Morantel



Centre scientifique et technique
Service Métérologie, Monitoring, Analyses
3, avenue Claude-Guillemin

BP 36009 – 45060 Orléans Cedex 2 – France – Tél. : 02 38 64 34 34