



HAL
open science

Antibiotiques dans l'environnement: sources, concentrations, persistance, effets et risques potentiels

Emilie Algros

► **To cite this version:**

Emilie Algros. Antibiotiques dans l'environnement: sources, concentrations, persistance, effets et risques potentiels. Sciences pharmaceutiques. 2005. hal-01734075

HAL Id: hal-01734075

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734075>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2005

FACULTE DE PHARMACIE

**ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT :
SOURCES, CONCENTRATIONS, PERSISTANCE, EFFETS
ET RISQUES POTENTIELS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 24 février 2005

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Emilie ALGROS
née le 09 juillet 1979

Dr 31569



Membres du Jury

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : M. Jean-Claude BLOCK, Professeur
Mme Marie-José JOURDAIN, Docteur en écologie
Mme Anne BRACHET, Pharmacien hospitalier

BU PHARMA-ODONTOL



104 069533 6

2005

FACULTE DE PHARMACIE

**ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT :
SOURCES, CONCENTRATIONS, PERSISTANCE, EFFETS
ET RISQUES POTENTIELS**

THESE



Présentée et soutenue publiquement

le 24 février 2005

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Emilie ALGROS
née le 09 juillet 1979

DS 31569

Membres du Jury

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : M. Jean-Claude BLOCK, Professeur
Mme Marie-José JOURDAIN, Docteur en écologie
Mme Anne BRACHET, Pharmacien hospitalier

Membres du personnel enseignant 2004/2005

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mme POCHON Marie-France

Mlle IMBS Marie-Andrée

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Virologie, immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JOUZEAU Jean-Yves	Bioanalyse du médicament
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
Mme	LAURAIN-MATTAR Dominique	Pharmacognosie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MERLIN Jean-Louis	Biologie cellulaire oncologique
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIEST Gérard	Biochimie
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
M.	LAMPRECHT Alf	Pharmacie galénique
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



REMERCIEMENTS

A notre Président du Jury

Madame le Doyen Chantal Finance

Professeur d'Immunologie, Virologie

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Claude Block

Professeur de Santé Publique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nancy

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir bien voulu guider ce travail avec autant de patience et de professionnalisme.

Merci de m'avoir poussée à aller plus loin.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A notre Juge

Madame Marie-José Jourdain

Responsable du Service Impact sur les Milieux et Directeur Technique des laboratoires d'IRH Environnement

Nous vous adressons nos remerciements pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour votre soutien et votre aide si précieuse.

Soyez assurée de notre sincère et respectueuse considération.

A notre juge

Madame Anne Brachet

Pharmacien Responsable de l'hôpital de Thionville

Nous vous remercions d'avoir accepté avec autant de gentillesse de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre réelle reconnaissance.

A mes Parents,

Vous qui m'avez tant soutenue et tant apportée depuis toujours.
Trouvez ici l'expression de mes plus profonds remerciements et sentiments.

A mon Frère Thomas, à ma Sœur Claire-Marie

Que j'aime tant.

Soyez assurés de tout mon amour et de tout mon soutien.

A toute ma Famille,

Vous qui êtes là et vous qui êtes trop tôt disparus.

A Florian,

Mon Chéri, mon Amour.

A toi qui me soutiens au jour le jour, qui sait me rassurer et me protéger.

Avec toi, je vois la vie en rose.

A sa Famille,

Que j'apprécie énormément.

A tous mes Amis,

Pour toutes nos années de joie et de rires et, pour toutes les prochaines à venir, ...

Merci à vous tous de me rendre la vie si belle.

A mes collègues d'IRH Environnement et plus particulièrement aux personnes du Service Impact sur les Milieux.

Aux professionnels auprès desquels j'ai recherché des informations : pharmaciens, vétérinaires, répartiteurs pharmaceutiques,

SOMMAIRE



LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
1. INTRODUCTION.....	8
2. QUANTITES D'ANTIBIOTIQUES CONSOMMEES ET ESTIMATION DES QUANTITES POTENTIELLEMENT REJETEES DANS L'ENVIRONNEMENT.....	8
2.1 Rappel : définition et mécanismes d'action des antibiotiques	8
2.2 Données de consommation.....	10
2.2.1 Consommation en médecine humaine.....	10
2.2.2 Consommation en médecine vétérinaire	12
2.2.3 Consommation pour la protection des plantes.	15
2.2.4 Conclusion intermédiaire	15
2.3 Estimations des quantités d'antibiotiques potentiellement rejetées dans l'environnement	16
2.3.1 Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques utilisés en médecine humaine.....	17
2.3.2 Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire	19
3. CONCENTRATIONS ET PERSISTANCE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT	21
3.1 Concentrations d'antibiotiques relevées dans l'environnement.....	21
3.1.1 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des eaux usées et des eaux après épuration	21
3.1.2 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des boues de stations d'épuration urbaines et les sols amendés par celles-ci	25
3.1.3 Concentrations d'antibiotiques relevées au niveau de sites agricoles.....	27
3.1.4 Concentrations d'antibiotiques relevées au niveau de sites d'aquaculture	31
3.1.5 Concentrations d'antibiotiques relevées dans les eaux de surface.....	33
3.1.6 Concentrations d'antibiotiques relevées dans les eaux souterraines.....	35
3.1.7 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des eaux brutes utilisées pour la fabrication d'eau potable.....	37
3.1.8 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des eaux potables.....	37
3.1.9 Conclusion intermédiaire	38
3.2 Persistance des antibiotiques dans l'environnement	40
3.2.1 Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques et conséquences en terme de comportement environnemental	40
3.2.2 Mécanismes de dégradation des antibiotiques dans l'environnement	44
3.2.3 Persistance des antibiotiques dans l'environnement	47
4. EVALUATION DES EFFETS ET DES RISQUES DES ANTIBIOTIQUES POUR L'ENVIRONNEMENT AQUATIQUE	52
4.1. Evaluation des effets et de la relation dose/effet des antibiotiques sur les organismes aquatiques.....	52
4.2. Evaluation des risques pour les eaux de surface	54
4.2.1 Détermination des PNEC des antibiotiques en milieu aquatique.....	55

4.2.2	Estimation de PEC (Predictive Environmental Concentration) dans les eaux de surface et comparaison aux MEC et aux PNEC.....	56
4.2.3	Aspects importants concernant l'évaluation des risques.....	61
4.3.	La présence d'antibiotiques dans l'environnement peut-elle engendrer le développement/maintien de résistances bactériennes ?	63
5.	CONCLUSION	65
6.	BIBLIOGRAPHIE	68
	ANNEXES	79
	ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ATC DES MEDICAMENTS (AFSSAPS, 2003).....	80
	ANNEXE 2 : LES 100 PRODUITS LES PLUS PRESCRITS EN 2002 EN FRANCE (CNAMTS, 2003).....	81
	ANNEXE 3 : DONNEES DE METABOLISME DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES HOMMES	83
	ANNEXE 4 : MOLECULES ANTIBIOTIQUES UTILISEES EN FRANCE EN MEDECINES HUMAINE ET VETERINAIRE.....	83 bis
	ANNEXE 5 : PRINCIPE DU TEST OCDE 301D (OECD,1992).....	84
	ANNEXE 6 : DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES DISPONIBLES CONCERNANT LES ANTIBIOTIQUES VIS-A-VIS DES ORGANISMES AQUATIQUES.....	85

LISTE DES ABREVIATIONS

ADEME : Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
ADN : acide désoxyribonucléique
AFECT : Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Am : Aminosides
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique
BeL : Beta-lactames
Ce : Céphalosporines
CE10 : Concentration Efficace 10%
CE25 : Concentration Efficace 25%
CE50 : Concentration efficace 50%
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products
CSTEE : Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment
CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Product
DBO : Demande Biochimique en Oxygène
DCO : Demande Chimique en Oxygène
DDD : Defined Daily Dose : Dose Standard Journalière
DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
DThO : Demande Théorique en Oxygène
EC : European Commission : Commission Européenne
ECETOC : European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products = Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments
ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption
FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDA : Food and Drug Administration
FEDESA : Fédération Européenne de la Santé Animale
GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GREAT-ER : Geo-Referenced Regional Exposure Assessment Tool for European Rivers
H : heure
Hc : constante de Henry
IFEN : Institut Français de l'Environnement
INSEE : Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques
J : jour
K : Kelvin
Kd : coefficient de partage eau/sol
Kg : kilogramme
Koc : coefficient de partage carbone organique/eau
Kow : coefficient de partage octanol/eau
L : litre
LMR : Limite Maximale de Résidus
LOEC : Lowest Observed Effect Concentration
Ma : Macrolides
MEC : Mesured Environmental Concentration = Concentration Environnementale Mesurée

mg : milligramme

MS : matières sèches

µg : microgramme

NOEC : No Observed Effect Concentration = Concentration Sans Effet Observé

OECD : Organisation for Economic Co-operation and Development = OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OFIVAL : Office national interprofessionnel des viandes, de l'élevage et de l'aviculture

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Pa :Pascal

Pe : Pénicillines

PEC : Predicted Environmental Concentration = Concentration Prédite Environnementale

pKa : constante de dissociation

PNEC : Predicted No effet Concentration = Concentration Prédite Sans Effet

Po : Polypeptides

Q/Fq : Quinolones/fluoroquinolones

SNIA : Syndicat National des producteurs d'additifs et d'ingrédients alimentaires

Su : Sulfamides

Tc : Tétracyclines

TGD : Technical Guidance Document

WHO : World Health Organization

LISTE DES FIGURES

Figure 2-1: Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques à usage humain : estimation des proportions potentiellement présentes.....	18
Figure 2-2 : Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques à usage vétérinaire : estimation des proportions potentiellement présentes.....	20
Figure 3-1 : Formules chimiques des tétracyclines (AFECT, 1992).....	24
Figure 3-2 : Balance massique en ciprofloxacine et norfloxacine dans une station d'épuration biologique en Suisse (d'après Golet et al., 2003).....	26
Figure 3-3 : Concentrations relevées dans les eaux de drainage d'un sol argileux amendé par du fumier dopé par des antibiotiques vétérinaires (Boxall et al., 2003).....	30
Figure 3-4 : Niveaux de concentrations en antibiotiques mesurées dans les matrices liquides (en µg/L).....	39
Figure 3-5: Niveaux de concentrations en antibiotiques mesurées dans les matrices solides (en mg/kg de matières sèches).	39
Figure 3-6 : Familles d'antibiotiques les plus sorbées et les plus mobiles.	42
Figure 3-7 : Influence de la température (en Kelvin, K) sur le coefficient de sorption K_d de la sulfachloropyridazine dans un sol sableux et un sol argileux (Boxall et al., 2003).	44
Figure 3-8 : Possibilités de photodégradation des fluoroquinolones (Boreen et al., 2003). ...	46
Figure 3-9 : Hydrolyse du noyau beta-lactame (AFECT, 1992).....	47
Figure 4-1: Formule de calcul des PEC eau de surface pour les antibiotiques à usage humain selon l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA, 2003).	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2-1 : Mécanismes d'actions des principales familles d'antibiotiques (AFECT, 1992 ; EMEA, 1999).	9
Tableau 2-2 : Principes actifs antibiotiques présents dans le classement des 100 molécules pharmaceutiques les plus prescrites et remboursées en 2002 en France (CNAMTS, 2003).....	10
Tableau 2-3 : Répartition des familles d'antibiotiques en fonction des quantités consommées en France selon Cars et al. (2001) et Meyer et al. (2003).	11
Tableau 2-4 : Nombres de molécules antibiotiques autorisées pour l'usage humain et vétérinaire en France.	13
Tableau 2-5 : Répartition des ventes par famille d'antibiotiques en France en 2001	13
Tableau 2-6 : Parts des espèces animales dans la consommation totale d'antibiotiques à usage vétérinaire (Moulin et Roux, 2004).	14
Tableau 2-7 : Quantités et part relatives des antibiotiques pour les usages humains et vétérinaires en France.....	15
Tableau 2-8 : Quantités d'antibiotiques consommées par unité de poids corporel par les hommes et les animaux de consommation.	16
Tableau 2-9 : Quantités d'antibiotiques à usage humain potentiellement présentes dans l'environnement.	17
Tableau 2-10 : Quantités d'antibiotiques vétérinaires potentiellement présentes dans l'environnement.	19
Tableau 3-1 : Concentrations en antibiotiques relevées dans des eaux usées hospitalières....	21
Tableau 3-2 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais détectées dans des échantillons d'eaux usées brutes urbaines et d'eaux après épuration.....	22
Tableau 3-3 : Concentrations en antibiotiques relevées dans les eaux usées brutes et les eaux traitées urbaines.	23
Tableau 3-4 : Bilan massique entre entrées et sorties des stations d'épuration pour certains antibiotiques.	25
Tableau 3-5 : Concentrations en antibiotiques dans les boues résiduaires de stations d'épuration.	26
Tableau 3-6 : Concentrations en ciprofloxacine et en norfloxacine dans les boues de STEP et les sols amendés par celles-ci en Suisse (Golet et al., 2002)	27
Tableau 3-7 : Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans des fumiers/lisiers animaux (porcs et bovins) et dans les sols amendés par ceux-ci.	28
Tableau 3-8 : Concentrations en oxytétracycline et en tylosine dans les fèces, les litières, et le fumier de veaux traités (De Liguoro <i>et al.</i> , 2003).	29
Tableau 3-9 : Concentrations moyennes en antibiotiques à différentes profondeurs de sols amendés par du fumier contaminé en tétracycline et chlortétracycline (Hamscher et al., 2002).....	29
Tableau 3-10 : Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans les eaux d'infiltration et de drainage de sols agricoles amendés par du fumier dopé en antibiotiques vétérinaires.....	30
Tableau 3-11 : Concentrations en antibiotiques relevées dans des échantillons de poussières sédimentables de porcherie en mg/kg de matières sèches (Hamscher <i>et al.</i> , 2003).....	31
Tableau 3-12 : Concentrations en oxytétracycline dans les sédiments situés sous les cages de salmonicultures et dans le périmètre proche (Capone et al., 1996).....	32
Tableau 3-13 : Concentrations d'antibiotiques mesurées dans la faune sauvage vivant à proximité de sites aquacoles (Boxall et al., 2004 a).....	33

Tableau 3-14 : LMR (Limites Maximales de Résidus) de 3 antibiotiques actuellement appliquées dans l'Union Européenne concernant les espèces d'élevage (FAO, 2002). ..	33
Tableau 3-15 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux de surface.	34
Tableau 3-16 : Concentrations en antibiotiques relevées dans les eaux de surface.	35
Tableau 3-17 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux souterraines.	36
Tableau 3-18 : Concentrations en antibiotiques relevées dans des eaux souterraines.	36
Tableau 3-19 : Concentrations maximales (en mg/L) en sulfamides relevées dans les eaux souterraines situées à différentes distances d'une décharge d'une industrie pharmaceutique (Holm et al., 1995).	37
Tableau 3-20 : Concentrations détectées et proportions d'échantillons positifs en antibiotiques dans 4 prises d'eau potable aux Pays-Bas (Sacher et Stoks, 2003).	37
Tableau 3-21 : Résultats de recherche d'antibiotiques dans des eaux potables au Canada, en France et en Italie.	38
Tableau 3-22 : Caractéristiques physico-chimiques et valeurs de K_d et K_{oc} des principales classes d'antibiotiques (Thiele-Bruhn, 2003).	41
Tableau 3-23 : Coefficients K_d et K_{oc} des antibiotiques dans différentes matrices	43
Tableau 3-24 : Résultats du test OCDE 301 D pour certains antibiotiques.	45
Tableau 3-25 : Persistance des antibiotiques dans les fumiers animaux (Thiele-Bruhn, 2003).	48
Tableau 3-26 : Données de persistance d'antibiotiques dans les matrices sols et « sols + fumiers ».....	49
Tableau 3-27 : Données de persistance d'antibiotiques dans des eaux de surface	50
Tableau 3-28 : Données de persistance d'antibiotiques dans les boues de stations d'épuration (Thiele-Bruhn, 2003).	50
Tableau 3-29 : Données de persistance d'antibiotiques dans des sédiments d'aquaculture. ..	51
Tableau 4-1 : Nombre et proportion d'antibiotiques classés dans les différentes catégories de toxicité aiguë aquatique selon les valeurs de CE50 disponibles.	54
Tableau 4-2 : Facteurs de sécurité appliqués aux descripteurs écotoxicologiques permettant de calculer des PNEC pour les micropolluants aquatiques selon la Communauté Européenne (EC, 1994 et 2003).	55
Tableau 4-3 : Détermination des PNEC en milieu aquatique des antibiotiques / classification des antibiotiques du plus toxiques au moins toxiques (de la PNEC la plus faible à la plus élevée).	56
Tableau 4-4 : Estimation de PEC dans les eaux de surface en France selon l'approche de l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMEA, 2003).	58
Tableau 4-5 : Toxicité d'une mixture de substances pharmaceutiques sur deux espèces de plantes aquatiques <i>Lemna gibba</i> et <i>Myriophyllum sibiricum</i> en microcosmes (Brain <i>et al.</i> , 2004 a).	62
Tableau 4-6 : Observations faites lors d'études réalisées au niveau de sites d'aquaculture et reportées par Perrot (2000).	63
Tableau A-1 : les 100 premières spécialistes pharmaceutiques prescrites et remboursées en France en 2002 (CNAMTS, 2003).	81
Tableau A-2 : Taux d'excrétion sous forme de molécules mères des antibiotiques administrés chez les hommes (Kümmerer et Henninger, 2003).	83
Tableau A-3 : Liste des molécules antibiotiques utilisées en France pour les usages humains et vétérinaires.	83bis
Tableau A-4 : Données de toxicités des antibiotiques vis-à-vis des organismes aquatiques. ..	84

1. INTRODUCTION

Depuis quelques années la pollution de l'environnement et notamment des eaux par les molécules pharmaceutiques est une problématique en émergence. En effet, les techniques analytiques permettent aujourd'hui de les quantifier dans les différents compartiments environnementaux. Ces « polluants émergents » soulèvent de nouvelles questions face au problème global de la qualité des eaux. Les effets toxiques potentiels qu'ils engendrent restent à explorer mais il est vraisemblable que ces molécules, développées pour être biologiquement actives, puissent perturber la vie des écosystèmes aquatiques et terrestres.

Ce travail de thèse porte plus particulièrement sur les molécules antibiotiques. L'utilisation médicale des antibiotiques a radicalement transformé le pronostic des infections bactériennes au cours du 20^{ème} siècle, ce qui a conduit à une augmentation progressive mondiale de la consommation pour les usages vétérinaires et humains.

L'objectif de ce travail est d'établir un état des connaissances concernant certains aspects de la problématique des antibiotiques dans l'environnement.

Dans un premier temps des données de consommation des antibiotiques pour les usages humains et vétérinaires en France ont été recherchées puis les quantités d'antibiotiques potentiellement rejetées dans l'environnement ont été estimées.

Dans un second temps, une revue bibliographique des concentrations mesurées et des données de persistance des antibiotiques dans les diverses matrices environnementales a été réalisée.

Enfin une approche d'évaluation des risques pour l'environnement aquatique intégrant des données sur les effets toxiques potentiels ainsi que des concentrations prédites ou mesurées, a été réalisée.

2. QUANTITES D'ANTIBIOTIQUES CONSOMMEES ET ESTIMATION DES QUANTITES POTENTIELLEMENT REJETEES DANS L'ENVIRONNEMENT

Après un bref rappel concernant les antibiotiques et leurs mécanismes d'action, les données de consommation disponibles en France sont présentées puis les quantités potentiellement rejetées dans l'environnement sont estimées.

2.1 Rappel : définition et mécanismes d'action des antibiotiques

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est-à-dire produite par les microorganismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique, qui est capable d'inhiber la croissance bactérienne (bactériostatique) ou de tuer les bactéries (bactéricide). A titre d'exemples :

- la pénicilline G est produite par le champignon "*Penicillium notatum*"
- le chloramphénicol est d'origine microbienne (*Streptomyces venezuelae*) mais est aujourd'hui synthétisé chimiquement
- les β -lactames ont subi des modifications chimiques *in vitro* (substitutions du noyau de base) sur une molécule d'origine microbienne.

Les antibiotiques sont utilisés pour le traitement des infections bactériennes humaines et animales ainsi qu'en prophylaxie, mais ils sont également indiqués en médecine vétérinaire en tant que promoteurs de croissance notamment dans les élevages de bétail, de volailles, de

poissons, ... Et enfin, les antibiotiques peuvent également être utilisés pour la protection des cultures.

Les antibiotiques utilisés en pathologie humaine et vétérinaire appartiennent à différentes familles de molécules qui sont identiques pour les hommes et les animaux. Seules les molécules et/ou les dosages employés diffèrent. Ces familles d'antibiotiques agissent à des niveaux précis des structures bactériennes (Tableau 2-1).

Tableau 2-1 : Mécanismes d'actions des principales familles d'antibiotiques (AFECT, 1992 ; EMEA, 1999).

Niveaux d'actions	Familles d'antibiotiques	Mécanismes d'action	Type d'activité
Paroi bactérienne	Bêta lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactams)	Inhibition de la dernière étape de synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne	Bactéricides ^a
Paroi bactérienne/ membrane cellulaire	Polypeptides (7 groupes)	Divers mécanismes d'action : ex : inhibition de la synthèse du peptidoglycane (groupe III et IV) ; action au niveau de la membrane bactérienne d'où éclatement de la bactérie (groupe V)	Bactéricides ^a
ARN des ribosomes	Aminosides ou aminoglycosides	Perturbation de la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30s du ribosome	Bactéricides ^a
	Tétracyclines	Inhibition de la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30s du ribosome	Bactériostatiques ^b
	Macrolides, Lincosanides, Synergistines	Inhibition de la synthèse protéique au niveau de la fraction 50s du ribosome	Bactériostatiques ^b
	Chloramphénicol et thiamphénicol	Inhibition de la synthèse protéique au niveau de la fraction 50s du ribosome	Bactériostatiques
ADN bactérien	Quinolones	Inhibition de la synthèse d'ADN de la bactérie par fixation au complexe "ADN-ADN gyrase"	Bactéricides ^a
	Sulfamides	Inhibition de la synthèse d'ADN par inhibition de la synthèse de l'acide folique (compétition avec le ligand naturel : l'acide para-amino benzoïque)	Bactériostatiques ^b

^a agent bactéricide : agent qui tue les bactéries (irréversible)

^b agent bactériostatique : agent qui inhibe la croissance des bactéries (réversible)

2. 2 Données de consommation

2. 2. 1 Consommation en médecine humaine

Les antibiotiques représentent une part importante dans la consommation pharmaceutique dans le monde et notamment en France. Cependant il est difficile d'obtenir une information précise et homogène. En effet les données issues de différentes sources sont exprimées dans des unités différentes (nombre de boîtes vendues ou prescrites, DDD : Defined Daily Dose¹, quantité de matière active).

Les données AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) élaborées à partir de déclarations de ventes des titulaires d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) sont exprimées en nombre de boîtes vendues (AFSSAPS, 2003). Les antibactériens à usage systémique auxquels nous allons nous intéresser dans ce travail et notés J01 dans la classification ATC² de l'OMS (présentée en Annexe 1), sont au troisième rang avec 5,4% des parts de marché officinal en quantité (après les analgésiques et les psycholéptiques représentant respectivement 15,4 et 6,0 % des parts de marché).

La CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) exprime ses données en nombre de boîtes prescrites. Ces données sont établies à partir de remboursements des feuilles de soins par le régime général, ce qui correspondrait à 70% des remboursements de médicaments sur l'ensemble des régimes d'assurance maladie obligatoires (CNAMTS, 2003). Parmi les 100 molécules remboursées les plus prescrites (indiquées en annexe 2), 5 principes actifs antibiotiques sont présents (Tableau 2-2).

Tableau 2-2: Principes actifs antibiotiques présents dans le classement des 100 molécules pharmaceutiques les plus prescrites et remboursées en 2002 en France (CNAMTS, 2003).

Classement parmi les 100 premières molécules pharmaceutiques	Molécules antibiotiques	Unités prescrites et remboursées en 2002	Pourcentage par rapport à l'ensemble des produits *
3	Amoxicilline	25 827 000	1,40 %
15	Amoxicilline + acide clavulanique	13 039 000	0,70 %
48	Cefpodoxime	7 577 000	0,41 %
99	Acide fusidique	4 452 000	0,24 %

* 1 848 099 00 unités ont été prescrites et remboursées en 2002 pour l'ensemble des produits médicamenteux.

La DDD (Defined Daily Dose¹) est une unité définie par l'OMS notamment utilisée afin de comparer les consommations entre différents pays (WHO, 2004). En Europe, le réseau ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) a recueilli les données de consommation (en nombre de DDD) des antibiotiques J01 dans les différents pays européens de 1999 à 2001 (ESAC, 2003). Selon ces données, les Français sont les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe avec, pour l'ensemble des antibiotiques J01, une

¹ DDD : Defined Daily Dose. La DDD d'un médicament est une valeur qui approche le plus possible la quantité moyenne de principe actif administrée par jour à un adulte, lorsque le médicament lui a été prescrit dans son indication principale. Cette valeur est établie par l'OMS (WHO, 2004).

² La classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) est une classification internationale recommandée pour effectuer des études sur les médicaments par le bureau régional pour l'Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé.

consommation de 32,9 DDD/1000 personnes/jour en ambulatoire et 3,6 DDD/1000 personnes/jour à l'hôpital en 2001.

Enfin, certaines données sont exprimées en quantité de matières actives. La médecine humaine aurait consommé en 1999, 8 528 tonnes d'ingrédients actifs dans l'Union Européenne et la Suisse, soit 64,5 % de la consommation totale (humaine et vétérinaire). Ces données ont été recueillies par la FEDESA (Fédération Européenne de la Santé Animale) et sont rapportées par Ungemach (2000). Elles correspondent à des données de consommation en ambulatoire dans l'Union Européenne et la Suisse ainsi qu'aux données pour les hôpitaux belges, français, finlandais, portugais et anglais.

En France, selon Bergogne-Bérézin (2004), 624 et 104 tonnes de principes actifs antibiotiques sont utilisées par an, respectivement pour les usages ambulatoire et hospitalier, soit 728 tonnes. Ces données ont été établies sur la base de résultats d'enquêtes effectuées par divers organismes (Institut IPSOS, CREDES et INSEE) mais les protocoles de recueil ne sont pas renseignés.

Selon Labarthe (2004), la consommation d'antibiotiques J01 de 21 établissements hospitaliers lorrains s'est élevée en 2003 à 1,16 tonnes de principes actifs et correspond à 1 810 398 journées d'hospitalisation. En 2001, les établissements de santé métropolitains ont assuré 141 millions de journées d'hospitalisation (DREES, 2003). En posant l'hypothèse que la consommation hospitalière d'antibiotiques est homogène sur tout le territoire, il est possible d'estimer qu'en France 90,5 tonnes d'antibiotiques sont utilisées en hospitalier. Cette estimation est relativement proche de la valeur indiquée par Bergogne-Bérézin (2004) (104 tonnes).

Dans le cadre de cette thèse, ce sont ces données en quantité de matière active qui sont intéressantes et qui seront utilisées. Aucune donnée concernant les quantités utilisées par principe actif n'est disponible. Les informations détenues par IMS Health (société réalisant des études sur les consommations médicales à destination des industries pharmaceutiques) et le GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques qui conçoit, réalise et diffuse les statistiques de vente de produits pharmaceutiques) sont réservées à leurs adhérents et sont confidentielles.

Les pénicillines représentent la famille d'antibiotiques la plus utilisée en France en médecine humaine et ceci en ambulatoire comme à l'hôpital (Tableau 2-3).

A l'hôpital, macrolides, céphalosporines et tétracyclines sont moins utilisées qu'en ambulatoire tandis que les quinolones et d'autres antibiotiques (dont des aminoglycosides, des glycopeptides) le sont plus (Meyer *et al.*, 2003).

Tableau 2-3 : Répartition des familles d'antibiotiques en fonction des quantités consommées en France selon Cars *et al.* (2001) et Meyer *et al.* (2003).

Familles d'antibiotiques	Part des quantités utilisées en France en 1997 (Cars <i>et al.</i> , 2001)	Part des quantités utilisées en France en 2001 (Meyer <i>et al.</i> , 2003)	
	ambulatoire	ambulatoire	hôpital
Pénicillines	54,4 %	49,2 %	49,0 %
Macrolides	16,4 %	18,3 %	≈ 5,0 %
Céphalosporines	10,3 %	12,8 %	7,0 %
Tétracyclines	9,3 %	9,4 %	≈ 6,0 %
Quinolones	4,7 %	7,0 %	10,0 %
Sulfonamides et autres	5,0 %	3,3%	≈ 23,0 %

2. 2. 2 Consommation en médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, les antibiotiques ont tout d'abord une utilisation thérapeutique visant l'éradication d'une infection présente (but curatif) ou visant à la prévention d'une infection possible (but prophylactique).

Les données disponibles sont exprimées en tonnes de matières actives. Ainsi, la France aurait consommé en thérapeutique animale (en tonnes de matières actives) :

- 492 tonnes d'antibiotiques en 1997 selon la FEDESA (Ungemach, 2000)
- 1 317,83 tonnes en 1999, 1 387,32 tonnes en 2000 et 1 381,60 tonnes en 2001 selon Moulin et Roux (2004).

La différence importante provient peut-être du fait que ces données n'ont pas été recueillies de façon homogène :

- La FEDESA a estimé les quantités d'antibiotiques consommées à partir de questionnaires remplis par 19 états membres de l'Union Européenne et la Suisse (EMEA, 1999). La bibliographie disponible ne nous a pas permis de connaître le protocole exact de recueil de ces informations.
- Les données de Moulin et Roux (2004) ont été recueillies par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) qui s'est adressée aux titulaires d'AMM d'antibiotiques vétérinaires. Le nombre d'unités vendues croisé aux données de dosages des présentations antibiotiques ont permis de calculer des quantités en tonnes de matières actives (Moulin et Roux, 2004). Les quantités consommées pour les 3 années sont proches.

Une incertitude existe en ce qui concerne les quantités d'antibiotiques consommées pour l'usage vétérinaire en France. Néanmoins, il est clair que ces quantités s'élèvent à plusieurs centaines de tonnes. De plus, les quantités fournies par l'AFSSA (Agence Française de sécurité sanitaire des Aliments) (Moulin et Roux, 2004) semblent avoir été recueillies de façon plus exhaustive et n'auraient pas été extrapolées à partir de quelques chiffres comme cela semble avoir été le cas pour les données rassemblées par la FEDESA (Ungemach, 2000).

Les molécules antibiotiques à usage vétérinaire sont des molécules appartenant aux mêmes classes que celles destinées à la médecine humaine, soit, des bêta-lactamines, des tétracyclines, des sulfamides... Le nombre de molécules est néanmoins plus restreint par rapport au nombre de molécules à usage humain, notamment parmi les céphalosporines (Tableau 2-4). Les noms des molécules sont indiqués en annexe 4 .

Sont compris dans cette liste, les principes actifs antibiotiques utilisés en aquaculture également soumis à prescription vétérinaire. En aquaculture française, l'arsenal thérapeutique antibiotique est néanmoins très limité puisque 4 molécules seulement ont une AMM : l'acide oxolinique ; la fluméquine ; l'oxytétracycline ; l'association triméthoprime-sulfadiazine (Guichard, 2002).

La répartition des familles d'antibiotiques utilisées est différente de celles des molécules à usage humain. Ce sont ici les tétracyclines qui sont majoritaires avec 48,5 % des ventes en quantité de matières actives en France (Moulin et Roux, 2004) (Tableau 2-5). Dans les 15 pays de l'Union Européenne et la Suisse, les tétracyclines atteignent une part encore plus importante : 66 % des ventes en quantités avec 2 294 tonnes de matières actives consommées en 1997 (EMEA, 1999).

Tableau 2-4 : Nombres de molécules antibiotiques autorisées pour l'usage humain et vétérinaire en France.

Familles d'antibiotiques	Nombre de molécules utilisables en	
	Médecine humaine (données AFSSAPS*)	Médecine vétérinaire (données AFSSA**)
J01A Tétracyclines	8	4
J01B Phénicoles	2	3
J01C β -lactames : pénicillines	13	8
J01D Autres β -lactams	34 (dont 26 céphalosporines)	8 (dont 7 céphalosproines)
J01E Sulfonamides + triméthoprim	8	19
J01F Macrolides, Lincosanides et Streptogramines	14 (9 macrolides + 2 lincosanides + 3 streptogramines)	9 (6 macrolides + 3 lincosanides)
J01G Aminoglycosides	10	5
J01M Quinolones/fluoroquinolones	14	8
J01X Autres antibactériens	24	17
Total	127	81

*ces données nous ont été fournies par l'AFSSAPS (Communication personnelle Monsieur MORELLE, 2004)

**ces données nous ont été fournies par l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) (Communication personnelle Madame LAURENTIE, 2004)

Tableau 2-5 : Répartition des ventes par famille d'antibiotiques en France en 2001 (Moulin et Roux, 2004).

Familles d'antibiotiques	Tonnes	%
Tétracyclines	669,19	48,43
Sulfonamides	246,30	18,83
Bêta lactames	118,00	8,54
Macrolides	102,12	7,39
Aminoglycosides	88,86	6,43
Polypeptides	68,68	4,97
Triméthoprim	35,68	2,58
Autres	19,95	1,44
Quinolones	17,34	1,25
Céphalosporines	6,54	0,47
Phénicolés	4,94	0,36
Fluoroquinolones	4,06	0,29
Furanes	0,03	<0,01
Total	1 381,68	100,00

Par rapport à l'usage humain, les pénicillines, les macrolides mais surtout les céphalosporines et les fluoroquinolones appartenant à des familles d'antibiotiques plus récentes sont nettement moins utilisées. En revanche, les tétracyclines et les sulfonamides sont administrés dans une bien plus large proportion (EMEA, 1999).

Les antibiotiques vétérinaires sont utilisés en majeure partie chez les animaux de production. Selon Moulin et Roux (2004), les quantités d'antibiotiques vétérinaires utilisées seraient réparties comme indiqué dans le tableau 2-6. Cette répartition résulte d'une estimation mathématique et reste à valider par une enquête de terrain.

Tableau 2-6 : Parts des espèces animales dans la consommation totale d'antibiotiques à usage vétérinaire (Moulin et Roux, 2004).

Espèces	1999 (en %)	2000 (en %)	2001 (en %)
Porcins	81,43	82,07	82,65
Bovins	7,88	7,59	7,42
Volailles	7,33	7,26	6,87
Poissons	0,55	0,42	0,43
Lapins	0,82	0,80	0,76
Equidés	0,06	0,06	0,05
Caprins	0,142	0,133	0,132
Ovins	0,61	0,56	0,57
Chats	0,07	0,07	0,08
Chiens	1,09	1,02	1,02
Autres	0,02	0,02	0,02

Cette répartition résulte d'une estimation mathématique et reste à valider par une enquête de terrain

En plus de cette utilisation thérapeutique, les antibiotiques peuvent être utilisés en tant que promoteurs de croissance pour les animaux de production et sont administrés sous forme d'additifs dans les aliments. C'est ce que l'on appelle l'usage zootechnique. Il relève du fait que, si de faibles doses d'antibiotiques sont incorporées dans l'alimentation pendant la période de croissance des animaux, on obtient une amélioration du gain de poids estimée entre 2 et 10% (Bories et Louisot, 1998). Bories et Louisot (1998) indiquent que la supplémentation des aliments avec un additif facteur de croissance (antibiotique ou autre) concernait en 1998 :

- de façon quasiment systématique : porcelets (98%) et dindons (96%)
- de façon largement majoritaire : poulets de chair (68% : tous les aliments pour les poulets standards sont ainsi supplémentés, alors qu'ils ne le sont pas pour les poulets labels³, pintades (81%) et porcs (70%))
- de façon significative mais minoritaire : poules pondeuses (20%), lapins (17%), bovins à l'engrais (28%).

Une législation définit la liste des molécules utilisables pour cette pratique (70/524/EEC) (Bories et Louisot, 1998). En France, dès 1974, l'utilisation dans ce but des bêta-lactames et des tétracyclines a été interdite tandis qu'elle est toujours autorisée aux Etats-Unis. En Europe, depuis 1999, seules 4 molécules sont utilisables en tant qu'additifs ou facteurs de croissance (Commission des Communautés Européennes, 2001 ; Moulin et Roux, 2003), à savoir :

- la salinomycine sodium
- la monensine sodium
- l'avilamycine
- le flavophospholipol.

Ces quatre molécules ne sont pas utilisées en médecine humaine ; de plus elles appartiennent à des familles différentes de celles administrées aux hommes.

³ Les labels agricoles attestent qu'une denrée alimentaire ou qu'un produit agricole non alimentaire et non transformé possède un ensemble distinct de qualités et caractéristiques spécifiques préalablement fixées dans un cahier des charges et établissant un niveau de qualité supérieure (Code commenté de la consommation Art. L. 115-22)

Selon la FEDESA (EMEA, 1999), la France aurait utilisé 339 tonnes de matières actives antibiotiques en 1997 en tant que promoteurs de croissance. Le SNIA (Syndicat National des producteurs d'additifs et d'ingrédients alimentaires) a lui déclaré que 63,9 et 77,5 tonnes d'additifs ont été vendues en France respectivement en 1999 et 2000, l'estimation en terme de quantité de principes actifs étant difficile en l'absence de données détaillées sur la composition des additifs (Moulin et Roux, 2003). Les données sont très hétérogènes : le mode de recueil est sans doute en partie en cause mais n'est peut-être pas la seule raison pouvant expliquer cette différence. En effet entre 1997 et 1999, la réglementation concernant les usages des antibiotiques à usage zootechnique, s'est considérablement durcie. En 1997 en Europe, 9 molécules antibiotiques étaient encore autorisées pour cet usage, tandis qu'en 1999, il n'en restait que 4. Ainsi, entre 1997 et 1999, les quantités de promoteurs de croissance antibiotiques utilisées en Europe sont passées de 1599 tonnes à 786 tonnes, soit une réduction de 50% (Ungemach, 2000) (aucune donnée de la FEDESA concernant la consommation de promoteurs de croissance en France en 1999 n'est disponible).

2. 2. 3 Consommation pour la protection des plantes.

Des antibiotiques comme la streptomycine et l'oxytétracycline sont également utilisés pour la protection des plantes en agri-ou horticulture dans certains pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis. Par exemple aux Etats-Unis, en 1997, 19,9 tonnes de streptomycine et 13,4 tonnes d'oxytétracycline ont été utilisées majoritairement pour les vergers de poires et pommes (Vidaver, 2002). En France l'utilisation de phytosanitaire antibiotique est totalement interdite (Commission des Communautés Européennes, 2001).

2. 2. 4 Conclusion intermédiaire

En France, les quantités consommées en vétérinaire sont plus élevées que celles consommées pour les usages humains (Tableau 2-7).

Tableau 2-7 : Quantités et parts relatives des antibiotiques pour les usages humains et vétérinaires en France.

Quantités d'antibiotiques utilisées pour l'usage vétérinaire en tonnes de matières actives (%)*	Quantités d'antibiotiques utilisées pour l'usage humain en tonnes de matières actives (%)	Quantités d'antibiotiques totales en tonnes de matières actives (%)
831 (53 %) (Ungemach, 2000)	728 (47%) (Bergogne-Bérézin, 2004)	1 559 (100 %)
1 382 (65,5 %) (Moulin et Roux, 2004)	728 (34,5 %) (Bergogne-Bérézin, 2004)	2 110 (100 %)

* les quantités utilisées en tant que promoteurs de croissance ne sont pas prise en compte, les données recueillies n'étant pas homogènes et le but étant d'interdire leur utilisation à partir de 2006 (Communauté Européenne, 2001).

Néanmoins, cette constatation doit être rapportée au nombre d'hommes et d'animaux et aux poids corporels moyens. Parmi les animaux de consommation, seuls les porcins sont traités avec des quantités par kg de poids corporel plus importantes que les hommes. Tous les

élevages confondus (hormis l'aquaculture), les hommes sont les plus gros consommateurs d'antibiotiques (avec 178 mg/kg/an contre 142 mg/kg/an) (Tableau 2-8).

Tableau 2-8 : Quantités d'antibiotiques consommées par unité de poids corporel par les hommes et les animaux de consommation.

Cheptels	Nombre d'hommes ou d'animaux en France (en millions)*	Quantités d'antibiotiques consommées par an en France (en tonnes)**	Quantités d'antibiotiques consommées par homme ou par animal (en g)	Poids moyens (en kg)***	Quantités d'antibiotiques consommées par kg de poids corporel (en mg/kg)
Hommes	58,5	728	12,4	70	178
Porcins	15,3	1141,9	74,4	85,8	867
Bovins	20,4	102,5	5,01	359,4	14
Volailles	289,5	95,0	0,33	1,99	165
Equidés	0,45	0,63	1,4	282	5
Lapins	41,2	11,0	0,3	2,3	117
Caprins	1,24	1,8	1,5	17	88
Ovins	9,2	7,9	0,8	17	50

* sources : pour les hommes : recensement 1999 (INSEE, 1999) / pour les animaux : recensement général agricole de 2000 (Agreste, 2000)

** sources : pour les hommes : Bergogne-Bérézin (2004) / pour les animaux : Moulin et Roux (2004)

***source : pour les animaux : OFIVAL

En conclusion, les données concernant les quantités de matières actives antibiotiques utilisées en médecines humaine et vétérinaire, sont éparées, hétérogènes et la plupart du temps difficiles d'accès : les industries commercialisant les médicaments vétérinaires et humains ne sont légalement pas obligées de fournir les données concernant leurs ventes.

De plus, les quantités consommées par approvisionnement en matières premières actives antibiotiques sans AMM *via* Internet notamment échappent à toute statistique. Néanmoins, selon Madame Laval de l'Ecole Vétérinaire de Nantes, (Communication personnelle, 2004) ces pratiques tendent à disparaître.

Malgré des incertitudes importantes, il semble que usages humains et vétérinaires confondus, les antibiotiques soient utilisés en grande quantité en France avec des volumes par année, atteignant, selon les estimations, de 1500 à plus de 2000 tonnes.

2. 3 Estimations des quantités d'antibiotiques potentiellement rejetées dans l'environnement

Les antibiotiques sont consommés en quantités importantes dans notre société occidentale et sont *in fine* rejetés dans l'environnement notamment aquatique *via* diverses voies de transfert. De fait, des rejets sont possibles à chaque étape du cycle de vie des médicaments, de sa fabrication à son élimination comme déchet.

Selon Allaire (2003), les rejets des usines de fabrication de médicaments représentent une part relativement infime dans les rejets totaux de ces molécules dans l'environnement ; moins de 1% des quantités mises en œuvre selon Aumonier (2003). En revanche, les rejets issus de leur utilisation en médecines humaine et vétérinaire représenteraient des voies majeures d'entrée dans l'environnement (Allaire, 2003). Les voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques à usage humain et vétérinaire ont été étudiées.

2. 3. 1 Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques utilisés en médecine humaine

Les antibiotiques une fois administrés sont absorbés dans la circulation sanguine générale puis sont métabolisés notamment dans le foie et dans les reins et enfin sont excrétés sous forme de métabolites et/ou molécules mères principalement dans les urines et les fèces (Westphal et Brogard, 1999). Ils entrent ainsi dans les systèmes d'assainissement collectifs ou individuels. Dans le cas de l'assainissement collectif, les antibiotiques passent ensuite dans les stations d'épuration urbaines *via* les eaux usées brutes puis, les eaux traitées sont rejetées aux milieux récepteurs (eaux de surface en général). Quelques études (Brown, 2004 ; McArdell *et al.*, 2003, Ternes *et al.*, 2003) tendent à montrer que les antibiotiques ne sont pas complètement éliminés des effluents liquides urbains. Les eaux de surface peuvent ainsi être contaminées par des antibiotiques. Les boues de stations d'épuration, pouvant concentrer ces molécules peuvent être valorisées en agriculture et ainsi contaminer les sols.

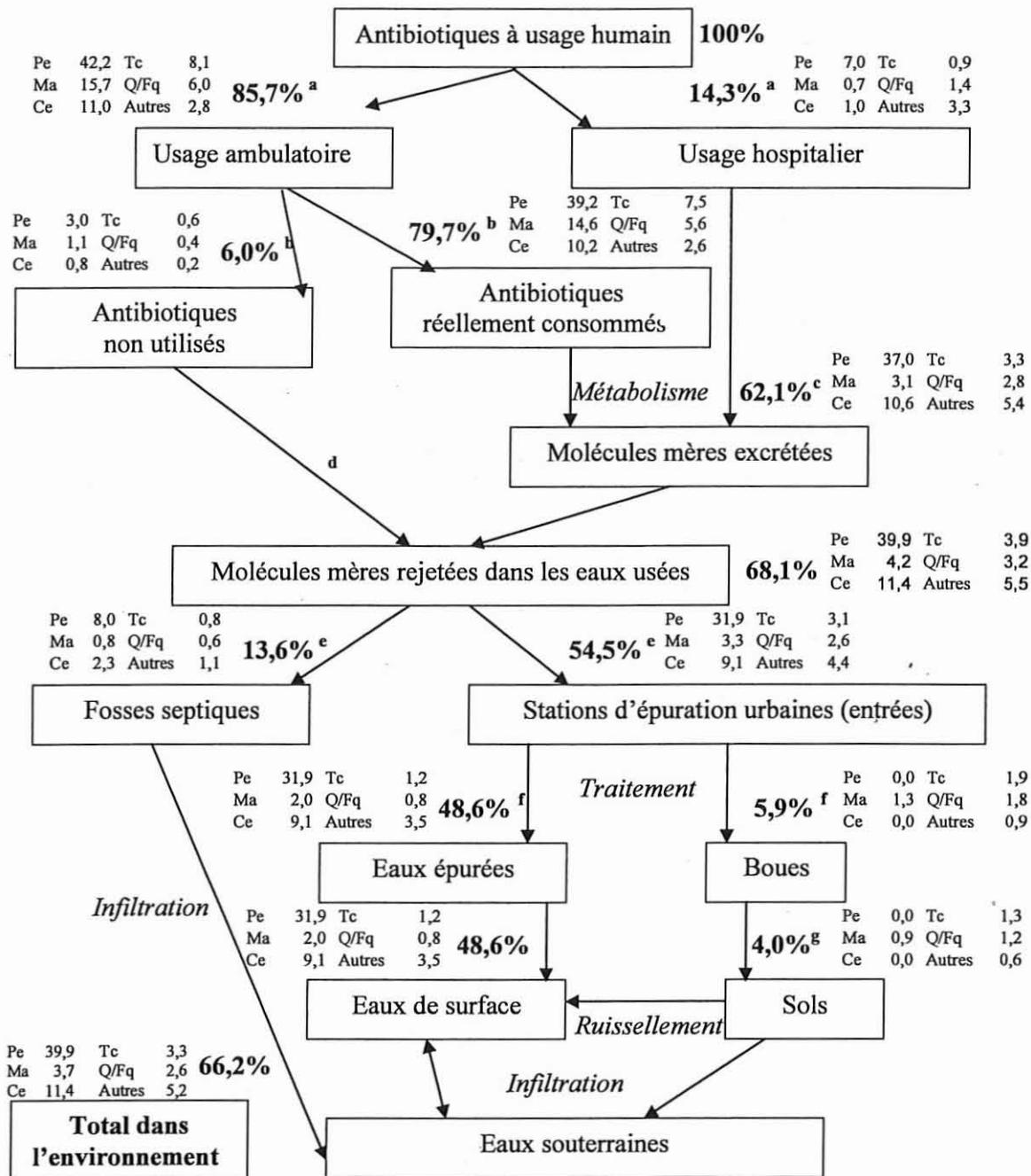
Les eaux souterraines peuvent être exposées à des antibiotiques par infiltrations et ruissellements à partir de ces sols, des eaux de surface mais aussi des fosses septiques dans le cas d'un assainissement individuel.

Par ailleurs, selon Aumonier (2003), jusque 7% des médicaments délivrés en officine seraient non utilisés. Parmi ceux-ci une proportion non connue mais sans doute non négligeable entre dans les réseaux d'assainissement et suivent les mêmes voies de transferts vers l'environnement. La seule différence est que dans ce cas, les eaux usées ne contiennent pas de métabolites provenant du métabolisme et de l'excrétion des patients sous traitement mais, des molécules mères.

En formulant l'hypothèse maximaliste suivante : les phénomènes de biodégradation abiotiques et biotiques dans l'environnement sont inexistant, on peut estimer, selon la Figure 2-1, qu'environ 66% des quantités de matières actives antibiotiques utilisées par les hommes sont susceptibles de se retrouver dans l'environnement. Avec une consommation s'élevant à 728 tonnes d'antibiotiques par an en France (Bergogne-Bérézin, 2004), cela représente des quantités probables maximales dans l'environnement de 482 tonnes pour l'ensemble des antibiotiques et de 19 à 290 tonnes selon les familles d'antibiotiques (Tableau 2-9).

Tableau 2-9: Quantités d'antibiotiques à usage humain potentiellement présentes dans l'environnement.

	Quantités d'antibiotiques dans l'environnement (en % des quantités consommées)	Quantités d'antibiotiques dans l'environnement (en tonnes de matières actives)
Pénicillines	39,9	290,7
Macrolides	3,7	27,0
Céphalosporines	11,4	83,1
Tétracyclines	3,3	23,7
Quinolones/fluoroquinolones	2,6	19,1
Autres	5,2	38,1
Total	66,2	481,7



A chaque étape sont indiqués en % les taux de molécules mères antibiotiques (total et par famille) susceptibles d'être présents. Pe = Pénicillines ; Ma = Macrolides ; Ce = Céphalosporines ; Tc = Tétracyclines ; Q/Fq = Quinolones/fluoroquinolones ; Autres = sulfamides, aminosides, imidazolés, phénicolés, glycopeptides, ...

^a : sur 728 tonnes d'antibiotiques consommées par an en France, 624 (85,7%) sont utilisées en ambulatoire et 104 (14,3 %) en hospitalier (Bergogne-Bérézin, 2004) ; les proportions des familles d'antibiotiques sont issues des données ESAC (2003) / ^b : jusqu'à 7% des médicaments délivrés ne seraient pas utilisés (Aumonier., 2003) / ^c : les taux d'excrétion sous forme de molécules mères sont les suivants : Pe : 80% ; Ma : 20% ; Ce : 95% ; Tc : 40% ; Q/Fq : 40% ; Autres : 90% (taux d'excrétion des molécules « chef de file » de chaque famille indiqués en Annexe 3 ; Kümmerer et Henninger, 2003) / ^d : hypothèse que tout ce qui n'est pas consommé est jeté aux toilettes / ^e : en France, 80% des eaux usées sont rejetées dans les réseaux d'assainissement collectifs et 20% dans les réseaux d'assainissement non collectif (Ifen, 2002) / ^f : Les taux d'élimination des antibiotiques dans les effluents liquides des stations d'épuration sont les suivants Pe : 0% ; Ma : 40 % ; Ce : 0% ; Tc : 61,7% ; Q/Fq : 77% ; Autres : 20 %) (taux minimaux observés dans les études de Brown, 2004 ; Golet et al., 2001 et 2002 ; McArdell et al., 2003, Ternes et al., 2003) ; hypothèse que ce qui est éliminé des effluents liquides est concentré dans les boues / ^g 2/3 des boues urbaines sont épandues en agriculture (Ifen, 2002).

Figure 2-1: Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques à usage humain : estimation des proportions potentiellement présentes.

2. 3. 2 Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire

De même que pour les hommes, les animaux métabolisent les antibiotiques administrés et les excrètent principalement *via* les urines et les fèces. Les molécules se retrouvent alors directement dans l'environnement lorsque les bêtes sont en pâturage à l'extérieur, ou, dans les fumiers/lisiers lorsque les bêtes sont dans des bâtiments. Les fumiers/lisiers sont ensuite, soit stockés en vue d'une utilisation future, soit immédiatement appliqués sur les sols agricoles. Les eaux de surface et les eaux souterraines sont alors potentiellement contaminées par ruissellement et infiltration.

Les animaux domestiques, comme dit précédemment (cf. section 2.2.2), ne sont pas sujets à une médication importante par rapport aux animaux de production (Moulin et Roux, 2004). Aucun travail relatant du sort des médicaments qui leur sont administrés n'est disponible.

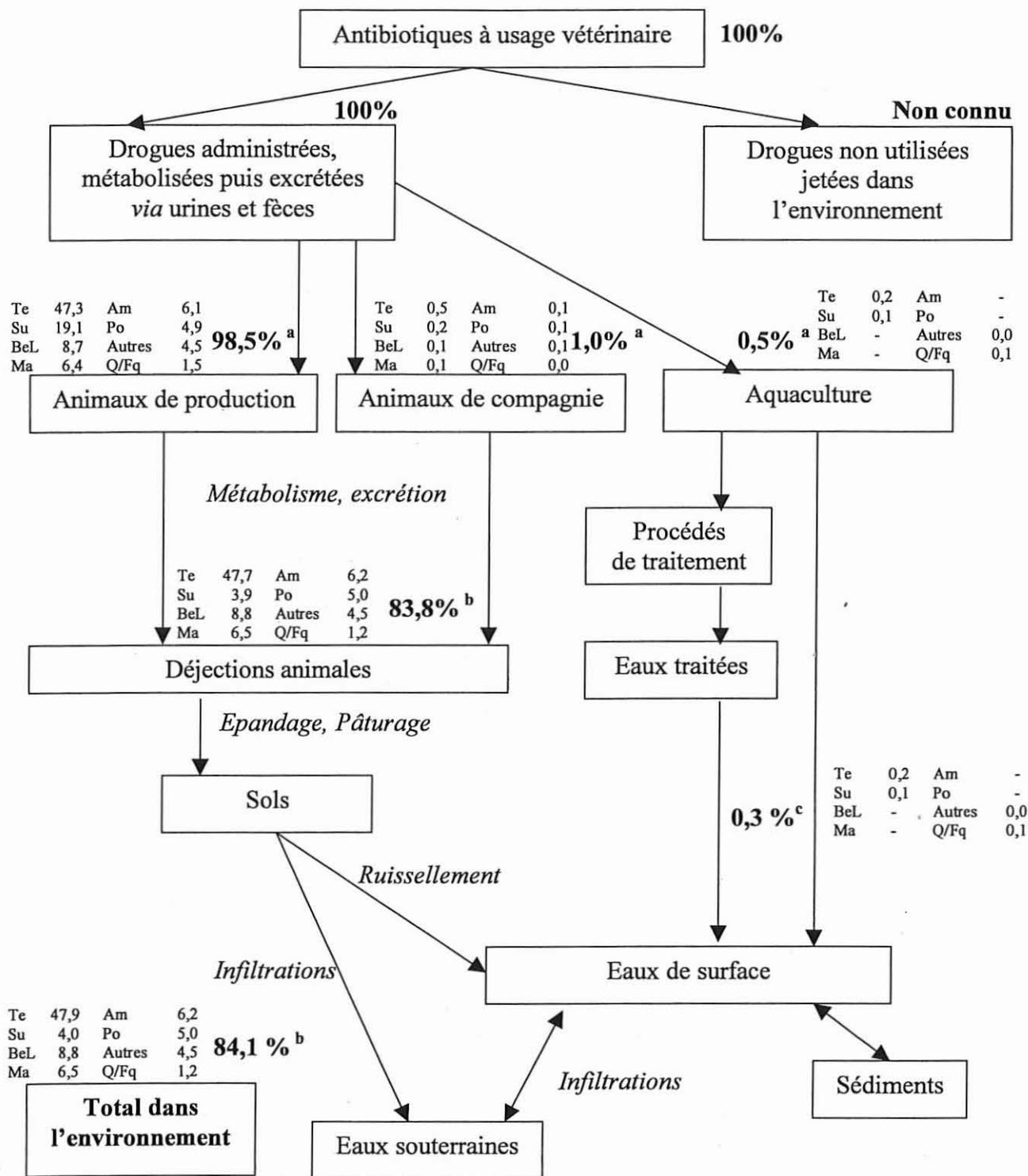
L'aquaculture est une voie d'introduction directe des médicaments dans l'environnement aquatique. Dans le cas d'antibiotiques, l'administration se fait majoritairement par inclusion dans la nourriture (granulés distribués dans les parcs et cages piscicoles) et par injections. Les traitements locaux peuvent également être administrés sous forme de bains, mais cela ne concerne pas les antibiotiques (Perrot, 2000). Lorsque les poissons d'élevage sont infectés, ils perdent l'appétit. Les granulés d'aliments additionnés d'antibiotiques ne sont qu'en partie consommés : une large proportion d'antibiotiques reste ainsi dans l'environnement aquatique et peut être distribuée vers les autres compartiments (sédiments) (Boxall *et al.*, 2004 a). de plus, les molécules antibiotiques sont faiblement absorbées par le tube digestif des poissons et sont éliminées en grande partie *via* les fèces et les urines (Milewski, 2002). Ainsi, Halling-Sorenson *et al.* (1998) et la « Norwegian State Pollution Control Authority » (Perrot, 2000) estiment respectivement que 70 à 80% et 75% des drogues administrées aux poissons finissent dans l'environnement.

La figure 2-2 illustre les voies d'introduction dans l'environnement des molécules antibiotiques vétérinaires. En considérant qu'il n'y a pas de dégradation environnementale, 84% des 1 382 tonnes d'antibiotiques vétérinaires consommés (quantités maximales selon Moulin et Roux, 2004) pourraient se retrouver dans l'environnement ; soit 1 162 tonnes pour l'ensemble des antibiotiques, et de 17 à 662 tonnes selon les familles (Tableau 2-10).

Tableau 2-10 : Quantités d'antibiotiques vétérinaires potentiellement présentes dans l'environnement.

	Quantités d'antibiotiques dans l'environnement (en % des quantités consommées)	Quantités d'antibiotiques dans l'environnement (en tonnes de matières actives)
Tétracyclines	47,9	661,8
Sulfamides	4,0	55,3
Beta-lactames	8,8	121,6
Macrolides	6,5	89,8
Aminosides	6,2	85,7
Polypeptides	5,0	69,1
Autres	4,5	62,2
Quinolones/fluoroquinolones	1,2	16,6
Total	84,1	1162,0

Les quantités de promoteurs de croissance antibiotiques utilisées ne sont pas intégrées.



A chaque étape sont indiqués en % les taux de molécules mères antibiotiques (total et par famille) susceptibles d'être présents. Te=Tétracyclines ; Su=Sulfamides ; BeL=Beta-lactames ; Ma=Macrolides ; Am=Aminosides ; Po=Polypeptides ; Autres =Phénicolés, Triméthoprime... ; Q/Fq=Quinolones/fluoroquinolones.

^a: 98,5 % des antibiotiques vétérinaires sont utilisés pour les animaux de production, 1% pour les animaux domestiques et 0,5 % pour l'aquaculture (Moulin et Roux, 2004) / ^b : les taux d'excrétion maximaux sont les suivants : 100 % pour les Te, BeL, Ma, Am, Po, autres ; 20 % pour les Su et 80 % pour les Q/Fq (d'après données de Boxall et al., 2004 a ; sinon par défaut = 100%) / ^c : jusque 80 % des antibiotiques utilisés en aquaculture se retrouvent dans l'environnement (Halling-Sorenson et al., 1998 ; Perrot, 2000).

Figure 2-2 : Voies d'introduction dans l'environnement des antibiotiques à usage vétérinaire : estimation des proportions potentiellement présentes.

Ainsi usages humains et vétérinaires confondus, environ 1600 tonnes de matières actives antibiotiques seraient potentiellement rejetées dans l'environnement. Ce sont les tétracyclines et les beta-lactames qui sont susceptibles d'être présents en plus grandes quantités.

3. CONCENTRATIONS ET PERSISTANCE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

3.1 Concentrations d'antibiotiques relevées dans l'environnement

Les différentes matrices environnementales peuvent être contaminées par des antibiotiques : les concentrations relevées lors d'études réalisées dans divers pays européens et américains notamment, sont présentées ici. Cependant très peu d'informations sont disponibles en France.

3.1.1 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des eaux usées et des eaux après épuration

Des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/L}$ à la centaine de $\mu\text{g/L}$ ont été quantifiées dans les eaux usées d'établissements hospitaliers (Tableau 3-1).

Tableau 3-1 : Concentrations en antibiotiques relevées dans des eaux usées hospitalières.

Molécules	Niveaux de concentrations ($\mu\text{g/L}$)	Références
Aminoglycosides		
Gentamicine	0,4 à 7,6	Loffler et Ternes, 2003
β-lactames		
Amoxicilline	28 et 82,7	Kümmerer, 2004 (a)
Pénicilline G	0 à 5,2	Brown, 2004
Pénicilline V	0	Brown, 2004
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacine	0 à 124,5	Hartmann <i>et al.</i> , 1998 ; Kümmerer et Henninger, 2003 ; Brown, 2004 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2004
Ofloxacine	25,5 à 35,5	Brown, 2004 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2004
Norfloxacine	0	Brown, 2004
Imidazoles		
Métrodinazole	0 à 90,2	Lindberg <i>et al.</i> , 2004
Macrolides		
Tylosine	0	Brown, 2004
Sulfamides		
Sulfaméthoxazole	0 à 12,8	Andreozzi, 2004 ; Brown, 2004 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2004
Synergystines		
Lincomycine	0 à 2,0	Brown, 2004
Tétracyclines		
Doxycycline	0,6 à 6,7	Lindberg <i>et al.</i> , 2004
Oxytétracycline	0	Brown, 2004
Triméthoprime		
Triméthoprime	0 à 7,6	Andreozzi, 2004 ; Brown, 2004 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2004

Remarque : Lorsque les molécules ne sont pas quantifiées dans les échantillons (concentrations inférieures à la limite de quantification), les concentrations sont et seront notées égales à 0.

Dans des échantillons de stations d'épuration urbaines (eaux usées brutes et eaux après épuration), toutes études confondues (Hirsch *et al.*, 1999 ; Golet *et al.*, 2001 ; Golet *et al.*, 2002 ; Brown, 2004 ; Karthikeyan et Bleam, 2003 ; Lindberg *et al.*, 2003 ; McArdell *et al.*, 2003 ; Göbel *et al.*, 2004 ; Metcalfe *et al.*, 2004), sur les 62 molécules recherchées au moins une fois, 41 (soit 66 %) n'ont jamais été détectées. Ce sont majoritairement (Tableau 3-2) :

- des β -lactames, alors que ce sont les antibiotiques les plus utilisés en médecine humaine, (cf. section 2.2.1),
- les molécules antibiotiques utilisées en vétérinaire telles que la tylosine, la danofloxacin, la difloxacin, l'enrofloxacin, le carbadox, ce qui paraît logique puisque ces contaminations en stations d'épuration sont sans doute principalement d'origine humaine.

Tableau 3-2 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais détectées dans des échantillons d'eaux usées brutes urbaines et d'eaux après épuration.

β-lactames	Macrolides	Sulfamides
Amoxicilline	Erythromycine	<i>Sulfachloropyridazine</i>
Ampicilline	Josamycine	<i>Sulfaguanidine</i>
Cloxacilline	Oléandomycine	<i>Sulfamérazine</i>
Dicloxacilline	Spiramycine	Sulfaméthizole
Méthicilline	<i>Tylosine</i>	<i>Sulfaméthoxy-pyridazine</i>
Nafcilline	Quinolones	<i>Sulfamoxole</i>
Oxacilline	Acide pipémidique	<i>Sulfaquinoxaline</i>
Pénicilline G	Acide oxolinique	<i>Sulfathiazole</i>
Pénicilline V	<i>Danofloxacin</i>	<i>Sulfisomidine</i>
Glycopeptides	<i>Difloxacin</i>	Synergistines
Vancomycine	<i>Enrofloxacin</i>	Virginiamycine
Imidazoles	<i>Fleroxacin</i>	Tétracyclines
Métro-dinazole	Lévo-floxacin	Oxy-tétracycline
Lincosanides	Lomé-floxacin	Autres
Lincomycine	<i>Sarafloxacin</i>	<i>Carbadox</i>
	<i>Tosufloxacin</i>	<i>Roxarsone</i>

En italique sont indiquées les molécules antibiotiques strictement utilisées en médecine vétérinaire.

Au contraire, les molécules les plus fréquemment quantifiées sont (Tableau 3-3) :

- des macrolides avec principalement l'azithromycine, la clarithromycine et la déhydroérythromycine (métabolite de l'érythromycine)
- des quinolones avec majoritairement les fluoroquinolones que sont la ciprofloxacin, la norfloxacin et l'ofloxacin,
- des sulfamides avec surtout le sulfaméthoxazole, la sulfapyridine et le sulfisoxazole
- la triméthoprime, molécule associée aux sulfamides dans les spécialités antibiotiques,
- la tétracycline pouvant, selon Thurman *et al.*(2002), provenir des impuretés des autres tétracyclines et/ ou de leur dégradation. Les tétracyclines sont effectivement des molécules de même noyau chimique avec des constituants différents (Figure 3-1)

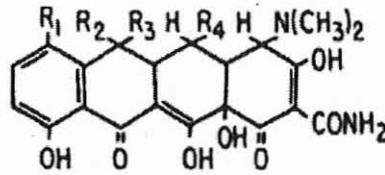
Tableau 3-3 : Concentrations en antibiotiques relevées dans les eaux usées brutes et les eaux traitées urbaines.

Molécules	Eaux usées (avant traitement)		Eaux épurées (après traitement)		Réf.
	Concentration (µg/L)	Nombre d'échantillons positifs*	Concentration (µg/L)	Nombre d'échantillons positifs*	
β-lactames					
Cefadroxil	0 à 0,070	1/5 (20%)	0 à 0,080	1/5 (20%)	a
Macrolides					
Azithromycine	0,086 et 0,224	2/2 (100%)	0,085 et 0,255	2/2 (100%)	b
Clarithromycine	0,160 et 0,234	2/2 (100%)	0 à 0,536	30/41 (73,2%)	b, e, h, i
Déhydro-érythromycine	0 à 0,170	3/9 (33,3%)	0 à 6,0	32/48 (66,7%)	b, e, f, h, i
Roxithromycine	0 à 0,030	2/9 (22,2%)	0 à 1,00	24/49 (49,0%)	b, e, h, i
Phénicoles					
Chloramphénicol			0 à 0,560	1/10 (10%)	e
Quinolones					
Ciprofloxacine	0 à 0,568	26/31 (83,9%)	0 à 0,400	40/52 (76,9%)	b, c, f, g, i
Norfloxacine	0 à 0,553	23/31 (74,2%)	0 à 0,120	30/45 (66,7%)	b, c, g, i
Ofloxacine	0 à 1,300	3/12 (25%)	0 à 0,566	10/14 (71,4%)	a, g, i
Sulfamides					
Sulfacétamide			0 à 0,151	3/8 (37,5%)	i
Sulfadiazine	0	0/2 (0%)	0 à 0,019	1/8 (12,5%)	i
Sulfadiméthoxime			0 à 0,010	1/15 (6,7%)	f
<i>Sulfaméthazine</i>	0 à 0,210	3/9 (33,3%)	0 à 0,362	2/14 (14,3%)	b, f, i
Sulfaméthoxazole	0 à 0,641	10/17 (58,8%)	0 à 2,00	25/31 (80,6%)	a, b, e, f, g, i
N-acétyl-sulfaméthoxazole	0,518 et 0,943	2/2 (100%)	0,071 et 0,082	2/2 (100%)	b
Sulfapyridine	0,072 et 0,135	2/2 (100%)	0,081 à 0,228	10/10 (100%)	i
Sulfisoxazole			0 à 0,034	5/8 (65,5%)	i
Tétracyclines					
Chlortétracycline	0 à 1,2	2/7 (28,6%)	0	0/13 (0%)	f
Doxycycline	0 à 0,11	1/12 (8,3%)	0 à 0,070	1/25 (4%)	g, i
Tétracycline	0 à 4,0	6/7 (85,7%)	0 à 0,977	14/15 (93,3%)	f, i
Triméthoprime					
Triméthoprime	0 à 0,65	11/17 (64,7%)	0 à 1,39	26/32 (81,2%)	a, b, e, f, g, i

a : Brown, 2004 ; b : Göbel et al., 2004 ; c : Golet et al., 2001 ; d : Golet et al., 2002 ; e : Hirsch et al., 1999 ; f : Karthikeyan et Bleam, 2003 ; g : Lindberg et al., 2003 ; h : McArdeil et al., 2003 ; i : Metcalfe et al., 2004

* Le nombre d'échantillons positifs correspond au nombre d'échantillons dans lesquels la molécule a été quantifiée. Il est calculé à partir de l'ensemble des échantillons analysés dans les différentes études et permet de donner une indication concernant les molécules les plus fréquemment détectées mais, dépend dans chaque étude de la limite de quantification, soit des méthodes de préparation et d'analyses employées.

En italique sont indiquées les molécules antibiotiques strictement utilisées en médecine vétérinaire.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Tetracycline	H	OH	CH ₃	H
Oxytetracycline	H	OH	CH ₃	OH
Chlortetracycline	Cl	OH	CH ₃	H
Demethylchlortetracycline	Cl	OH	H	H
Doxycycline	H	H	CH ₃	OH
Minocycline	N(CH ₃) ₂	H	H	H

Figure 3-1 : Formules chimiques des tétracyclines (AFECT, 1992)

Les concentrations des antibiotiques quantifiés dans les eaux usées urbaines brutes sont en général inférieures au $\mu\text{g/L}$ (Tableau 3-3). Elles sont plus faibles que dans les eaux usées hospitalières malgré une consommation d'antibiotiques plus importante en ambulatoire. Cela peut sans doute être expliqué par la dilution plus importante des effluents urbains et peut-être par le fait que les réseaux d'assainissement urbains sont plus grands que les réseaux strictement hospitaliers d'où peut-être également une dégradation plus importante.

Les antibiotiques détectés dans les eaux usées brutes le sont également en général dans les eaux après épuration. Les concentrations dans ces eaux après épuration sont en général plus faibles que dans les eaux usées brutes sauf dans le cas de certaines molécules (ex : déhydroérythromycine, sulfaméthoxazole, sulfapyridine, triméthoprime). Les bilans massiques entre entrées et sorties des stations d'épuration ont pu être calculés pour certaines molécules (Tableau 3-4) : les flux en entrée et en sortie ont été comparés en faisant l'hypothèse que le prélèvement sortie correspondait au prélèvement entrée au sein de chaque station.

Un bilan massique négatif indique une certaine efficacité des traitements épuratoires. En revanche, dans certains cas, la balance massique est positive, (la quantité d'antibiotique est plus importante en sortie qu'à l'entrée). Plusieurs raisons peuvent être invoquées :

- un temps de séjour des eaux dans la station relativement long avec une composition des eaux usées variable d'où le prélèvement sortie qui ne correspondrait pas au prélèvement entrée,
- la dégradation des matières organiques lors du traitement d'épuration, d'où une possible libération de substances adsorbées.

Tableau 3-4 : Bilan massique entre entrées et sorties des stations d'épuration pour certains antibiotiques.

Molécules	Bilan massique entre entrée et sortie des stations d'épuration	Références
β-lactames		
Cefadroxil	+ 14%	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacine Norfloxacine	-70 à -87 % *	Golet <i>et al.</i> , 2001 ; Golet <i>et al.</i> , 2002
Ciprofloxacine	-73 à -94%	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
	-0 % à - 100 %	Karthikeyan et Bleam, 2003
Norfloxacine	-75 à -100 %	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Ofloxacine	-83 %	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
	-77 %	Brown, 2004
Macrolides		
Déhydro-érythromycine	+123% à - 100 %	Karthikeyan et Bleam, 2003
Sulfamides		
Sulfaméthazine	-52,4 % et -100%	Karthikeyan et Bleam, 2003
Sulfaméthoxazole	-43,5 et -100 %	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
	-20 %	Brown, 2004
	+ 900 % à -18 %	Karthikeyan et Bleam, 2003
Tétracyclines		
Chlortétracycline	-100 %	Karthikeyan et Bleam, 2003
Doxycycline	-100 %	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Tétracycline	+43% à -61,7 %	Karthikeyan et Bleam, 2003
Triméthoprim		
Triméthoprim	+ 113 % à - 8 %	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
	- 69 %	Brown, 2004
	+ 175 % à -100 %	Karthikeyan et Bleam, 2003

* calculé par les auteurs

Un bilan massique de -100% signifie que la molécule présente en entrée de station n'est plus détectable en sortie.

3. 1. 2 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des boues de stations d'épuration urbaines et les sols amendés par celles-ci

L'élimination des antibiotiques dans les effluents liquides des stations d'épuration résulte sans doute de plusieurs phénomènes, notamment de la dégradation abiotique et biotique, mais aussi de la sorption et la concentration dans les boues résiduelles.

Seules des fluoroquinolones ont, jusqu'à présent, été quantifiées dans des boues de stations d'épuration, à des concentrations de l'ordre du mg/kg de matières sèches (Tableau 3-5) (Golet *et al.*, 2003 ; Lindberg *et al.*, 2003 ; Andreozzi *et al.*, 2004).

Tableau 3-5 : Concentrations en antibiotiques dans les boues résiduares de stations d'épuration.

Molécules	Concentrations en mg/kg MS	Références
β-lactames		
Cefadroxil	0	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacine	0,47 à 3,1	Golet <i>et al.</i> , 2003 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2003 ; Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
Norfloxacin	0,06 à 2,9	Golet <i>et al.</i> , 2003 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2003 ; Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
Ofloxacin	0 à 1,55	Lindberg <i>et al.</i> , 2003 ; Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
Sulfamides		
Sulfaméthoxazole	0	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Tétracyclines		
Doxycycline	0	Lindberg <i>et al.</i> , 2003

MS : Matières sèches

D'après ces études (Golet *et al.*, 2003 ; Lindberg *et al.*, 2003 ; Andreozzi *et al.*, 2004), les boues de stations d'épuration peuvent constituer un réservoir majeur de fluoroquinolones (notamment de ciprofloxacine et norfloxacine). La figure 3-2 schématise en exemple le bilan massique des fluoroquinolones dans une station d'épuration suisse et montre que 79 % des quantités de ciprofloxacine et norfloxacine présentes en entrée de station se retrouvent dans les boues digérées (Golet *et al.*, 2003).

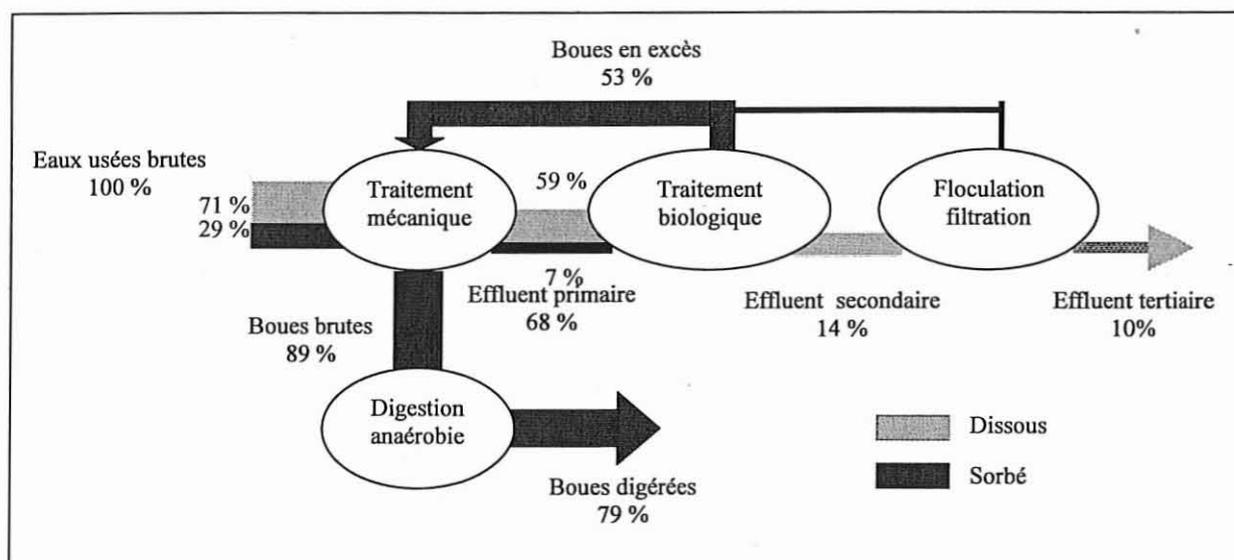


Figure 3-2 : Balance massique en ciprofloxacine et norfloxacine dans une station d'épuration biologique en Suisse (d'après Golet *et al.*, 2003).

Ces boues de stations d'épuration peuvent ensuite être épandues sur des sols agricoles. Dans ces conditions, les concentrations en ciprofloxacine et norfloxacine relevées à la surface des sols amendés (entre 0 et 2,5 cm de profondeur), 8 et 21 mois après l'application de ces boues ont été de l'ordre du mg/kg de matières sèches (Tableau 3-6). Dans les couches de sol plus profondes (entre 2,5 et 20 cm de profondeur), les concentrations sont restées inférieures à 0,05 mg/kg de matières sèches (Golet *et al.*, 2002).

Tableau 3-6 : Concentrations en ciprofloxacine et en norfloxacine dans les boues de STEP et les sols amendés par celles-ci en Suisse (Golet *et al.*, 2002)

Matrices	Concentrations moyennes (en mg/kg MS)	
	Ciprofloxacine	Norfloxacine
Boues digérées	2,42-2,27	2,37-2,13
Sols traités par boues (25t/ha)		
8 mois après application (0-2,5 cm)	0,35-0,40	0,32-0,29
21 mois après application (0-2,5 cm)	0,28-0,27	0,27-0,30
(2,5-20 cm)	<0,05	<0,05

MS : Matières sèches

3. 1. 3 Concentrations d'antibiotiques relevées au niveau de sites agricoles

Des antibiotiques tels que des tétracyclines et des sulfamides sont parfois présents dans les effluents d'élevage (fumiers/lisiers) à des concentrations pouvant atteindre plusieurs mg/kg de matières sèches (Tableau 3-7). Ces familles d'antibiotiques sont effectivement les plus utilisées en médecine vétérinaire destinée aux animaux consommables (cf. section 2.2.2). Les sols amendés par ces fumiers/lisiers animaux peuvent également être contaminés par des antibiotiques à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{kg}$ à la centaine de $\mu\text{g}/\text{kg}$ de matières sèches (Tableau 3-7). En revanche, jusqu'à présent, aucun antibiotique n'a été quantifié dans des sols témoins non amendés par des effluents d'élevage (Hamscher *et al.*, 2000 et 2002).

Par échantillonnage et analyse des excréments, litières et fumiers d'un élevage de jeunes veaux traités oralement par de l'oxytétracycline et de la tylosine, De Ligouro *et al.* (2003), ont montré que les concentrations en antibiotiques dans les effluents d'élevage diminuaient au cours du temps et qu'elles dépendaient des molécules (Tableau 3-8). En effet, les fèces d'animaux traités par de l'oxytétracycline contiennent des concentrations élevées en molécule mère. Selon les auteurs (De Ligouro *et al.*, 2003), cela reflète la faible absorption de cet antibiotique au niveau gastro-intestinal. La litière à J0 est également chargée, à J10 une réduction de la concentration de plus de la moitié est observée. Après transfert à l'extérieur (à J10), les concentrations dans le fumier continuent à diminuer. Dans les fèces, les niveaux en tylosine sont plus faibles qu'en oxytétracycline. Plusieurs raisons peuvent être invoquées (De Ligouro *et al.*, 2003) :

- des doses thérapeutiques plus faibles (20 mg/kg/j contre 60 mg/kg/j),
- une meilleure absorption dans le tractus gastro-intestinal,
- un métabolisme par dégradations abiotiques et biotiques plus important.

Très rapidement les concentrations en tylosine diminuent dans la litière et ne sont plus détectées dans le fumier.

Tableau 3-7 : Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans des fumiers/lisiers animaux (porcs et bovins) et dans les sols amendés par ceux-ci.

Molécules	Concentrations maximales relevées dans les fumiers/lisiers (mg/kg MS)	Concentrations maximales relevées dans les sols amendés (µg/kg MS)	Références
Beta-lactames			
Amoxicilline	4	0	Christian <i>et al.</i> , 2001
Pénicilline G	0	0	
Ceftiofur	216,1*	-	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Macrolides			
Tylosine	Non précisé	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2000
	0 (fumier mature)	0	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
	115,5 (fèces « fraîches »)	-	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
Sulfamides			
Sulfadiazine	1,1	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfadimidine	1,1	15	Christian <i>et al.</i> , 2003
Sulfamérazine	0	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfaméthazine	40	-	
	Non précisé	11	
Sulfaméthoxazole	0	0	
Sulfaméthoxyridazine	0	0	
Sulfathiazole	12,4	-	
	Non précisé	0	
Sulfadiméthoxine	0	0	
	900*	-	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Tétracyclines			
Chlortétracycline	22,5*	-	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	Non précisé	41,8	
Oxytétracycline	19	-	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	0,82	0	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
	871,7 (fèces « fraîches »)	-	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
	Non précisé	8,6	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Tétracycline	66	-	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
	Non précisé	310	
Autres			
Monensine	4,7*	1080	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Salinomycine	0,04	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Tiamuline	0,01	0,7	
Triméthoprim	0	-	

MS : Matières sèches

* valeurs citées par Boxall *et al.* (2004 a) qui ne précisent pas si ces concentrations ont été relevées dans les excréments pendant ou suivant le traitement ou dans des fumiers/lisiers servant d'amendements.

Remarque : les données bibliographiques n'ont pas permis de connaître les concentrations minimales relevées et de calculer des pourcentages d'échantillons positifs, c'est pourquoi, seules les concentrations maximales quantifiées sont indiquées.

Tableau 3-8 : Concentrations en oxytétracycline et en tylosine dans les fèces, les litières, et le fumier de veaux traités (De Liguoro *et al.*, 2003).

Matrices	Oxytétracycline (µg/kg)	Tylosine (µg/kg)
Fèces (J0)	871 700	115 500
Litière (J0)	366 820	32 800
Litière (J10)	160 830	5 400
Fumier (J30)	19 000	0
Fumier (J45)	8 780	0
Fumier (J60)	7 930	0
Fumier (J75)	11 910	0
Fumier (J105)	6 360	0
Fumier (J135)	2 110	0
Fumier mature (5 mois)	820	0

J0 : 1^{er} jour après l'arrêt du traitement.

L'étude de Hamscher *et al.* (2002) donne des indications quant à une accumulation potentielle des antibiotiques dans les sols et quant à la présence de ces molécules à différentes profondeurs des sols. Des prélèvements de sols ont eu lieu en mai 2000, novembre 2000 et mai 2001 alors que des amendements par du fumier contaminé en tétracycline et chlortétracycline ont été réalisés en avril 2000 et 2001. Les concentrations présentes dans les fumiers et relevées aux différentes profondeurs de sol sont indiquées dans le tableau 3-9.

Tableau 3-9 : Concentrations moyennes en antibiotiques à différentes profondeurs de sols amendés par du fumier contaminé en tétracycline et chlortétracycline (Hamscher *et al.*, 2002).

Profondeur du sol (cm)	Concentration en antibiotiques dans les sols amendés par du fumier (en µg/kg)		
	Mai 2000	Novembre 2000	Mai 2001
Tétracycline			
0-10	56,4+/-20,1	43,3+/-22,2	86,2+/-15,3
10-20	100,5+/-68,8	94,2+/-40,3	198,7+/-84,0
20-30	90,5+/-35,4	59,0+/-21,7	171,7+/-65,4
30-60	0	0	0
60-90	0	0	0
Chlortétracycline			
0-10	4,6+/-1,1	5,1+/-1,4	4,6 à 7,3
10-20	4,7+/-0,3	6,0+/-1,2	
20-30	4,8+/-1,2	5,0+/-1,0	
30-60	0	0	0
60-90	0	0	0

Selon les auteurs (Hamscher *et al.*, 2002), les concentrations en tétracycline ne sont pas significativement différentes entre mai 2000 et novembre 2000, ce qui indique qu'il n'y a pas eu de dégradation significative de cette molécule pendant les mois d'été sans nouvel apport de fumier. En revanche, les concentrations en tétracycline sont significativement plus élevées en mai 2001 par rapport à mai 2000 et novembre 2000. Une fertilisation régulière des sols par des fumiers contaminés en antibiotiques vétérinaires (tétracycline et chlortétracycline) agricoles pourraient engendrer leur accumulation. Dans cette étude, aucun antibiotique n'a été détecté à plus de 30 cm de profondeur.

Afin d'évaluer les transferts possibles d'antibiotiques vétérinaires des sols agricoles amendés par des effluents d'élevage vers les eaux de surface et souterraines, certains auteurs ont dopés des fumiers (concentrations non précisées), les ont épandus sur des sols agricoles et ont mesurés les concentrations d'antibiotiques dans les eaux de drainage et d'infiltration. (Boxall *et al.*, 2002 et 2003). Dans les eaux d'infiltration, les antibiotiques ne sont pas détectés ; dans les eaux de drainage, ils le sont à des concentrations maximales pouvant atteindre plusieurs centaines de µg/L (Tableau 3-10). Les plus fortes concentrations sont mesurées lors du premier écoulement. Néanmoins Boxall *et al.*, (2003) ont observé un autre pic de concentration en oxytétracycline 196 jours après l'application de fumier (Figure 3-3).

Tableau 3-10 : Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans les eaux d'infiltration et de drainage de sols agricoles amendés par du fumier dopé en antibiotiques vétérinaires.

Matrices	Molécules	Concentrations maximales (en µg/L)	Type de sol	Référence
Eaux d'infiltrations	Sulfachloropyridazine Oxytétracycline Tylosine	0	Sol sableux	Boxall <i>et al.</i> , 2003
Eaux de drainage	Sulfachloropyridazine	590 (1 ^{er} écoulement)	Sol argileux	Boxall <i>et al.</i> , 2002
	Oxytétracycline	0,78 (1 ^{er} écoulement)	Sol sableux	
Eaux de drainage	Sulfachloropyridazine	613,2 (1 ^{er} écoulement)	Sol argileux	Boxall <i>et al.</i> , 2003
	Oxytétracycline	36,1 (1 ^{er} écoulement)		
	Tylosine	0		

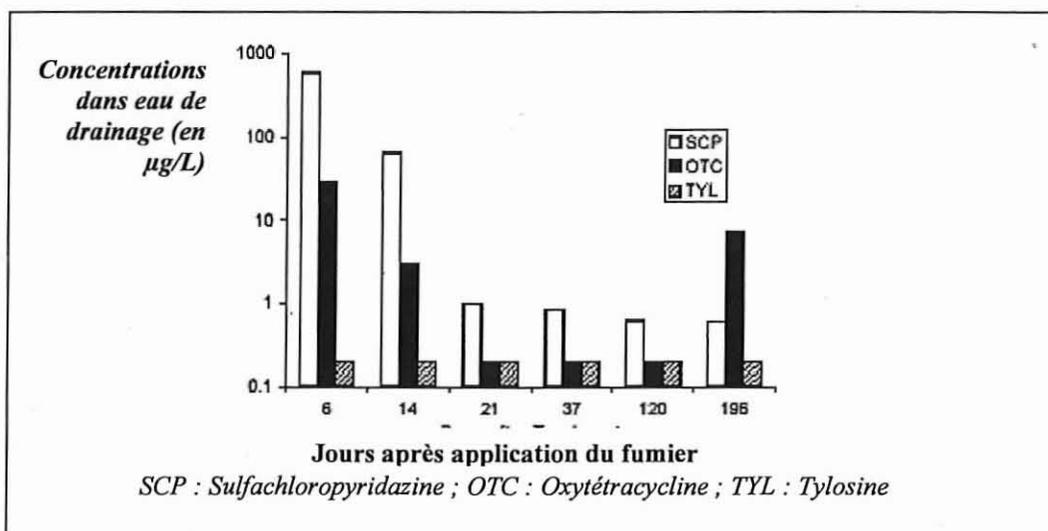


Figure 3-3 : Concentrations relevées dans les eaux de drainage d'un sol argileux amendé par du fumier dopé par des antibiotiques vétérinaires (Boxall *et al.*, 2003).

Des concentrations bien plus faibles ont été relevées dans les eaux de drainage lors d'une deuxième année d'expérimentation conduite par Boxall *et al.* (2003). Selon les auteurs, cela est sans doute dû au fait que, lors de cette deuxième année, les sols avaient été labourés avant l'application du fumier, ce qui avait sans doute engendré des perturbations entre la surface du sol et le système de drainage d'où une réduction du transport des antibiotiques vers les eaux de drainage.

Ces quelques résultats expérimentaux tendent à montrer que les concentrations potentiellement présentes dans les sols et les eaux de drainage/ruissellement/infiltration sont dépendantes de multiples facteurs tels que :

- la concentration dans les amendements (elle-même fonction notamment des doses et quantités d'administration, des taux d'excrétion, de la persistance des molécules)
- les types de sols,
- les profondeurs de sols
- les pratiques agricoles (ex : laboure ou non),
- les événements pluvieux,
- les molécules elles-mêmes.

Par ailleurs, une étude a mis en évidence la présence d'antibiotiques dans les poussières sédimentables d'une porcherie en bâtiment clos (Tableau 3-11) (Hamscher *et al.*, 2003).

Tableau 3-11 : Concentrations en antibiotiques relevées dans des échantillons de poussières sédimentables de porcherie en mg/kg de matières sèches (Hamscher *et al.*, 2003).

Années	OTC	TC	CTC	TYL	CAP	SMZ	Somme
1981	1,10	-	-	0,42	-	1,85	3,37
1982	0,18	-	-	0,09	-	0,06	0,33
1983	-	0,19	2,12	5,65	-	2,90	10,86
1984	-	-	-	-	-	-	-
1985	-	-	-	-	-	-	-
1986	-	-	-	12,18	-	0,32	12,50
1987	-	-	-	8,72	-	0,39	9,11
1988	-	-	-	0,72	-	0,43	1,15
1989	-	-	-	0,45	1,96	0,34	2,75
1990	-	-	-	0,14	-	0,09	0,23
1991	0,43	-	0,32	0,26	9,07	0,41	10,49
1992	-	-	-	0,35	5,49	0,05	5,89
1993	-	0,19	-	0,10	-	0,12	0,41
1994	-	0,23	-	0,37	-	0,12	0,72
1995	-	0,37	0,52	0,29	-	-	1,18
1996	0,29	5,18	-	0,55	-	0,16	6,18
1997	-	0,47	-	0,16	-	-	0,63
1998	-	0,50	-	0,20	-	-	0,70
1999	-	0,61	-	-	-	-	0,61
2000	-	0,19	-	-	-	-	0,19
Nombre d'échantillons positifs	4/20	9/20	3/20	16/20	3/20	13/20	18/20

OTC : oxytétracycline ; TC : tétracycline ; CTC : chlortétracycline ; TYL : tylosine ; CAP : chloramphénicol ; SMZ : sulfaméthazine

3. 1. 4 Concentrations d'antibiotiques relevées au niveau de sites d'aquaculture

L'aquaculture constitue une voie d'introduction directe d'antibiotiques dans l'environnement aquatique. Thurman *et al.* (2002) ont étudié la contamination des eaux de bassins d'incubation de fermes aquacoles aux Etats-Unis. 16 molécules antibiotiques appartenant à 3 classes différentes (6 sulfonamides, 5 tétracyclines et 5 quinolones) ainsi que 3 métabolites de tétracyclines ont été recherchés dans 189 échantillons provenant de 13 aquacultures. Seules

l'oxytétracycline, la sulfadiméthoxine et la tétracycline ont été retrouvées à des concentrations mesurables dans 27 échantillons collectés dans 5 fermes aquacoles (soit dans 14 % des échantillons). C'est la sulfadiméthoxine qui a été la plus fréquemment détectée (dans 12 % des échantillons) avec des concentrations en général comprises entre 0,10 et 1,20 µg/L sauf pour un échantillon en contenant plus de 15 µg/L. L'oxytétracycline a elle été quantifiée dans 4% des échantillons avec des concentrations variant de 0,17 à 2,3 µg/L sauf pour un échantillon en contenant 10 µg/L.

Pour les auteurs, il n'est pas surprenant que ces deux molécules soient les plus fréquemment quantifiées dans les échantillons d'eau de fermes aquacoles puisque que ce sont deux molécules qui sont approuvées pour l'aquaculture par la FDA (Food and Drug Administration).

La tétracycline a également été mesurée dans 2 échantillons sur 189 (soit environ 1% des échantillons) à des concentrations s'élevant à 0,10 et 0,61 µg/L. Selon les auteurs, la présence de tétracycline provient soit des impuretés de l'oxytétracycline, soit de la possible dégradation de celle-ci.

86 % des échantillons prélevés ont été négatifs, néanmoins les auteurs (Thurman *et al.*, 2002) concluent que l'aquaculture peut-être une source d'antibiotiques dans l'environnement.

La présence d'antibiotiques (notamment d'acide oxolinique et d'oxytétracycline) a également été reportée dans des sédiments situés au niveau de sites d'aquaculture (Capone *et al.*, 1996 ; Kerry *et al.*, 1996 ; Perrot, 2000).

Capone *et al.* (1996) ont essayé de déterminer quels facteurs pouvaient influencer les concentrations d'antibiotiques retrouvées dans les sédiments d'aquaculture. Pour cela ils ont investigués 3 sites de salmonicultures marines et dosé l'oxytétracycline dans les sédiments (Tableau 3-12).

Tableau 3-12 : Concentrations en oxytétracycline dans les sédiments situés sous les cages de salmonicultures et dans le périmètre proche (Capone *et al.*, 1996).

Echantillons		Moment échantillonnage	Concentrations détectées en mg/kg MS
Ferme 1 : traitement avec 3 kg d'oxytétracycline (0,5 kg/cage)			
Sédiments superficiels (0-2 cm)	Sous cage	1er jour du traitement	0 à 1,5
	Périmètre à 0 m		0
	Périmètre à 30 m		0
Ferme 2 : traitement avec 9,5 kg d'oxytétracycline (3,2 kg/cage)			
Sédiments superficiels (0-2 cm)	Sous cage	Quelques jours après traitement	0,7 à 1,0
	Périmètre à 0 m		0,2 à 0,8
	Périmètre à 30 m		0 à 1,7
	Périmètre à 200 m		0
Ferme 3 : traitement avec 186 kg d'oxytétracycline (20 kg/cage)			
Sédiments superficiels (0-2 cm)	Sous cage	30 jours avant le traitement	0 à 2
	Périmètre à 30 m		1,6
	Périmètre >100 m		0
	Sous cage	Pendant le traitement	1 à 4,2
	Périmètre >100 m		0

MS : Matières sèches

Ces salmonicultures sont situées dans l'océan Atlantique ; la profondeur, la salinité et la température des sédiments varient respectivement de 16 à 25 m ; de 27 ‰ à 30 ‰ et de 10°C

à 12°C. Les prélèvements ont été effectués le long de transects linéaires⁴ dans le sens du courant. Dans ces conditions, plusieurs observations ont été faites par les auteurs :

- les concentrations les plus importantes relevées sous les cages de salmonicultures l'ont été dans la ferme 3 qui a utilisé les plus grandes quantités d'oxytétracycline,
- la présence d'oxytétracycline semble rester relativement localisée (au delà de 100 m mesurés à partir du bord de la cage le long du transect linéaire, aucun n'échantillon n'est positif),
- dans la ferme 3, des concentrations en oxytétracycline ont été détectées avant le traitement. selon les auteurs (Capone *et al.*, 1996), ces quantités résiduelles d'oxytétracycline pourraient provenir des traitements précédemment réalisés dans cette ferme (447 kg et 426 kg d'oxytétracycline respectivement 2 ans et 1 an auparavant).

Des concentrations d'antibiotiques ont également été mesurées dans la faune sauvage vivant à proximité de sites aquacoles (Tableau 3-13) (Boxall *et al.*, 2004 a).

Tableau 3-13 : Concentrations d'antibiotiques mesurées dans la faune sauvage vivant à proximité de sites aquacoles (Boxall *et al.*, 2004 a).

Faune	Molécules	Concentrations détectées (µg/g de tissus)	Régions
Poissons sauvages	Oxytétracycline	0,05-1,3	Finlande
	Acide oxolinique	0,01-13,59 et <0,01-15,74	Norvège
	Fluméquine	0,06-1,12	Norvège
Mollusques et crustacés	Oxytétracycline	0,1-3,8	USA
	Acide oxolinique	0,03-3,77	Norvège

Le plasma, les muscles et le foie chez les poissons et, l'hémolymphe et le muscle chez les crustacés peuvent être contaminés (Perrot, 2000). Après l'arrêt du traitement, les concentrations et le pourcentage d'échantillons positifs tendent à diminuer (Perrot, 2000). Néanmoins les organes et tissus de la faune sauvage vivant à proximité d'aquacultures peuvent être, à certain moment, contaminés par des antibiotiques à des concentrations pouvant atteindre plusieurs µg/g de tissus. Ces concentrations dépassent parfois les LMR (Limites Maximales de Résidus) actuellement appliquées dans l'Union Européenne pour ces antibiotiques dans le cas des espèces d'élevage (Tableau 3-14) (FAO, 2002).

Tableau 3-14 : LMR (Limites Maximales de Résidus) de 3 antibiotiques actuellement appliquées dans l'Union Européenne concernant les espèces d'élevage (FAO, 2002).

Molécules	LMR (en µg/g de tissus)	Espèces concernées
Oxytétracycline	0,1	Toutes les espèces alimentaires
Fluméquine	0,6	Salmonidés
Acide oxolinique	0,3	Poissons téléostéens

3.1.5 Concentrations d'antibiotiques relevées dans les eaux de surface

8 études confondues (Hirsch *et al.*, 1999 ; Lindsey *et al.*, 2001 ; Brown, 2004 ; Kolpin *et al.*, 2002 ; Christian *et al.*, 2003 ; Sacher et Stoks, 2003 ; Metcalfe *et al.*, 2004 ; Zuccato *et al.*,

⁴ La méthode du transect linéaire consiste à échantillonner le secteur étudié grâce à des trajets rectilignes représentatifs

2004), sur les 65 molécules antibiotiques recherchées au moins une fois dans les eaux de surface, 39 (soit 60%) n'ont jamais été quantifiées. Ce sont majoritairement (Tableau 3-15):

- des β -lactames,
- les quinolones vétérinaires (enrofloxacin, sarafloxacin, ...),
- certains sulfamides.

Tableau 3-15 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux de surface.

β-lactames	Glycopeptides	Synergystines
Ampicilline	Vancomycine	Virginiamycine
Benzylpénicilline	Imidazoles	Tétracyclines
Ceftriaxone	Metrodinazole	Doxycycline
Cloxacilline	Ronidazole	Meclocycline
Dicloxacilline	Macrolides	Autres
Méthicilline	Erythromycine	<i>Carbadox</i>
Mezlocilline	Oléandomycine	Dapsone
Nafcilline	Sulfamides	<i>Furazolidone</i>
Oxacilline	Sulfacétamide	<i>Olaquinox</i>
Pénicilline G	<i>Sulfachloropyridazine</i>	
Pénicilline V	Sulfadiazine	
Phénoxyéthylpénicilline	<i>Sulfaguanidine</i>	
Quinolones	<i>Sulfamérazine</i>	
Acide oxolinique	<i>Sulfaméthoxyypyridazine</i>	
Acide pipémidique	<i>Sulfamoxazole</i>	
Enoxacine	<i>Sulfaquinoxaline</i>	
<i>Enrofloxacin</i>	<i>Sulfisomidine</i>	
<i>Sarafloxacin</i>	Sulfisoxazole	

En italique sont indiquées les molécules antibiotiques strictement utilisées en médecine vétérinaire.

Les molécules les plus fréquemment quantifiées sont au contraire (Tableau 3-16) :

- des macrolides avec principalement la déhydro-érythromycine, l'azithromycine, la clarithromycine, la roxithromycine et la spiramycine,
- certains sulfamides avec surtout le sulfaméthoxazole, la sulfapyridine et la sulfadimidine,
- la triméthoprime (molécule associée aux sulfamides dans les spécialités antibiotiques).

Ce sont environ les mêmes molécules que dans les cas des eaux usées urbaines (brutes et après épuration).

Les concentrations relevées sont en général inférieures au $\mu\text{g/L}$ sauf pour la déhydro-érythromycine, le sulfaméthoxazole et la sulfadiméthoxime qui ont été respectivement quantifiées à $1,7 \mu\text{g/L}$, $1,9 \mu\text{g/L}$ et $15 \mu\text{g/L}$ (Tableau 3-16).

Certains auteurs ont tenté de mettre en évidence l'origine des antibiotiques retrouvés dans les eaux de surface. Dans l'étude de Christian *et al.* (2003), selon les auteurs, aucune différence significative n'a été observée quant à la présence des antibiotiques dans les régions rurales et urbaines investiguées. En revanche, l'étude de Yang et Carlson (2005) conduite sur la rivière Poudre située aux Etats-Unis a permis de conclure que dans ce cas, les 5 tétracyclines recherchées semblaient avoir une double origine (urbaine et agricole), tandis que les 6 sulfamides seraient principalement d'origine urbaine.

Tableau 3-16 : Concentrations en antibiotiques relevées dans les eaux de surface.

Molécules	Niveaux de concentrations ($\mu\text{g/L}$)	Nombre d'échantillons positifs	Références
β-lactames			
Amoxicilline	0 à 0,006	4/52 (7,7 %)	b
Flucloxacilline	0 à 0,007	1/40 (2,5 %)	b
Pipéracilline	0 à 0,048	6/40 (15 %)	b
Quinolones			
Ciprofloxacine	0 à 0,0261	8/180 (4,4 %)	b, d, f, h
Norfloxacine	0 à 0,120	1/134 (0,7 %)	d
Ofloxacine	0 à 0,020	6/69 (8,7 %)	b
Lincosanides			
Lincomycine	0 à 0,73	24/111 (21,6 %)	d, h
Clindamycine	0 à \approx 0,033	35/52 (67,3 %)	b, g
Macrolides			
Azithromycine	0 à \approx 0,013	14/40 (35 %)	b
Clarithromycine	0 à 0,260	44/90 (48,9 %)	b, c, f, g, h
Déhydro-érythromycine	0 à 1,7	107/216 (49,5 %)	a, c, d, f, g, h
Roxithromycine	0 à 0,560	60/212 (28,3 %)	a, c, d, g
Spiramycine	0 à 0,0438	1/16 (6,2 %)	h
<i>Tylosine</i>	0 à 0,28	14/136 (10,3 %)	d
Phénicolés			
Chloramphénicol	0 à 0,06	4/64 (6,2 %)	c
Sulfamides			
Sulfadiméthoxine	0 à 15	6/330 (1,8 %)	d, e
Sulfadimidine	0 à 0,007	6/52 (11,5 %)	b
Sulfaméthazine	0 à 0,22	7/344 (2,0 %)	d, e
Sulfaméthizole	0 à 0,13	1/108 (0,9 %)	d
Sulfaméthoxazole	0 à 1,9	104/434 (24,0 %)	a, b, c, e, f, g
Sulfapyridine	0 à 0,022	2/4 (50 %)	f
Sulfathiazole	0 à 0,08	1/138 (0,7%)	e
Tétracyclines			
Chlortétracycline	0 à 0,69	2/269 (0,7 %)	d, e
Oxytétracycline	0 à 0,34	1/272 (0,4 %)	d, e
Tétracycline	0 à 0,11	2/269 (0,7 %)	d, e, f
Triméthoprim			
Triméthoprim	0 à 0,710	79/300 (26,3 %)	b, c, d, f

a : Brown, 2004 ; b : Christian et al., 2003 ; c : Hirsch et al., 1999 ; d : Kolpin et al., 2002 ; e : Lindsey et al., 2001 ; f : Metcalfe et al., 2004 ; g : Sacher et Stoks, 2003 ; h : Zuccato et al., 2004

En italique sont indiquées les molécules antibiotiques strictement utilisées en médecine vétérinaire.

3. 1. 6 Concentrations d'antibiotiques relevées dans les eaux souterraines

Dans les eaux souterraines, sur 34 antibiotiques recherchés lors des études conduites par Hirsch et al. (1999), Sacher et al. (2001) et Lindsey et al., 2001, 31 molécules (soit 91% des antibiotiques) n'ont jamais été quantifiées (Tableau 3-17) et seuls le sulfaméthoxazole, la sulfaméthazine et la déhydro-érythromycine ont déjà été retrouvés (Tableau 3-18). Hamscher

et al. (2000) cités par Boxall *et al.* (2004 a) ont également quantifié des tétracyclines (chlortétracycline, oxytétracycline et tétracycline) et la tylosine (macrolide vétérinaire) dans des eaux souterraines (Tableau 3-18).

Tableau 3-17 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux souterraines.

β-lactames	Macrolides	Synergystines
Amoxicilline	Clarithromycine	Virginiamycine
Cloxacilline	Erythromycine	Tétracyclines
Dicloxacilline	Oléandomycine	Chlortétracycline
Méthicilline	Roxithromycine	Doxycycline
Nafcilline	Spiramycine	Oxytétracycline
Oxacilline	<i>Tylosine</i>	Tétracycline
Pénicilline G	Phénicolés	Autres
Pénicilline V	Chloramphénicol	Dapsone
Imidazoles	Sulfamides	Furazolidone
Métrodinazole	<i>Sulfachloropyridazine</i>	Triméthoprim
Ronidazole	Sulfadiazine	
	Sulfadiméthoxime	
	Sulfadimidime	
	<i>Sulfamérazine</i>	
	Sulfathiazole	

En italique sont indiquées les molécules antibiotiques strictement utilisées en médecine vétérinaire.

Tableau 3-18 : Concentrations en antibiotiques relevées dans des eaux souterraines.

Molécules	Niveaux de concentrations (µg/l)	Nombre d'échantillons positifs	Référence
Sulfamides			
Sulfaméthoxazole	0 à 0,470	14/170 (8,2 %)	Hirsch <i>et al.</i> , 1999 ; Sacher <i>et al.</i> , 2001 ; Lindsey <i>et al.</i> , 2001
Sulfaméthazine	0 à 0,160	2/59 (3,4 %)	Hirsch <i>et al.</i> , 1999
Macrolides			
Déhydro-érythromycine	0 à 0,049	10/105 (9,5 %)	Sacher <i>et al.</i> , 2001
Tylosine	0,42*	Non précisé	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Tétracyclines			
Chlortétracycline	0,22*	Non précisé	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Oxytétracycline	0,19*	Non précisé	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Tylosine	0,16*	Non précisé	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a

* Boxall *et al.* (2004 a) citent la publication de Hamscher *et al.* (2000) que nous n'avons pu nous procurer mais, ne précisent pas tous les antibiotiques recherchés, les niveaux de concentrations quantifiées et le nombre d'échantillons positifs ; c'est pourquoi, seules les concentrations maximales sont indiquées.

Par ailleurs, Holm *et al.* (1995), ont mis en évidence la contamination des eaux souterraines par des sulfamides, à proximité d'une décharge de déchets d'une industrie pharmaceutique. Les concentrations dans les eaux souterraines atteignent dans ce cas des valeurs bien plus élevées, de l'ordre du mg/L. Néanmoins, au delà de 50 mètres de distance de la décharge, les

concentrations diminuent et au delà de 150 mètres, aucun des sulfamides n'est quantifiable (Tableau 3-19).

Tableau 3-19 : Concentrations maximales (en mg/L) en sulfamides relevées dans les eaux souterraines situées à différentes distances d'une décharge d'une industrie pharmaceutique (Holm *et al.*, 1995).

Molécules	Distance par rapport à la décharge (m)								
	0	15	37	50	82	115	150	237	260
Acide sulfanilique	6470	10440	5530	1610	0	0	0	0	0
Sulfanilamide	170	300	170	40	0	0	0	0	0
Sulfaguanidine	1600	900	480	540	0	0	0	0	0
Sulfadiazine	480	1160	440	80	0	0	0	0	0
Sulfadimidine	900	900	310	140	0	0	0	0	0
Sulfaméthizole	310	330	190	70	0	0	0	0	0

3.1.7 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des eaux brutes utilisées pour la fabrication d'eau potable

L'étude conduite par Kolpin *et al.* (2002) aux Etats-Unis a mis en évidence la présence de certains antibiotiques dans des eaux de surface (cf. section 3.1.5) dont certaines sont utilisées comme ressources en eau potable. Sacher et Stocks (2003) ont également trouvé des antibiotiques dans certaines prises d'eau potable aux Pays-Bas (Tableau 3-20).

Tableau 3-20: Concentrations détectées et proportions d'échantillons positifs en antibiotiques dans 4 prises d'eau potable aux Pays-Bas (Sacher et Stoks, 2003).

Molécules	Concentrations détectées (en ng/L) et proportions d'échantillons positifs (en %)			
	Prise 1	Prise 2	Prise 3	Prise 4
Clarithromycine	0 à 14 (33,3 %)	0	0	0
Déhydro-érythromycine	13 à 110 (100 %)	0 à 39 (72,7 %)	0	0
Roxithromycine	0 à 15 (33,3 %)	0	0	0
Clindamycine	0 à 15 (58,3 %)	0	0	0
Sulfaméthoxazole	10 à 53 (100 %)	0 à 20 (54,5 %)	0	0

Pour les auteurs (Sacher et Stocks, 2003), les prises d'eau potable 1 et 2 sont plus contaminées car plus influencées par des eaux de surface.

3.1.8 Concentrations d'antibiotiques relevées dans des eaux potables

Dans des eaux potables, seule la tylosine a été quantifiée à des concentrations de 0,6 et 1,7 ng/L (Tableau 3-21).

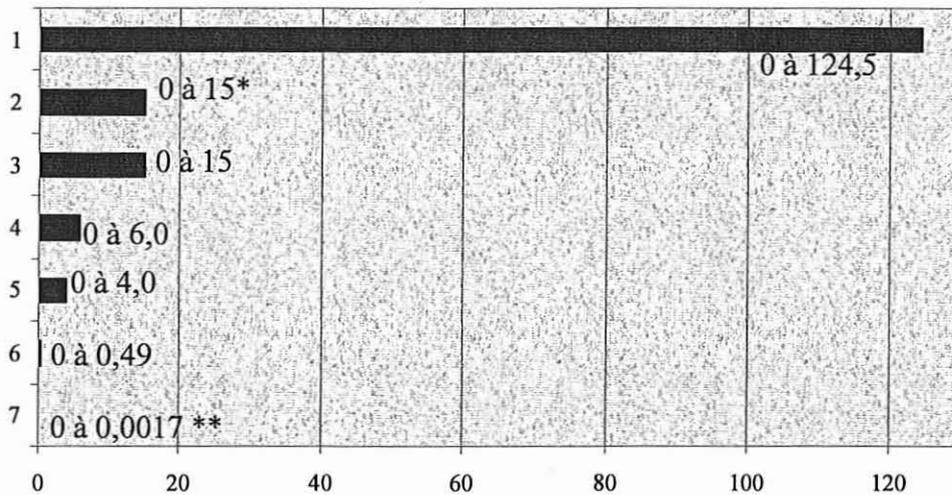
Tableau 3-21 : Résultats de recherche d'antibiotiques dans des eaux potables au Canada, en France et en Italie.

Pays	Prélèvements	Antibiotiques recherchés	Limite de quantification en ng/L	Concentrations en ng/L	Références
Canada	Eaux potables de 10 villes canadiennes	18 sulfonamides 2 macrolides 4 quinolones 4 tétracyclines	5-75 10-150 20-100 50-150	0 0 0 0	Tauber, 2003
France	3 usines de traitement d'eau potable	14 antibiotiques	20-36	0	Beausse <i>et al.</i> , 2004
Italie	3 eaux potables de 3 villes (Milan, Lodi et Valse)	Ceftriaxone Erythromycine Lincomycine Spiramycine Tylosine	1,80 0,03 0,02 0,75 0,25	0 0 0 0 0 / 0,6 / 1,7	Zuccato <i>et al.</i> , 2000

3.1.9 Conclusion intermédiaire

Cette revue bibliographique a montré que certaines molécules antibiotiques sont présentes dans les différentes matrices étudiées. Les ordres de concentrations relevées toutes études et toutes molécules confondues sont indiqués pour les matrices liquides et les matrices solides dans les figures 3-4 et 3-5 respectivement.

De plus, la proportion d'antibiotiques recherchés mais jamais quantifiés est plus importante dans les eaux souterraines que dans les eaux de surface et les eaux usées (91% contre 61 et 66 %).



Niveaux de concentrations en antibiotiques mesurés dans les matrices liquides (µg/L)

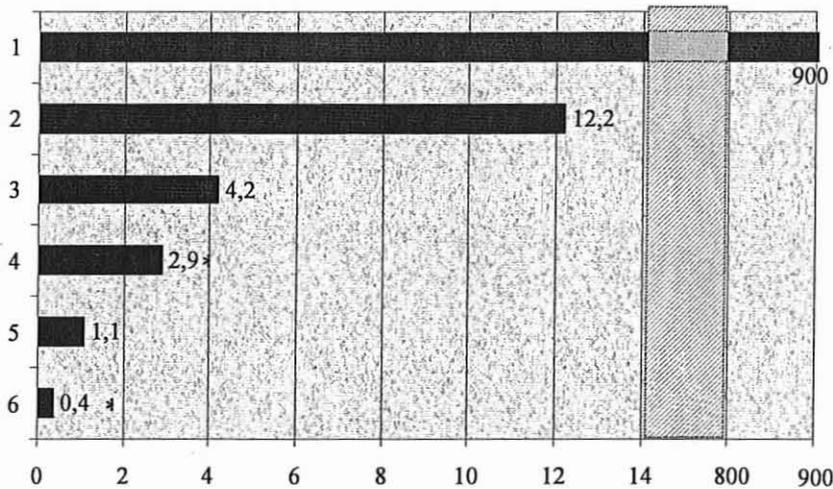
1 : Eaux usées hospitalières ; 2 : Eaux de surface ; 3 : Eaux de bassin d'aquaculture ; 4 : Eaux urbaines en sortie de station d'épuration ; (après traitement épuratoire) ; 5 : Eaux usées brutes urbaines (avant traitement épuratoire) ; 6 : Eaux souterraines ; 7 : Eaux potables

* concentrations en général inférieures aux µg/L sauf pour 3 molécules dont la sulfadiméthoxime quantifiée une fois à 15 µg/L (Lindsey et al., 2001)

** ne concerne qu'une seule molécule (la tylosine)

Les données prennent en compte l'ensemble des molécules antibiotiques mais, la représentation graphique matérialise, pour chaque matrice, la concentration maximale de la molécule quantifiée à la plus forte teneur.

Figure 3-4 : Niveaux de concentrations en antibiotiques mesurés dans les matrices liquides (en µg/L).



Niveaux de concentrations en antibiotiques mesurés dans les matrices solides (en mg/kg de matières sèches)

1 : Excréments-fumiers/lisiers animaux ; 23 : Poussières de porcherie ; 3 : Sédiments au niveau de sites d'aquaculture ; 4 : Boues de station d'épuration urbaine ; 5 : Sols amendés par des fumiers/lisiers animaux ; 6 : Sols amendés par des boues de stations d'épuration urbaines

* ne concerne que des fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine)

Les données prennent en compte l'ensemble des molécules antibiotiques mais, la représentation graphique matérialise, pour chaque matrice, la concentration maximale de la molécule quantifiée à la plus forte teneur.

Figure 3-5: Niveaux de concentrations en antibiotiques mesurés dans les matrices solides (en mg/kg de matières sèches).

3. 2 Persistance des antibiotiques dans l'environnement

La persistance des antibiotiques dans l'environnement dépend des dégradations qu'ils vont subir, elles-mêmes dépendantes des caractéristiques physico-chimiques des molécules et des conditions environnementales. Dans un premier temps, les principales caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques sont présentées, puis les mécanismes de dégradations que les antibiotiques peuvent subir dans l'environnement sont abordés et enfin les données de persistance relevées dans la bibliographie sont indiquées.

3. 2. 1 Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques et conséquences en terme de comportement environnemental

Les caractéristiques physico-chimiques des principales familles d'antibiotiques sont indiquées dans le tableau 3-22.

Ces caractéristiques physico-chimiques permettent d'avoir des informations concernant le comportement potentiel des antibiotiques dans l'environnement.

Toutes les familles d'antibiotiques ont des constantes de Henry⁵ très faibles ($< 0,1 \text{ Pa.L/mol}$) (Rogers, 1999) ; elles sont donc très peu volatilisables. Le compartiment air sera *a priori* non ou très peu contaminé par les molécules antibiotiques.

Les antibiotiques dans leur ensemble sont de légèrement solubles à fortement solubles dans l'eau. Au sein même de chaque famille, ces solubilités sont hétérogènes. Ce sont les macrolides qui sont les moins hydrosolubles et les aminoglycosides les plus hydrosolubles.

Les coefficients $\log Kow^6$ sont tous inférieurs à 3,9 (avec des différences néanmoins très importantes) : les antibiotiques ne sont pas des composés ayant un fort potentiel de sorption (Rogers, 1999). Ce n'est donc pas cette hydrophobicité qui explique la sorption élevée observée pour certaines molécules telles que les tétracyclines et les quinolones (Huang *et al*, 2001 ; Tolls, 2001 ; Thiele-Bruhn, 2003). En effet ces molécules ont des coefficients $\log Kow$ relativement faibles or leurs coefficients Kd^7 sont au contraire relativement élevés (Tableau 3-24) indiquant une sorption importante. Le coefficient Kd^7 varie de 290 à 1620 L/kg pour les tétracyclines et de 310 à 6310 L/kg pour les fluoroquinolones alors qu'il est bien plus faible par exemple pour les sulfamides (de 0,6 à 4,9 L/kg).

⁵ La constante de Henry (Hc) est le rapport de la concentration d'une molécule dans la phase gazeuse sur la concentration en phase aqueuse. Ainsi, les composés à faible constante de Henry auront tendance à rester en phase aqueuse alors que ceux à Hc élevée se répartiront préférentiellement en phase gazeuse (Howards, 1989).

⁶ Le $\log Kow$ (coefficient de partage octanol/eau) correspond au rapport entre la concentration à l'équilibre d'une substance chimique dans l'octanol et la concentration en cette même substance dans l'eau (Howards, 1989). Il représente l'hydrophobicité d'une molécule. Selon Rogers (1999), pour $\log Kow < 2,5$, le potentiel de sorption est faible, pour $\log Kow$ compris entre 2,5 et 4,0, le potentiel de sorption est modéré, et au-delà de 4,0 le potentiel de sorption est élevé (Rogers, 1999).

⁷ Le Kd (coefficient de partage carbone-organique-eau) est le rapport entre la concentration en élément adsorbé et la concentration à l'état dissous à l'équilibre. Plus la valeur est élevée, plus la sorption est importante (Howards, 1989).

Tableau 3-22 : Caractéristiques physico-chimiques et valeurs de K_d^7 et K_{oc}^8 des principales classes d'antibiotiques (Thiele-Bruhn, 2003).

Familles d'antibiotiques	Masses moléculaires (g/mol)	pKa	Constante de Henry Hc (Pa.L/mol)	Solubilité dans l'eau (mg/L)	Log Kow	K_d^7 (L/kg)	K_{oc}^8 (L/kg)
Aminosides	332,4 à 615,6	6,9 à 8,5	$8,5 \times 10^{-12}$ à $4,1 \times 10^{-8}$	10 000 à 50 0000	- 8,1 à - 0,8		-
β -lactames	334,4 à 615,6	2,7	$2,5 \times 10^{-19}$ à $1,2 \times 10^{-12}$	22 à 10 100	0,9 à 2,9		-
Fluoro-quinolones	229,5 à 417,6	6,0 et 8,6	$5,2 \times 10^{-17}$ à $3,2 \times 10^{-8}$	3,2 à 17 790	-1,0 à 1,6	260 à 3 037	1 100 à 768 740
Glyco-peptides	1450,7	5,0	Négligeable	>1 000	Non soluble dans octanol		-
Imidazoles	171,5 à 315,3	2,4	$2,3 \times 10^{-13}$ à $2,7 \times 10^{-10}$	6,3 à 407	-0,02 à 3,9	0,57 à 0,91	35 à 57
Macrolides	687,9 à 916,1	7,7 à 8,9	$7,8 \times 10^{-23}$ à $4,8 \times 10^{-22}$	0,45 à 15	1,6 à 3,1	8,3 à 128	110 à 7 990
Polypeptides	499,6 à 1038		Négligeable à $2,8 \times 10^{-23}$	Non soluble à complètement soluble	-1,0 à 3,2		5 300 à 30 000
Sulfamides	172,2 à 300,3	2 à 3 et 4,5 à 10,6	$1,3 \times 10^{-12}$ à $1,8 \times 10^{-8}$	7,5 à 1 500	-0,1 à 1,7	0,6 à 7,4	18 à 323
Tétracyclines	444,5 à 527,6	3,3 / 7,7/ 9,3	$1,7 \times 10^{-36}$ à $2,0 \times 10^{-26}$	230 à 52 000	-1,3 à 0,05	77,6 à 3 020	195 à 93 320

D'autres mécanismes gouvernent la sorption des antibiotiques :

- pour les tétracyclines, selon les auteurs (Tolls, 2001 ; Loke *et al.*, 2002 ; Thiele-Bruhn, 2003), trois mécanismes sont impliqués : la complexation à des ions divalents comme le Ca^{2+} , des échanges d'ions et, des liaisons hydrogènes entre des groupements acides des acides humiques et des groupements polaires des molécules. Les tétracyclines ayant plusieurs pKa⁹ sont effectivement des molécules pouvant se retrouver aux pH

⁸ Le K_{oc} (coefficient de partage carbone organique-eau) est le rapport entre la quantité adsorbée d'un composé par unité de poids de carbone organique du sol ou du sédiment et la concentration en ce même composé en solution aqueuse à l'équilibre. La tendance d'un composé à s'adsorber sur un sol dépend de ses propriétés physico-chimiques et de la teneur en carbone organique du sol ou du sédiment. Le log K_{oc} peut être utilisé pour déterminer la mobilité d'un composé dans les sols : plus le K_{oc} ou log K_{oc} est grand, plus le composé est immobile (Howards, 1989).

⁹ La constante de dissociation (pKa) représente le degré d'ionisation d'une molécule à un pH connu (Howards, 1989).

environnementaux (5 à 9, selon Howards, 1989) sous forme ioniques, (notamment sous forme d'anions divalents),

- entre les quinolones et les surfaces minérales, il y aurait formation de ponts cationiques (Tolls, 2001) ; de même aux pH environnementaux, les fluoroquinolones sont en partie sous forme ionisée (pK_a^9 de 6,0 et 8,6)
- les aminoglycosides sont des composés très polaires ($\log K_{ow}$ de -8,1 à -0,8) mais possèdent des groupes aminés pouvant se charger positivement en conditions acides (pK_a^9 de 6,9 à 8,5), ce qui facilite sans doute l'adsorption sur matériel argileux typiquement chargé négativement (Huang *et al.*, 2001).

En revanche les beta-lactames et les imidazoles ayant des pK_a^9 acides (2,6 et 2,4 respectivement) sont, aux pH de l'environnement, principalement sous forme anioniques et ne peuvent former de liaisons ioniques avec la matière organique typiquement chargée négativement également, ce qui peut expliquer en partie leurs faibles coefficients de sorption (0,57 à 0,91 L/kg pour les imidazoles).

Les Koc disponibles varient de 35 pour les imidazoles à 768 740 L/kg pour les fluoroquinolones.

Au vu des valeurs de K_d et Koc, et malgré des variations au sein d'une même famille, la figure 3-6 schématise un classement des antibiotiques en fonction de leur sorption et leur mobilité.

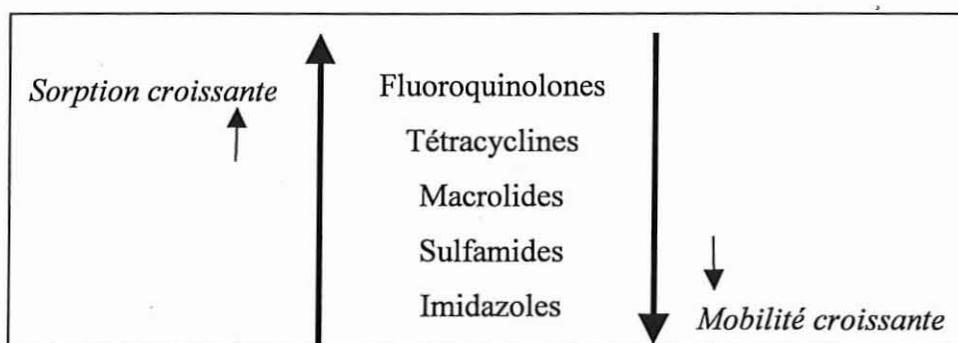


Figure 3-6 : Familles d'antibiotiques les plus sorbées et les plus mobiles.

De plus, pour un même antibiotique, comme le montre le tableau 3-23, les K_d et Koc varient en fonction des caractéristiques de la matrice solide en question. Ils varient notamment en fonction :

- du pH : le K_d de sulfamides augmente par exemple de <1 à 30 quant le pH d'un sol diminue de 8 à 4 (Thiele-Bruhn, 2003). Ceci peut être expliqué par le fait qu'à pH 4 les sulfamides sont principalement sous forme cationiques et donc des liaisons ioniques avec la matière organiques chargée négativement sont possibles. Le $\log K_{ow}$ et donc les liaisons hydrophobes seraient également influencés par le pH (Thiele-Bruhn 2003),
- de la quantité en matières organiques. Par exemple pour la sulfapyridine, à pH quasi égal (6,9 et 7,0), la sorption est plus élevée dans le sol dont le taux de carbone organique est égal à 2,4 % ($K_d = 7,4$ L/kg) par rapport au sol dont ce taux est de 1,6% ($K_d = 1,6$ L/kg) (Tableau 3-23),
- de la composition en matières organiques. Par exemple, la sorption de l'oxytétracycline augmente avec l'augmentation de l'aromaticité des constituants organique d'un sol (Thiele-Bruhn, 2003),
- de la température. Le K_d de la sulfachlorpyridazine varie en fonction de la température (Figure 3-7) (Boxall *et al.*, 2003).

Tableau 3-23 : Coefficients Kd et Koc des antibiotiques dans différentes matrices
(Thiele-Bruhn, 2003).

Molécules	Concentration *	Matrices / pH / composition en carbone organique en %	Kd (L/kg)	Koc (L/kg)
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine	250 µg/L	Boues de station d'épuration /6,5/37	417	1 127
	2-200 mg/kg	Sable glaiseux / 5,3/0,70	427	61 000
Enrofloxacin	2-200 mg/kg	Terre grasse /7,5/1,58	260	16 510
	2-200 mg/kg	Sable glaiseux /5,3/0,70	496	70 910
	2-200 mg/kg	Sable glaiseux /6,0/1,23	1 230	99 980
	2-200 mg/kg	Argile / 4,9 / 1,63	3 037	186 340
	2-200 mg/kg	Terre grasse / 5,3 / 0,73	5 612	768 740
Ofloxacin	2-200 mg/kg	Sable glaiseux /5,3/0,70	309	44 140
Imidazoles				
Métrocinazole	1,25-25 mg/kg	Sable /5,6/1,4	0,54	39
	1,25-25 mg/kg	Sable /6,3/1,5	0,57	38
	1,25-25 mg/kg	Sable glaiseux /6,1/1,6	0,67	42
	1,25-25 mg/kg	Sable glaiseux /5,6/1,1	0,62	56
Fenbendazole	0,5-100 mg/kg	Vase /6,9 /2,4	0,84	35
	0,5-100 mg/kg	Vase /7,0/1,6	0,91	57
Macrolides				
Tylosine	1,25-25 mg/kg	Sable /6,3/1,5	8,3	553
	1,25-25 mg/kg	Sable /5,6/1,4	10,8	771
	1,25-25 mg/kg	Argile sableuse /5,6/1,1	62,3	5 660
	1,25-25 mg/kg	Sable glaiseux /6,1/1,6	128	7.990
Sulfamides				
Sulfachloro-pyridazine	0,05-20 mg/kg	Sable argileux /6,8	0,9	
	0,05-20 mg/kg	Terre argileuse/6,5	1,8	
	Non précisé	Argile /6,2/3,1	4	129
Sulfadimidine	0,2-25 mg/kg	Vase /6,9 / 1,1	0,9	80
	0,2-25 mg/kg	Sable /5,2/0,9	1,3	139
	0,2-25 mg/kg	Argile sableuse /6,3/1,2	2,0	170
	1,0-10 mg/kg	Vase /7,0/1,6	2,4	149
	Non précisé	Argile /6,2/3,1	3	97
	0,2-25 mg/kg	Sable argileux /5,6/2,3	3,5	151
Sulfaméthazine	Non précisé	Sol argileux **/non précisé	0,60**	60*
	0,2-25 mg/kg	Vase /6,9/1,1	1,0	82
	0,2-25 mg/kg	Sable /5,2/0,9	1,2	174
	0,2-25 mg/kg	Argile sableuse /6,3/1,2	2,0	208
	0,2-25 mg/kg	Sable argileux /5,6/2,3	3,1	125
Sulfapyridine	0,1-500 mg/kg	Vase /7,0/1,6	1,6	101
	1-10 mg/kg	Vase /7,0/1,6	3,5	217
	0,1-500 mg/kg	Vase /6,9/2,4	7,4	308
Sulfadiazine	1-10 mg/kg	Vase /7,0/1,6	2,0	124
	Non précisé	Argile /6,2/3,1	2,5	81
Sulfanilamide	1-10 mg/kg	Vase /7,0/1,6	1,7	106
Sulfadiméthoxine	1-10 mg/kg	Vase /7,0/1,6	2,3	143
	Non précisé	Argile /6,2/3,1	10	323
Sulfaisoxazole	Non précisé	Argile /6,2/3,1	1,5	48

Molécules	Concentration	Matrices / pH / composition en carbone organique en %	Kd (L/kg)	Koc (L/kg)
Sulfamides (suite)				
Sulfathiazole	Non précisé	Argile /6,2/3,1	3	97
Non précisé	Non précisé	Sol non précisé /8 et 4/	<1 et 30	
Tétracyclines				
Oxytétracycline	2,5-50 mg/kg	Sable /6,3/1,5	417	27 790
	2,5-50 mg/kg	Sable /5,6/1,4	670	47 880
	2,5-50 mg/kg	Sable glaiseux /6,1/1,6	680	42 500
	2,5-50 mg/kg	Argile sableuse /5,6/1,1	1 026	93 320
	Non précisé	Boue de station d'épuration /6,5/37	3 020	8 160
Triméthoprime				
Triméthoprime	500 µg/L	Boues de station d'épuration /6,5/37	76	205

* les concentrations en mg/kg signifient en mg/kg de matières sèches

** Boxall et al, 2004 a

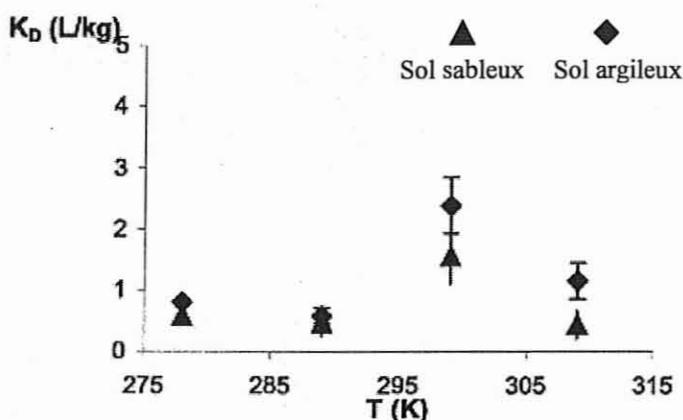


Figure 3-7 : Influence de la température (en Kelvin, K) sur le coefficient de sorption Kd de la sulfachloropyridazine dans un sol sableux et un sol argileux (Boxall *et al.*, 2003).

La sorption gouvernée par les caractéristiques intrinsèques de l'antibiotique et par les conditions environnementales est un paramètre majeur parce qu'elle :

- influence la disponibilité d'une molécule et donc sa dégradation qu'elle soit abiotique ou biotique, ainsi que sa quantification par les méthodes analytiques,
- gouverne la répartition d'une molécule dans les phases aqueuses et solides et donc les concentrations dans les différentes matrices environnementales.

3. 2. 2 Mécanismes de dégradation des antibiotiques dans l'environnement

Les antibiotiques peuvent subir des dégradations biotiques (biodégradation) et abiotiques (photodégradation et hydrolyse chimique principalement ; les réactions avec les radicaux hydroxyl ou l'ozone dans l'atmosphère ne seront pas abordés puisque l'on a vu qu'*a priori* les antibiotiques étaient peu volatilisables).

Certains auteurs ont testé la biodégradabilité aérobie de quelques antibiotiques par le test OCDE 301D (OCDE, 1992). Le test consiste à mesurer une consommation d'oxygène : son principe est indiqué en annexe 5. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 3-24. Parmi ces antibiotiques, aucun ne peut être classé comme « facilement biodégradable ».

Tableau 3-24 : Résultats du test OCDE 301 D pour certains antibiotiques.

Molécules	Taux de biodégradabion à 28 jours (en %)*	Références
Aminosides		
Gentamicine	-3	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Beta-lactames		
Amoxicilline	5	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Benzylpénicilline	27	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Cefotiam	7	Al-Ahmad <i>et al.</i> , 1999
Ceftriaxone	3	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Cefuroxime	-1	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Imipénème	1	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Méropénème	7	Al-Ahmad <i>et al.</i> , 1999
Fluroquinolones		
Pénicilline G	27	Al-Ahmad <i>et al.</i> , 1999
Ciprofloxacine	0	Al-Ahmad <i>et al.</i> , 1999 ; Kümmerer <i>et al.</i> , 2000
Ofloxacine	0	Kümmerer <i>et al.</i> , 2000
	-1	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Glycopeptides		
Vancomycine	-4	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Imidazoles		
Métrodinazole	5	Kümmerer <i>et al.</i> , 2000
	1	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Lincosanides		
Clindamycine	3	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Macrolides		
Clarithromycine	0	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Erythromycine	-3	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Sulfamides		
Sulfaméthoxazole	0	Al-Ahmad <i>et al.</i> , 1999
	4	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Tétracyclines		
Chlortétracycline	1	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Tétracycline	2	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Triméthoprime		
Triméthoprime	4	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a
Autres		
Monensine	1	Alexy <i>et al.</i> , 2004 a

Des taux de dégradation négatifs sont dus à une consommation d'oxygène dans le blanc.

* Un composé est considéré comme « facilement biodégradable » si (dans ce cas) le taux de biodégradation à 28 jours est supérieur à 60%.

Dans l'environnement, la biodégradation peut être néanmoins un mécanisme majeur d'élimination des antibiotiques (Thiele-Bruhn, 2003). Il a par exemple été constaté que le ceftiofur de sodium était rapidement dégradé dans du fumier de bétail alors qu'aucune dégradation n'était observée dans des excréments stériles (Thiele-Bruhn, 2003). Dans sols et fumiers, les auteurs (Thiele-Bruhn, 2003 ; Boxall *et al.*, 2004a) estiment que la biodégradation des antibiotiques est importante due à la forte teneur en microorganismes de ces matrices. Cela peut-être également dû à une diversité plus importante en microorganismes capables de biodégrader ces antibiotiques.

La photodégradation (ou photolyse) ne concerne que les substances réparties à la surface des milieux (sols, eaux, végétaux). Dans l'environnement, la photodégradation n'aurait donc pas d'effet significatif sur la concentration des antibiotiques dans les sols (Thiele-Bruhn, 2003) ainsi qu'aux profondeurs auxquelles les aquacultures notamment sont en place (15 mètres de profondeur) (Hektoen *et al.*, 1995).

Certains antibiotiques sont sensibles à la photodégradation : c'est le cas notamment des tétracyclines, aminoglycosides et des fluoroquinolones (Alexy *et al.*, 2004 ; Huang *et al.*, 2001 ; Boreen *et al.*, 2003 ; Boxall *et al.*, 2004). Selon Boreen *et al.* (2003), les fluoroquinolones sont facilement photodégradées par plusieurs voies (Figure 3-11).

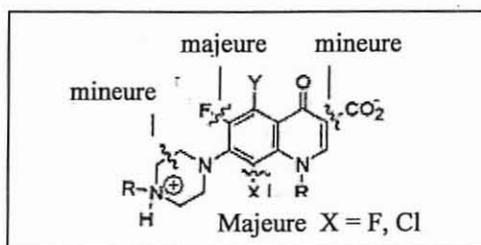


Figure 3-8 : Possibilités de photodégradation des fluoroquinolones (Boreen *et al.*, 2003).

En revanche, sulfamides, et triméthoprime sont moins photodégradables (Thiele-Bruhn *et al.*, 2003 ; Boreen *et al.*, 2003 ; Boxall *et al.*, 2004).

Par analyses des concentrations et des activités antibactériennes de certains antibiotiques dissous dans de l'eau de mer à un mètre de profondeur, Lunestad *et al.* (1995) confirme certaines de ces observations :

- seules l'oxytétracycline (tétracycline), la furazolidone (nitrofuranne) et dans une certaine mesure la fluméquine (quinolone) sont décomposées (avec diminution concomitante de leurs activités anti-bactériennes)
- les autres molécules que sont l'acide oxolinique (quinolone), la sulfadiazine et la sulfadiméthoxine (sulfamides), la triméthoprime et l'orméthoprime sont stables.

L'hydrolyse chimique des antibiotiques peut se produire dans les phases aqueuses. Selon les auteurs, (Hirsch *et al.*, 1999 ; Huang *et al.*, 2001 ; Christian *et al.*, 2003), dans l'environnement aquatique, les β -lactames sont facilement hydrolysés (voie chimique et voie biologique), notamment par attaque nucléophile (Figure 3-9) (AFECT, 1992).

La température est un facteur influençant les vitesses de dégradations abiotiques et biotiques. Alexy *et al.* (2004 b) rapportent une étude concernant la dégradation de 7 antibiotiques dans un sol à 30 et 4°C. A 30 °C, 5 antibiotiques sont éliminés tandis qu'à 4°C seuls 2 composés le sont.

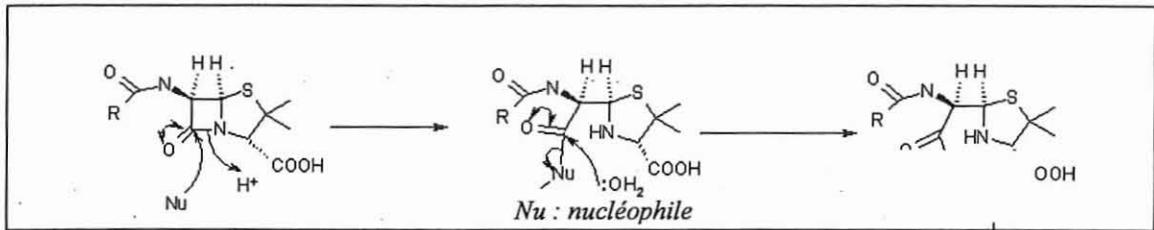


Figure 3-9 : Hydrolyse du noyau beta-lactame (AFECT, 1992).

3. 2. 3 Persistence des antibiotiques dans l'environnement

De ces phénomènes précédemment décrits résulte la persistance des antibiotiques dans l'environnement. Les tableaux 3-25 à 3-29 indiquent les données de persistance disponibles (temps de demi-vie¹⁰ et taux de dégradation en un temps donné) pour les antibiotiques dans ces différentes matrices environnementales.

La dégradation et la persistance des antibiotiques ne sont pas simplement dépendantes des molécules elles-mêmes, mais aussi des conditions de laboratoire ou environnementales dans lesquelles elles ont été étudiées. Toute donnée de persistance ou de dégradation doit être accompagnée des détails des conditions dans lesquelles elle a été mesurée, ce qui n'est pas le cas dans la bibliographie étudiée. Cependant, de façon générale :

- Aminoglycosides, β -lactames et macrolides sont peu persistants dans fumiers et sols. En revanche, quinolones et tétracyclines, fortement sorbées, sont plus persistantes dans ces matrices (Tableau 3-25)
- Les sulfamides sont plus persistants dans les sols que dans les fumiers et, la dégradation des tétracyclines est plus rapide dans les matrices « sol+fumier » que dans le sol seul (Tableau 3-26). La forte teneur en microorganismes dans les fumiers pourrait expliquer ces observations (Thiele-Bruhn, 2003). Une diversité plus importante en microorganismes capables de biodégrader ces antibiotiques dans les fumiers pourraient également expliquer cette moindre persistance en présence de fumier.
- Tétracyclines et quinolones relativement persistantes dans les fumiers et sols disparaissent en revanche très rapidement des eaux de surface ce qui est sans doute dû à leur sensibilité à la photodégradation (Tableau 2-27). Sulfamides et triméthoprime, peu photodégradables persistent plus longtemps dans les eaux de surface. En effet à respectivement 21 et 42 jours, le taux de dégradation de ces molécules est inférieur à 50% (taux non précisé) (Boxall *et al.*, 2004 b).
- Dans les boues de stations d'épuration, peu de molécules antibiotiques ont été étudiées : mécilliname et ciprofloxacine disparaissent rapidement tandis que la triméthoprime est un peu plus persistante (Tableau 3-28).
- Mis à part le chloramphénicol et le florfénicol, les autres molécules antibiotiques (acide oxolinique, fluméquine, sarafloxacine, oxytétracycline, sulfadiazine et triméthoprime) investiguées dans les études conduites sur sédiments d'aquacultures marines ou d'eau douce sont relativement persistantes dans les sédiments (Tableau 3-29).

¹⁰ Le temps de demi-vie correspond au temps qui s'écoule pour que la moitié de la quantité d'une molécule ait disparu. Exprimée en unité de temps (heure, jour, ..), cette valeur, si elle provient d'observations en conditions naturelles, est la résultante de l'ensemble des processus de dégradation.

Tableau 3-25 : Persistance des antibiotiques dans les fumiers animaux (Thiele-Bruhn, 2003).

Molécules	Taux de dégradation (%)	Durée (jours)	Références
Aminoglycosides			
Non spécifié	50	30	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Beta-lactames			
Non spécifié	50	5	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Macrolides			
Spiramycine	70	28	Thiele-Bruhn, 2003
	50	<2	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Non spécifié	50	21	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Quinolones			
Enrofloxacin	0,1-0,7	56	Thiele-Bruhn, 2003
Non spécifié	50	100	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Sulfamides			
Sulfachloropyridazine	50	30	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Non spécifié	50	<8	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Tétracyclines			
Chlortétracycline	24	84	Thiele-Bruhn, 2003
Tétracycline	65	84	Thiele-Bruhn, 2003
	50	55-105	
Non spécifié	50	100	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Non spécifié	0	120	Kümmerer, 2001
Autres			
Bacitracine	90	2	Thiele-Bruhn, 2003
Flavophospholipol	100 (aérobie) 0 (anaérobie)	119 119	Thiele-Bruhn, 2003
Monensine	30-40 (aérobie)	70	Thiele-Bruhn, 2003

Tableau 3-26: Données de persistance d'antibiotiques dans les matrices sols et « sols + fumiers ».

Molécules	Matrices	Taux de dégradation (en %)	Durée (jours)	Réf.*
β-lactames				
Benzylpénicilline	Sol	50	<0,13	h
Ceftiofur	Sol argileux gras	50	22,2	c
	Sol argileux boueux	50	41,4	c
	Sol sableux	50	49,0	c
	Fèces (5%) /sol : 20°C	100	<25j	b
Fluoroquinolones				
Danofloxacin	3 types de sols différents	50	87-143	c
Enrofloxacin	Sol sableux pH 5,4	30,3	56	a
Imidazoles				
Métrodinazole	Sol argileux	50	13,1-26,9	c
	Sol sableux	50	9,7-14,7	c
	Conditions aérobies	50	14-104	d
	Conditions anaérobies	50	3-74,5	d
Macrolides				
Erythromycine	Sol gras pH 6,1+ fumier	25	30	a
Tylosine	Sol gras pH 6,1+ fumier	0	30	a
	Fèces + sol	50	<5	c
	Sol argileux	50	3,3-8,1	c
	Sol sableux	50	4,1-4,2	c
	Boues de porcs	50	<2	f
	Conditions aérobies	50	15,5-40	d
	Conditions aérobies	50	4-8	d
	Conditions anaérobies	50	21-22	d
Sulfamides				
Sulfanilamide	Différents sols	0	14	a
Sulfadimidine	Sol gras pH 5,6 : 10°C	0,2	64	a
	Sol gras pH 5,6 : 20°C	0,3	64	
	Vase argileuse pH 6,9 : 10°C	0,3	64	a
	20°C	0,7	64	
Tétracyclines				
Chlortétracycline	Sol gras pH 6,1+ fumier	88	30	a
Oxytétracycline	Sol + fumier	0	180	a
	Sol + fumier	100	14	a
Autres				
Bacitracine	Sol gras pH 6,1+ fumier	33	30	a
	Sol + fumier	100	7	a
	Fèces (5%) /sol : 20°C	50	22,5	b
	Fèces (5%) /sol : 30°C	50	12	
Flavomycine	Sol gras pH 6,1+ fumier	0	30	a
Olaquinox	Sol argileux	50	5,8-7,5	c
	Conditions aérobies	50	4-8	d
	Conditions anaérobies	50	21-22	d

Molécules	Matrices	Taux de dégradation (en %)	Durée (jours)	Réf.*
Autres (suite)				
Virginiamycine	Vase sableuse pH 8,2	50	87	a
	Sable vaseux pH 6,3	50	116	a
	Sable vaseux pH 5,7	50	173	a
	Sol gras argileux pH 6,1	21	64	a
	Sol gras argileux pH 5,6	12	64	a
	Terre argileuse pH 5,4	18	64	a
	Sols	50	87-173	g

* Ref. : références ; a Thiele-Bruhn, 2003 ; b Halling-Sorenson et al., 1998 ; c Boxall et al., 2004 a ; d Ingerslev et al., 2001 ; e Ingerslev et Halling-Sorenson, 2001 ; f Loke et al., 2000 ; g Kümmerer et al., 2000 ; h Boxall et al., 2004 b

Tableau 3-27: Données de persistance d'antibiotiques dans des eaux de surface (Boxall et al., 2004 b.)

Molécules	Taux de dégradation (en %)	Durée
Quinolones		
Acide oxolinique	50	<9 j
Sarafloxacin	50	<1 H
Tétracyclines		
Oxytétracycline	50	<9 j
Tétracycline	50	3 H

Tableau 3-28: Données de persistance d'antibiotiques dans les boues de stations d'épuration (Thiele-Bruhn, 2003).

Classes	Molécules	Concentrations	Taux de dégradation (%)	Durée (jours)
β -lactames	Méicilliname	500 μ g/L	50	0,5-0,7
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	250 μ g/L	60	2,6-2,5
Autres	Triméthoprime	500 μ g/L	50	22-40

Tableau 3-29 : Données de persistance d'antibiotiques dans des sédiments d'aquaculture.

Molécules	Sédiments	Conditions	Dégradation (en %)	Durée (en j)	Références
Phénicolés					
Chloram-phénicol	non précisé	aérobie anaérobie	50 50	<12 j < 4 j	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	marin	aérobie anaérobie	50 50	2,4-18,4 0,4-2,4	
Florfenicol	marin	Non précisé	50	4-5 j	Halling-Sorenson <i>et al.</i> , 1998
	marin	0-1cm profondeur 5-7cm profondeur	50 50	1,7 7,3	Hektoen <i>et al.</i> , 1995
Quinolones					
Acide oxolinique	marin	Non précisé	50	165	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	marin	Non précisé	50	48	
	marin	Non précisé	0	180	
	non précisé	Non précisé	50	150-1000	
	marin	0-1cm profondeur 5-7cm profondeur	50 50	151 >300	Hektoen <i>et al.</i> , 1995
Fluméquine	marin	Non précisé	50	155j	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	marin	Non précisé	0	180	
	marin	0-1cm profondeur 5-7cm profondeur	50 50	60 >300	Hektoen <i>et al.</i> , 1995
Sarafloxacin	marin	Non précisé	0,06	83	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	marin	0-1cm profondeur 5-7cm profondeur	50 50	151 >300	Hektoen <i>et al.</i> , 1995
Sulfamides					
Sulfadiazine	marin	Non précisé	0	180	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	marin	0-1cm profondeur 5-7cm profondeur	50 50	50 100	Hektoen <i>et al.</i> , 1995
Tétracyclines					
Oxytétracycline	marin	Non précisé	50	9-419	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	marin	Non précisé	50	16	
	marin	Non précisé	50	125	
	marin	Non précisé	50	30-64	
	marin	Non précisé	50	70	
	marin	Non précisé	50	87-144	
	marin	Non précisé	50	41-83	
	marin	Non précisé	0	180	
	non précisé	Aérobie Anaérobie	50 0	<47 70	
	marin	0-1cm profondeur 5-7cm profondeur	50 50	151 >300	Hektoen <i>et al.</i> , 1995
Triméthoprime					
Triméthoprime	marin	Non précisé	50	<60	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	marine	0-1cm profondeur 5-7cm profondeur	50 50	75 110	Hektoen <i>et al.</i> , 1995

En conclusion, :

- dans les eaux de surface, les composés les plus fréquemment détectés et, aux concentrations les plus élevées, sont des composés relativement mobiles, peu photodégradables, soit les macrolides, les sulfamides et la triméthoprimine,
- les antibiotiques jusqu'à présent quantifiés dans des boues de stations d'épuration sont des fluoroquinolones qui sont fortement sorbées,
- les concentrations les plus élevées dans les sols sont celles des tétracyclines fortement sorbées aux sols expliquant sans doute une persistance relativement importante,
- les beta-lactames consommées en très grandes quantités pour les usages humains et vétérinaires ne sont pas fréquemment détectés dans les matrices environnementales (sols et eaux) ; ces composés sont effectivement facilement hydrolysés et sont peu persistants dans l'environnement.

Les quantités consommées et les limites de quantification des méthodes analytiques employées influent sans doute également sur la fréquence de détection des antibiotiques et les concentrations relevées.

4. EVALUATION DES EFFETS ET DES RISQUES DES ANTIBIOTIQUES POUR L'ENVIRONNEMENT AQUATIQUE

Seul l'environnement aquatique (notamment le compartiment eaux de surface) sera considéré dans cette section, car c'est le compartiment pour lequel le plus d'informations concernant les effets toxiques potentiels sur les organismes vivants et les concentrations en antibiotiques sont disponibles.

Les résultats de l'évaluation des effets et des relations dose-effet des antibiotiques sur les organismes aquatiques sont analysés puis sont exploités dans ce travail dans le cadre d'une évaluation des risques pour les eaux de surface au moyen d'un modèle PEC/PNEC (Predicted Environmental Concentration/Predicted No effet Concentration).

De plus, les phénomènes d'acquisition des résistances bactériennes sont abordés brièvement.

4.1. Evaluation des effets et de la relation dose/effet des antibiotiques sur les organismes aquatiques

Afin de déterminer des effets et des relations dose-réponse des antibiotiques sur les organismes aquatiques, des tests écotoxicologiques (ou bioessais) monospécifiques peuvent être utilisés¹¹. Des organismes aquatiques appartenant aux différents niveaux trophiques sont utilisés : des bactéries et cyanobactéries, des invertébrés, des poissons et des algues. Ainsi, les descripteurs biologiques les plus couramment employés (CE10, CE50, NOEC et LOEC¹²) qui

¹¹ Le principe des tests écotoxicologiques est d'exposer en laboratoire des organismes indicateurs à une substance (ou à un échantillon) et d'évaluer les niveaux de concentration provoquant des effets toxiques. Les effets observés peuvent être divers : mortalité, inhibition de croissance, inhibition de la reproduction, ... (ADEME, 2002).

¹² CE10 et CE50 : concentrations efficaces engendrant, par rapport à un témoin, l'effet observé chez respectivement 10 et 50% des organismes mis en expérimentation / NOEC (No Observed Effect Concentration ; concentration sans effet observé) : c'est la concentration la plus forte testée n'entraînant aucun effet observé statistiquement significatif par rapport au témoin. / LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) qui est la concentration la plus faible testée produisant un effet statistiquement différent du témoin. Plus les valeurs sont faibles, plus l'antibiotique est toxique.

permettent de décrire la relation dose/effet sont déterminés et sont présentés en Annexe 6. Plus ces valeurs sont faibles, plus l'antibiotique est toxique.

En fonction des valeurs de CE50 obtenues lors de tests à court terme¹³, cinq catégories de toxicité ont été définies (CSTEE, 2001) :

CE50 < 0,1 mg/L	Extrêmement toxique
CE50 = 0,1-1 mg/L	Très toxique
CE50 = 1-10 mg/L	Toxique
CE50 = 10-100 mg/L	Moyennement toxique
CE50 > 100 mg/L	Non toxique

Pour les principaux organismes tests utilisés, nous avons classé dans ce travail les antibiotiques testés dans les différentes catégories de toxicité aquatique aiguë en fonction des valeurs de leurs CE50 et, calculé les proportions d'antibiotiques classés dans chaque catégorie (Tableau 4-1). Les proportions d'antibiotiques classés dans les catégories les plus toxiques sont les plus élevées pour *Microcystis aeruginosa* (cyanobactérie), suivi de *Vibrio fischeri* (bactérie marine), puis de *Pseudokirchneriella subcapitata* (algues vertes) et enfin, pour les espèces de poissons et *Daphnia magna* (crustacés). Les espèces qui apparaissent comme les plus sensibles pour un nombre plus important d'antibiotiques (*M. aeruginosa* et *V. fischeri*) sont des cellules procaryotes sur lesquelles les antibiotiques exercent leurs mécanismes d'action spécifiques.

Tous les organismes et espèces confondus (bactéries, cyanobactéries, algues, invertébrés et poissons), pour un même antibiotique, nous avons pris en compte la CE50 la plus faible obtenue et avons classé à nouveau les molécules antibiotiques dans les catégories de toxicité aiguë aquatique (Tableau 4-1). Plus de 50% des antibiotiques (21 sur 37) sont considérés comme extrêmement ou très toxiques pour au moins un des organismes aquatiques testés.

Les concentrations mesurées dans différentes matrices aquatiques (eaux usées urbaines, eaux d'aquaculture, eaux de surface et eaux souterraines) sont inférieures aux descripteurs écotoxicologiques disponibles. Seules des concentrations de 4 antibiotiques (amoxicilline, ciprofloxacine, ofloxacine et sulfaméthoxazole) dans les eaux usées hospitalières atteignent les niveaux de CE50, NOEC et LOEC vis-à-vis de cyanobactéries. Certains auteurs (Stanislawska, 1979 cité par Alexy *et al.* (2004, b)) ont observé une réduction du nombre de bactéries et une altération de la population microbienne, dans un modèle de traitement épuratoire dans lequel des antibiotiques avaient été ajoutés à des concentrations du niveau de celles relevées dans les eaux usées hospitalières. Les auteurs ne donnent pas de plus amples informations. D'autres auteurs (Tomlinson *et al.*, 1966 cités par Alexy *et al.*, 2004, b) ont étudié les capacités de nitrification en station d'épuration, étape essentielle du traitement. Dans un test à court terme (2 à 4 heures), les antibiotiques inhibent la nitrification seulement à des concentrations très élevées (plus importantes que les concentrations relevées dans l'environnement). Néanmoins, si le test est conduit sur une période plus longue (5 jours) la nitrification est inhibée à des concentrations plus faibles (mais non précisées).

¹³ La toxicité à court terme (ou toxicité aiguë) résulte d'une exposition courte, à une concentration suffisamment importante, d'un agent toxique pouvant entraîner des manifestations graves, voire la mort. La toxicité à long terme (ou toxicité chronique) résulte d'une exposition prolongée ou répétée à des concentrations plus faibles aboutissant à plus ou moins long terme à des effets toxiques. La notion de court ou long terme est à rapporter à la durée du cycle de vie de l'organisme considéré (ADEME, 2002).

Tableau 4-1 : Nombre et proportion d'antibiotiques classés dans les différentes catégories de toxicité aiguë aquatique selon les valeurs de CE50 disponibles.

Catégories de toxicité (CE50 en mg/L)*	<i>Microcystis aeruginosa</i>			<i>Vibrio fischeri</i>			<i>Daphnia magna</i>		
	Nb	%	% cumulés	Nb	%	% cumulés	Nb	%	% cumulés
<0,1	8	57,1	57,1	5	33,3	33,3	0	0,0	0,0
0,1-1	4	28,6	85,7	5	33,3	66,7	0	0,0	0,0
1-10	1	7,1	92,9	3	20,0	86,7	0	0,0	0,0
10-100	0	0,0	92,9	1	6,7	93,3	3	30,0	30,0
100-1000	1	7,1	100,0	1	6,7	100,0	6	60,0	90,0
>1000	0	0,0	100,0	0	0,0	100,0	1	10,0	100,0
Total	14	100	100	15	100	100	10	100	100

Catégories de toxicité (CE50 en mg/L)*	Poissons			<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>			Tous organismes confondus **		
	Nb	%	% cumulés	Nb	%	% cumulés	Nb	%	% cumulés
<0,1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	16	43,2	43,2
0,1-1	0	0,0	0,0	3	20,0	20,0	5	13,5	56,8
1-10	0	0,0	0,0	8	53,3	73,3	3	8,1	64,9
10-100	3	37,5	37,5	3	20,0	93,3	5	13,5	78,4
100-1000	5	62,5	100,0	1	6,7	100,0	8	21,6	100,0
>1000	0	0,0	100,0	0	0,0	100,0	0	0,0	100,0
Total	8	100	100	15	100	100	37	100	100

* catégories de toxicité (CSTEE, 2001)

** dans ce cas, pour un même antibiotique c'est la CE50 la plus faible qui a été prise en compte

Microcystis aeruginosa : cyanobactérie ; test d'inhibition de croissance en 7 jours

Vibrio fischeri : bactérie marine ; tests d'inhibition de luminescence en 30 minutes

Daphnia magna : crustacé ; test d'immobilisation en 24 ou 48 heures

Poissons : différentes espèces ont été utilisées (*Oncorhynchus mykiss*, *Salmo trutta*, *Salvelinus fontinalis*, *Ictalurus punctatus*, *Lepomis macrochirus*) ; test de mortalité en général en 48 à 96 heures

Pseudokirchneriella subcapitata : algues vertes ; test d'inhibition de croissance, 72heures

Nb : nombre ; % : pourcentage par rapport au nombre total d'antibiotiques ; % cumulés : pourcentages cumulés

4.2. Evaluation des risques pour les eaux de surface

Pour évaluer les risques d'impact pour l'environnement aquatique, un modèle MEC/PNEC (Measured Environmental Concentration/Predicted No Effect Concentration) ou PEC/PNEC (Predicted Environmental Concentration/PNEC) peut être utilisé (EC, 1994). Il permet de mettre en balance la teneur d'un antibiotique dans l'environnement aquatique (qui représente pour les organismes vivant au sein même du compartiment aquatique, l'exposition à cet antibiotique) (MEC ou PEC) et la concentration considérée comme étant sans effet de toxicité sur les organismes du compartiment aquatique (PNEC). Pour un rapport MEC/PNEC ou PEC/PNEC supérieur à 1, on estime qu'il y a un risque potentiel pour la vie aquatique du milieu (EC, 1994).

Après avoir calculé les concentrations sans effet (PNEC) des antibiotiques en milieu aquatique, nous avons estimé dans ce travail des concentrations dans les eaux de surface en France (PEC) puis les avons comparées aux concentrations mesurées (MEC) et au PNEC.

4.2.1 Détermination des PNEC des antibiotiques en milieu aquatique

Les données écotoxicologiques obtenues sur les organismes tests en laboratoire sont utilisées afin de prédire une concentration sans effet pour les organismes du compartiment aquatique : la PNEC en milieu aquatique. Celle-ci est calculée par division par un facteur de sécurité aux résultats (en général CE50 ou NOEC) des tests de toxicité réalisés (Tableau 4-2). Le facteur de sécurité prend en compte les différentes incertitudes qui existent et qui découlent notamment de l'estimation de la toxicité chronique à partir de données de toxicité aiguë, de la variabilité inter- et intra-espèces, de l'extrapolation de données de laboratoire à la situation environnementale (EC, 2003).

Les niveaux trophiques des producteurs (avec les algues), des consommateurs primaires (avec les invertébrés) et des consommateurs secondaires (avec les poissons) sont les trois niveaux trophiques majoritairement utilisés pour estimer des PNEC (Tableau 4-2). Néanmoins selon la Commission Européenne (EC, 2003), les tests de toxicité réalisés sur les microorganismes peuvent être utilisés si ce sont des cultures pures non adaptées qui ont été examinées. Le test réalisé avec la bactérie marine *Vibrio fischeri* est dans ce cas : il est en général commercialisé sous le nom de MICROTOX® ; la souche pure de la bactérie marine est reconstituée extemporanément avant le test. Par ailleurs, la Commission Européenne (EC, 2003) estime également que dans le cadre de l'estimation des PNEC, les cyanobactéries devraient être classées parmi les producteurs du fait de leur nutrition autotrophique.

Tableau 4-2 : Facteurs de sécurité appliqués aux descripteurs écotoxicologiques permettant de calculer des PNEC pour les micropolluants aquatiques selon la Communauté Européenne (EC, 1994 et 2003).

Informations disponibles	Facteur d'extrapolation
Au moins 1 CE50 d'un essai court terme pour chacun des 3 niveaux trophiques standards (poissons, invertébrés et algues)	1000 à la plus petite valeur
1 NOEC d'un essai long terme (poisson ou invertébré)	100
2 NOEC d'essais long terme pour 2 niveaux trophiques (poissons et/ou invertébrés et/ou algues)	50 à la plus petite valeur
3 NOEC d'essais long terme pour 3 niveaux trophiques (poissons, invertébrés et algues le plus souvent)	10 à la plus petite valeur
Données de terrain ou de mésocosmes ¹⁴	Évalué au cas par cas

Remarque : malgré le fait que le test d'inhibition de croissance algale soit considéré comme un test de toxicité chronique ou long terme (test multigénérationnel), les valeurs de CE50 sont traitées comme des valeurs de toxicité aiguë. Les NOEC ne sont considérées comme des valeurs supplémentaires de toxicité chronique que si une NOEC dans un autre essai long-terme sur poissons ou invertébrés est disponible (EC, 2003).

Afin de calculer les PNEC des antibiotiques en milieu aquatique, nous avons prioritairement pris en compte les données d'écotoxicité des antibiotiques vis-à-vis des algues, des invertébrés et des poissons et, lorsque ces données n'existaient pas, nous avons intégré les résultats des tests sur *Vibrio fischeri* et sur cyanobactéries. Le tableau 4-3 indique les PNEC que nous avons calculées.

Le facteur de sécurité le plus couramment employé est le plus important (1000). En effet, relativement peu d'informations de toxicité à long terme sont disponibles. L'antibiotique ayant la PNEC la plus faible est la benzylpénicilline pour laquelle c'est une donnée obtenue sur *M. aeruginosa* qui a été intégrée dans le calcul.

¹⁴ Un mésocosme est un système clôturant une partie de l'écosystème que l'on souhaite étudié et dans lequel les effets de contaminants introduits sont étudiés (Calow, 1993).

Tableau 4-3 : Détermination des PNEC en milieu aquatique des antibiotiques / classification des antibiotiques du plus toxiques au moins toxiques (de la PNEC la plus faible à la plus élevée).

Molécules*	Valeurs utilisées (mg/L)	Organismes test pris en compte	Facteur de sécurité	PNEC (µg/L)
Benzylpénicilline	0,006	<i>M. aeruginosa</i>	1000	0,006
Streptomycine	0,133	<i>S. capricornutum</i>	1000	0,133
Acide pipémidique	1,0192	<i>V. fischeri</i>	1000	1,0192
Olaquinox	1,6	<i>R. salina</i>	1000	1,6
Oxytétracycline	1,6	<i>R. salina</i>	1000	1,6
Sulfaméthoxazole	0,09	<i>C. dubia</i> et <i>S. capricornutum</i>	50	1,8
Tétracycline	2,2	<i>D. magna</i>	1000	2,2
Spiramycine	2,3	<i>S. capricornutum</i>	1000	2,3
Loméfloxacin	2,4	Algues vertes (non précisées)	1000	2,4
Ciprofloxacine	2,97	<i>S. capricornutum</i>	1000	2,97
Chlortétracycline	3,1	<i>S. capricornutum</i>	1000	3,1
Fluméquine	5	<i>S. capricornutum</i>	1000	5
Acide oxolinique	0,75	<i>D. magna</i>	100	7,5
Sulfadiazine	7,8	<i>S. capricornutum</i>	1000	7,8
Sarafloxacin	16	<i>S. capricornutum</i>	1000	16
Triméthoprime	16	<i>R. salina</i>	1000	16
Enoxacin	19,6	<i>S. vacuolatus</i>	1000	19,6
Isoniazide	24,4	<i>S. proboscideus</i>	1000	24,4
Erythromycine	30,5	<i>D. magna</i>	1000	30,5
Dirithromycine	>48	<i>D. magna</i>	1000	>48*
Ofloxacin	2,5	<i>C. dubia</i> et <i>S. capricornutum</i>	50	50
Norfloxacin	69,5	<i>S. vacuolatus</i>	1000	69,5
Sulfamérazine	>100	Poissons	1000	>100*
Sulfaméthazine	>100	Poissons	1000	>100*
Sulfisoxazole	>100	Poissons	1000	>100*
Azithromycine	120	<i>Daphnia spp.</i>	1000	120
Ampicilline	163	<i>V. fischeri</i>	1000	163
Lincomycine	283,1	<i>A. salina</i>	1000	283,1
Chloramphénicol	305	<i>S. proboscideus</i>	1000	305
Tylosine	90	<i>D. magna</i>	100	900
Métrodonazole	250	<i>D. magna</i>	100	2500
Amoxicilline	>3180	<i>R. salina</i>	1000	>3180*

* PNEC considérée comme égale à la valeur indiquée

Bactéries : *Vibrio fischeri* ; *Cyanobactéries* : *Microcystis aeruginosa* ; *Invertébrés* : *Cerodaphnia dubia*, *Daphnia magna*, *Rhodomonas salina*, *Streptocephalus proboscideus* ; *Algues* : *Selenastrum capricornutum* ; *Scenedesmus vacuolatus*

4.2.2 Estimation de PEC (Predictive Environmental Concentration) dans les eaux de surface et comparaison aux MEC et aux PNEC

Des approches plus ou moins complexes permettent d'estimer des concentrations environnementales dans les eaux de surface.

L'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments propose une approche très simplifiée permettant d'évaluer des concentrations en antibiotiques à usage humain, dans les eaux de surface (Figure 4-1). Les usages vétérinaires sont omis. Dans le cas où aucune information quantitative par principe actif n'est disponible, une estimation est réalisée à partir de la dose maximale journalière administrée par jour à un patient pour l'antibiotique considéré et, de la part de la population traitée par jour par ce médicament. Celle-ci est estimée par défaut à 1% (facteur évalué à partir de données de consommation en Allemagne). (Figure 4-1).

PEC eau de surface =		$\frac{Q \text{ ATB} \times 10^{12}}{V \text{ eau usée/an} \times D}$	
<i>Q ATB</i>	<i>Quantités d'antibiotiques consommées par an</i>	<i>tonnes/an</i>	<i>Par défaut = dose maximale journalière x 1% de la population considérée</i>
<i>V eau usée/an</i>	<i>Volume d'eaux usées par an</i>	<i>L/an</i>	<i>Par défaut = 200 L/habitant/jour x 365 jours x nombre d'habitants (58 518 395 en France)</i>
<i>D</i>	<i>Facteur de dilution entre eau épurée et eau de surface</i>	<i>-</i>	<i>Par défaut = 10</i>
<i>PEC eau de surface</i>	<i>Concentration prédite dans eau de surface</i>	<i>mg/L</i>	

Figure 4-1: Formule de calcul des PEC eau de surface pour les antibiotiques à usage humain selon l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMEA, 2003).

Remarque : Cette estimation est basée sur un scénario de la « pire situation » dans lequel les hypothèses suivantes sont posées (EMEA, 2003),:

- *les antibiotiques sont utilisés de façon homogène toute l'année et sur tout le territoire,*
- *les médicaments ne sont pas métabolisés par les patients. Les taux d'excrétion des molécules mères sont donc de 100 %,*
- *un habitant rejette 200 litres d'eaux usées par jour,*
- *les antibiotiques à usage humain entrent exclusivement dans les eaux de surface via les systèmes d'épuration des eaux usées*
- *il n'y a pas d'élimination des antibiotiques dans les effluents liquides des stations d'épuration,*
- *le facteur de dilution entre les eaux de surface et les eaux usées après épuration est de 10 (c'est un facteur moyen estimé, il peut être plus ou moins important selon les stations d'épuration)*
- *il n'y a pas de dégradation des antibiotiques dans l'environnement.*

Ainsi, nous avons estimé les concentrations des antibiotiques dans les eaux de surface en France (Tableau 4-4). Des données quantitatives sont disponibles pour seulement 4 principes actifs (amoxicilline, sulfaméthoxazole, spiramycine et ofloxacine) et pour l'ensemble des antibiotiques. Sinon, les quantités ont été estimées à partir des doses maximales journalières administrées par jour à un adulte selon Dorosz, (2000) et en admettant que 1% de la population est traitée par jour (soit environ 58 519 personnes).

Ces estimations ont été réalisées dans un premier temps en incluant aucune donnée de métabolisme puis, dans un deuxième temps, en intégrant les taux d'excrétion sous forme de molécules mères (indiqués en annexe 3).

Tableau 4-4 : Estimation de PEC dans les eaux de surface en France selon l'approche de l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMEA, 2003).

Molécules*	Estimation de PEC dans les eaux de surface en France à partir de données quantitatives et selon l'approche de l'EMEA (2003)			Estimation de PEC dans les eaux de surface en France à partir des doses maximales journalières et selon l'approche de l'EMEA (2003)			PNEC (µg/L)	MEC (µg/L)
	Quantités consommées par an (tonnes/an)	Sans donnée de métabolisme	Avec données de métabolisme**	Dose maximale journalière (mg/j/habitant) _d	Sans donnée de métabolisme	Avec données de métabolisme**		
		PEC (µg/L)	PEC (µg/L)		PEC (µg/L)	PEC (µg/L)		
Streptomycine				1000	5	4	0,133	0
Acide pipémidique				Vétérinaire			1,0192	0
Olaquinox				Vétérinaire			1,6	0
Oxytétracycline				Vétérinaire			1,6	0
Sulfaméthoxazole	10,2 ^a	0,24	0,22	2400	12	10,8	1,8	1,9
Tétracycline							2,2	0,11
Spiramycine	42,56 ^b	1,00	0,20	9 MUI = 9500***	47,5	9,5	2,3	
Loméfloxacine				400	2	1,4	2,4	0,0438
Ciprofloxacine				1500	7,5	3	2,97	0,0261
Chlortétracycline				Vétérinaire			3,1	0,69
Fluméquine				1200	6	6	5	
Benzylpénicilline				4800	24	19,2	6	0
Acide oxolinique				Vétérinaire			7,5	0
Sulfadiazine				6000	30	17,1	7,8	0
Sarafloxacine				Vétérinaire			16	0
Triméthoprime				480	2,4	1,44	16	0,71
Enoxacine				800	4	2,4	19,6	0
Isoniazide				300	1,5	1,5	24,4	
Erythromycine				4000	20	1,6	30,5	0/1,7

Molécules*	Estimation de PEC dans les eaux de surface en France à partir de données quantitatives et selon l'approche de l'EMEA (2003)			Estimation de PEC dans les eaux de surface en France à partir des doses maximales journalières et selon l'approche de l'EMEA (2003)			PNEC (µg/L)	MEC (µg/L)
	Quantités consommées par an (tonnes/an)	Sans donnée de métabolisme	Avec données de métabolisme**	Dose maximale journalière (mg/j/habitant) _d	Sans donnée de métabolisme	Avec données de métabolisme**		
		PEC (µg/L)	PEC (µg/L)		PEC (µg/L)	PEC (µg/L)		
Dirithromycine				500	2,5	0,5	>48	0
Ofloxacin	4,6 ^a	0,11	0,044	800	4	1,6	50	0,02
Norfloxacin				800	4	1,2	69,5	0,12
Sulfamézine				Vétérinaire			>100	0
Sulfaméthazine				Vétérinaire			>100	0
Sulfisoxazole				Vétérinaire			>100	0
Azithromycine				500	2,5	0,2	120	0,013
Ampicilline				2000	10	8	163	0
Lincomycine				2000	10	10	283,1	0,73
Chloramphénicol				Vétérinaire			305	0,06
Tylosine				Vétérinaire			900	0,28
Métrodinazole				1500	7,5	3	2500	0
Roxithromycine				300	1,5	0,15		0,560
Clindamycine				2400	12	4,2		0,033
Pipéracilline				200	1	0,8		0,048
Amoxicilline	249,5 ^a	5,84	4,67	1500	7,5	6	3180	0,006
Ensembles des antibiotiques	728 ^c		17					

* Les antibiotiques sont classés du plus toxique au moins toxique (de la PNEC en milieu aquatique la plus faible à la plus élevée).

** les données de métabolisme disponibles sont indiquées en annexe 3.

*** MUI : Million d'Unités Internationales ; pour les macrolides, 1 unité internationale correspond à 0,001053 mg de principe actif.

^a Garric et Ferrari, 2004 ; ^b Duguet et al., 2004 ; ^c Bergogne-Bérézin (2004) ; ^d dose maximale pour un adulte dans l'indication principale selon Dorozs (2000)

Concernant l'érythromycine, la molécule mère n'est pas quantifiée dans les eaux de surface, en revanche son dérivé déhydro l'est.

Les PEC estimées à partir des données quantitatives disponibles sont inférieures aux PEC estimées à partir des doses maximales journalières administrées. Ces dernières semblent largement surestimées.

Les PEC sont en général supérieures aux MEC sauf :

- pour le sulfaméthoxazole dans le cas des PEC estimées à partir de données quantitatives disponibles,
- pour deux macrolides (la déhydro-érythromycine et la roxithromycine) dans le cas des PEC estimées à partir des doses maximales journalières administrées.

Ceci provient peut-être du fait que ces molécules sont utilisées également pour des usages vétérinaires, des usages externes non pris en compte dans les quantités consommées (notamment pour l'érythromycine), et que les concentrations relevées l'ont été dans d'autres pays que la France.

Comme déjà dit précédemment, il existe des risques potentiels pour la vie aquatique dans le cas de rapports PEC/PNEC ou MEC/PNEC supérieurs à 1 (EC, 1994).

En considérant les PEC que nous avons estimées à partir des doses maximales administrées, les rapports PEC/PNEC sont compris entre 1 et 10 pour 5 antibiotiques (sulfaméthoxazole, spiramycine, ciprofloxacine, fluméquine, et sulfadiazine) et sont très supérieurs à 10 pour 2 antibiotiques (benzylpénicilline et streptomycine) pour lesquels les PNEC sont relativement faibles ($<0,200 \mu\text{g/L}$).

Parmi les 4 antibiotiques pour lesquels nous disposons de données quantitatives, les rapports PEC/PNEC sont inférieurs à 1.

Et enfin, en considérant les concentrations réellement mesurées, les rapports MEC/PNEC sont en général inférieurs à 1 sauf dans le cas du sulfaméthoxazole pour lequel le rapport est proche de 1 (1,06) en effet, la concentration maximale quantifiée est relativement importante ($1,9 \mu\text{g/L}$).

En terme d'évaluation des risques, les rapports MEC/PNEC ont plus de valeur que les rapports PEC/PNEC pour lesquels les incertitudes sont plus importantes. Néanmoins l'estimation des concentrations environnementales est parfois nécessaire dans le cas où aucune mesure réelle n'a été réalisée, ce qui est le cas en France.

Il existe également des démarches plus représentatives de la situation environnementale qui peuvent être utilisées pour le calcul de PEC eau de surface. Schowanek et Webb (2000) ont par exemple utilisé le modèle GREAT-ER (Geo-Referenced Regional Exposure Assessment Tool for European Rivers) validé par ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). Il permet d'estimer des PEC en eau de surface, pour les médicaments à usage humain en aval d'un rejet de station d'épuration (PEC initiale) et à l'échelle d'un bassin hydrographique (PEC bassin). Il intègre notamment des données concernant l'hydrologie des cours d'eau étudiés, le comportement en stations d'épuration et en rivières des molécules pharmaceutiques. Dans une région du Royaume-Uni pour laquelle les données de consommation des antibiotiques sont disponibles et ont été utilisées, les PEC eau de surface initiale et bassin ont été calculées pour l'oxytétracycline :

- PEC initiale = $1,63 \mu\text{g/L}$
- PEC bassin = $0,91 \mu\text{g/L}$.

Selon les données écotoxicologiques (indiquées en annexe 4), nous estimons la PNEC de l'oxytétracycline à $1,6 \mu\text{g/L}$; le rapport PEC initiale/PNEC est proche de 1 ($1,63/1,6 = 1,02$) et le rapport PEC bassin/PNEC est inférieur à 1 ($0,91/1,6 = 0,57$). Ainsi, on estime qu'il y a des risques potentiels en aval des rejets de stations d'épuration.

En revanche, la PNEC de l'oxytétracycline calculée par les auteurs est de 0,23 µg/L car ils ont pris en compte une donnée obtenue par un test réalisé sur la cyanobactérie *M. aeruginosa*, non intégrée dans notre estimation de PNEC. Dans ce cas, les rapports PEC/PNEC sont égaux à 7 et 4 environ : selon les auteurs (Schowanek et Webb, 2000), des risques potentiels existent pour la vie aquatique dans les deux cas (en aval des rejets de station d'épuration et à l'échelle du bassin hydrographique). Cette différence de traitement des données provient du fait que les directives du TGD (Technical Guidance Document) de la Communauté Européenne (EC, 2003), concernant la prise en compte ou non des données sur les cyanobactéries et autres microorganismes pour le calcul des PNEC, ne sont pas claires.

Remarque : si les données sur cyanobactéries et autres microorganismes avaient automatiquement été intégrées dans le calcul des PNEC, un nombre plus important de rapports PEC/PNEC et MEC/PNEC aurait été supérieurs à 1.

Pour les antibiotiques à usage vétérinaire, des concentrations dans les eaux de surface (entre autres PEC telles que les PEC sol et PEC eaux souterraines) peuvent également être calculées au moyen de différents modèles en cours de développement : notamment les modèles Etox (Montforts *et al.*, 1999) et VETPEC (Boxall *et al.*, 2004 a). Selon Boxall (2003), certains modèles développés pour les pesticides peuvent également être utilisés pour les médicaments vétérinaires et notamment les antibiotiques. Ces modèles restent à valider.

4.2.3 Aspects importants concernant l'évaluation des risques

Le rapport MEC/PNEC ou PEC/PNEC évalue le risque lié antibiotique par antibiotique. Or dans l'environnement notamment aquatique, les organismes sont exposés non pas à des antibiotiques purs, mais à des mélanges de composés antibiotiques, d'autres molécules pharmaceutiques et d'autres produits chimiques. Lors d'une campagne nationale au Etats-Unis, la lincomycine a par exemple été détectée dans des eaux de surface en combinaison avec 27 produits chimiques tels que le chlorpyrifos, le diazinon, la triméthoprime, ... (Boxall *et al.*, 2003). Des effets antagonistes mais aussi additionnels et synergiques peuvent se dérouler. Des effets toxiques synergiques entre des antibiotiques de la classe des β-lactames et du composé cytotoxique 5-fluorouracil ont par exemple été reportés sur les bactéries des eaux usées (Al-Ahmad *et al.*, 1999).

Des travaux en microcosmes¹⁵ sont en cours afin d'évaluer les effets de mélanges de 8 substances pharmaceutiques (antibiotiques et autres) sur différents organismes exposés (bactéries, phytoplancton, zooplancton, macrophytes et poissons) (Solomon, 2003). Les résultats publiés par Brain *et al.*, (2004 a) concernent la toxicité de la mixture de médicaments sur les espèces de plantes aquatiques *Lemna gibba* et de *Myriophyllum sibiricum* (Tableau 4-5). La toxicité de la mixture est plus importante que la toxicité de chaque substance seule (CE25 plus faibles dans le cas de la mixture)

De plus l'évaluation des risques réalisée n'a pris en considération que les molécules mères, or certains métabolites peuvent peut-être également être toxiques vis-à-vis des organismes aquatiques. Aucune information n'est actuellement disponible.

¹⁵ Système reconstituant un écosystème naturel avec des organismes de plusieurs niveaux trophiques et dans lequel les effets des contaminants introduits sont étudiés (Calow, 1993).

Tableau 4-5 : Toxicité d'une mixture de substances pharmaceutiques sur deux espèces de plantes aquatiques *Lemna gibba* et *Myriophyllum sibiricum* en microcosmes (Brain *et al.*, 2004 a)

Espèces (en microcosmes)	Molécules	CE25 (en µg/L)
<i>Myriophyllum sibiricum</i>	Mixture	0,6
<i>Lemna gibba</i>	Mixture	0,5
<i>Lemna gibba</i>	Atorvastatine	130
	Lévofloxacine	49
	Sulfaméthoxazole	37
	Autres composés	pas de phytotoxicité aux concentrations testées (0-1000µg/L)

CE25 : Concentration effective 25%

Les méthodes d'estimation des PNEC intègrent d'importants facteurs d'incertitude qu'il est possible de diminuer en augmentant la quantité d'informations caractérisant la toxicité des antibiotiques. Depuis 2001, dans le cadre des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), les directives 2001/83/EC et 2001/82/EC pour respectivement les médecines humaines et vétérinaires exigent la réalisation d'évaluation des risques pour l'environnement. Des procédures européennes ont été élaborées pour les médicaments à usage vétérinaire (EMEA, 2000) et sont en discussion pour les médicaments à usage humain (EMEA, 2003). Celles-ci préconisent la réalisation d'un nombre plus ou moins important de tests écotoxicologiques. Par ailleurs, les PNEC peuvent évoluer si de nouveaux tests écotoxicologiques sont réalisés, l'évaluation des risques qui en découle peut donc également évoluer.

Les méthodes d'évaluation des PEC intègrent également des incertitudes dont la plus importante est la méconnaissance des quantités consommées. Des modèles permettant d'estimer les PEC sont encore en cours de développement et demanderont à être validés par des analyses de terrain.

La validité de ces évaluations des risques semble limitée. Des efforts sont encore nécessaires afin de disposer de plus amples données à la fois sur les consommations réellement utilisées, sur le comportement des antibiotiques dans l'environnement, ainsi que sur leurs effets biologiques. Les métabolites et les mixtures devraient également être étudiés. Ceci devrait permettre d'affiner les scénarios et les modèles d'exposition, préciser les facteurs de sécurité et ainsi limiter les possibilités de sur ou sous-évaluer les risques.

La démarche appliquée au compartiment eau de surface peut également être appliquée à tout autre compartiment (tel que le sol, les sédiments mais aussi les « traitements épuratoires biologiques ») si des données écotoxicologiques et des concentrations prédites ou mesurées sont disponibles. La Communauté Européenne a également défini des facteurs de sécurité à appliquer aux données écotoxicologiques pour estimer les PNEC dans les sols, les sédiments, et les « traitements épuratoires biologiques » (EC, 2003).

4.3. La présence d'antibiotiques dans l'environnement peut-elle engendrer le maintien et/ ou le développement de résistances bactériennes ?

La question est de savoir si une pression de sélection engendrée par la présence d'antibiotiques dans les matrices environnementales peut conduire au maintien et/ ou au développement de résistances bactériennes aux antibiotiques (résistances bactériennes acquises¹⁶).

Il a été montré en médecine humaine comme en médecine vétérinaire qu'une corrélation existait entre les quantités d'antibiotiques utilisées et la prévalence des résistances bactériennes détectées en clinique au niveau de la flore pathogène comme de la flore commensale (Bronzwaer *et al*, 2002).

Pour certains auteurs (Kümmerer, 2004 b ; Chelossi *et al.*, 2003 ; Perrot, 2002), la médication par des antibiotiques en aquaculture engendrerait, entre autres modifications quantitatives et qualitatives sur la communauté bactérienne sédimentaire, des augmentations de la prévalence des résistances bactériennes. Pour Kümmerer (2004 b), l'augmentation des résistances bactériennes sur un site d'aquaculture est un indicateur des usages passés d'antibiotiques.

Perrot (2000) a fait le relevé de plusieurs études tendant à montrer que la prévalence des antibiorésistances augmente lorsque des antibiotiques sont utilisés. (Tableau 4-6). (Les données chiffrées ne sont pas indiquées).

Tableau 4-6 : Observations faites lors d'études réalisées au niveau de sites d'aquaculture et reportées par Perrot (2000).

Site	Antibiotiques utilisés	Observations des auteurs
Production de truite arc en ciel	Acide oxolinique Sulfamide (non précisé) Oxytétracycline	Augmentation des résistances aux antibiotiques qui s'estompent rapidement après l'arrêt de la médication.
Site aquacole non précisé	Oxytétracycline Acide oxolinique Fluméquine Furazolidone	Augmentation des résistances bactériennes dans la flore sédimentaire notamment à l'acide oxolinique, développement de résistances croisées vis-à-vis de la fluméquine et de l'oxytétracycline et persistance d'un nombre élevé de bactéries résistantes pendant au moins 11 semaines.
Salmoniculture	Oxytétracycline	Augmentation du nombre de bactéries sédimentaires résistantes, persistance au moins 13 mois après la médication.
Aquaculture non précisée	Acide oxolinique	Prévalence des résistances des bactéries prélevées sur des moules proches du bassin d'aquaculture 10 fois supérieures à la prévalence des résistances détectées chez des moules collectées de 200 à 400m du site.

¹⁶ Les résistances bactériennes acquises affectent une fraction des souches d'espèces naturellement sensibles, et sont acquises par mutations chromosomiques, acquisition de gènes ou mécanismes biochimiques. Ces résistances acquises remettent en cause l'efficacité des antibiotiques. En revanche, les résistances bactériennes naturelles ou intrinsèques affectent d'emblée toutes les souches d'une même espèce. Le support génétique est le chromosome. Ces résistances sont constantes pour une espèce bactérienne donnée. Elles délimitent le spectre d'activité des antibiotiques (Paillard, 2003).

Des bactéries résistantes sont également détectées dans d'autres échantillons environnementaux tels que les eaux de surface, les fumiers et sols amendés. Néanmoins, il n'est pas possible de différencier la part des résistances induites par la présence d'antibiotiques, de la part des résistances induites par la présence de bactéries déjà résistantes pouvant transférer leurs gènes de résistance. Des travaux sont en cours en Suisse, notamment dans le programme: « RASDI : Role of residual antibiotics in aquatic environments on selection and diffusion of bacterial resistance ». Le résumé de ce projet est présenté sur le site Internet NRP 49 « Antibiotic resistance » à l'adresse suivante <http://www.nrp49.ch/pages/index.cfm?dom=1&rub=1051> (consulté le 15/07/2004). Des tests de laboratoire seraient peut-être nécessaires pour observer l'éventuel développement de résistances bactériennes aux concentrations relevées dans l'environnement (du ng/L au µg/L).

Actuellement, il n'y a pas d'information suffisante qui permette de conclure quant à l'impact des rejets d'antibiotiques dans l'environnement sur le maintien et/ ou le développement de résistances bactériennes et aux risques que cela pourrait engendrer pour l'environnement et pour l'Homme. De plus amples investigations semblent nécessaires.

5. CONCLUSION

Malgré le peu de précisions des informations disponibles, les antibiotiques sont consommés en quantités relativement importantes pour les usages humains et vétérinaires. Selon les données les plus récentes (Bergogne-Bérézin, 2004 et Moulin et Roux, 2004), plus de 2000 tonnes de matières actives antibiotiques seraient consommées par année en France, dont environ 65% pour les usages vétérinaires et 35% pour les usages humains. Les antibiotiques les plus utilisés chez les hommes appartiennent aux familles des beta-lactames et des macrolides, tandis que pour les animaux, ce sont des tétracyclines et des sulfamides.

Suite à leur utilisation en médecines humaine et vétérinaire et à leur excrétion sous forme de molécules mères et/ou de métabolites *via* principalement les urines et les fèces, les antibiotiques entrent dans les compartiments environnementaux (notamment aquatiques et terrestres) plus ou moins directement. En considérant de façon maximaliste que ces antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement, les quantités potentiellement rejetées dans l'environnement sont également relativement importantes (plus de 1600 tonnes de molécules mères antibiotiques).

Depuis 1998 environ, un nombre croissant de travaux traitant des concentrations relevées dans l'environnement et, particulièrement dans les milieux aquatiques, est publié. En général les données montrent que les antibiotiques présents et les niveaux de concentrations auxquels ils sont quantifiés sont comparables dans les différents pays. Les concentrations les plus élevées (plusieurs dizaines de $\mu\text{g/L}$) sont quantifiées dans les eaux usées hospitalières ce qui est sans doute dû à une dilution plus faible et une concentration de patients. Les concentrations dans les eaux usées urbaines avant et après épuration et dans les eaux de surface sont en général inférieures au $\mu\text{g/L}$ sauf dans quelques cas. Les eaux souterraines sont moins souvent contaminées par des antibiotiques et à des concentrations en général moins importantes que les eaux de surface (la concentration maximale s'élève à $0,490 \mu\text{g/L}$ et correspond au sulfaméthoxazole). Dans les effluents d'élevage et les sols amendés par ceux-ci, ce sont principalement des tétracyclines et des sulfamides qui sont quantifiés respectivement à des concentrations de plusieurs mg/kg de matières sèches et de quelques $\mu\text{g/kg}$ à quelques centaines de $\mu\text{g/kg}$ de matières sèches.

Ce sont en général les molécules mères qui sont recherchées dans les matrices environnementales sauf dans le cas de l'érythromycine, pour laquelle c'est le dérivé déhydro qui est recherché et quantifié.

Certaines molécules (notamment des macrolides, certains sulfamides, la triméthoprimine, les tétracyclines), sont quantifiées dans ces matrices environnementales tandis que d'autres le sont moins ou pas (notamment les beta-lactames). La fréquence de détection et les concentrations relevées dépendent de plusieurs facteurs tels que les quantités consommées et excrétées, la stabilité dans l'environnement, le comportement environnemental (sorption, mobilité, ...), l'aptitude des méthodes analytiques à extraire les molécules et leurs limites de quantification. Dans les eaux de surface, les composés les plus fréquemment quantifiés et, aux concentrations les plus élevées, sont des composés relativement mobiles, peu photodégradables, soit les macrolides, les sulfamides et la triméthoprimine. Les concentrations les plus élevées dans les effluents d'élevage et les sols sont celles des tétracyclines fortement sorbées expliquant sans doute une persistance relativement importante. Les seules molécules jusqu'alors quantifiées dans des boues de stations d'épuration sont des fluoroquinolones, molécules qui sont fortement sorbées. Les beta-lactames très utilisés en médecine humaine comme en médecine vétérinaire ne sont pas fréquemment quantifiés dans les matrices environnementales (sols et eaux) ; ces composés sont effectivement notamment facilement hydrolysés et sont peu persistants.

Jusqu'à présent seule la tylosine (macrolide vétérinaire) a été quantifiée dans une eau potable à des concentrations de 0,6 et 1,7 ng/L. Certains auteurs (Webb *et al.*, 2003) ont évalué les quantités d'antibiotiques ingérées pendant toute une vie *via* l'eau potable en considérant que la concentration atteignait la limite de quantification (soit 20 ng/L), qu'un homme vit 70 ans et qu'il consomme 2 litres d'eau potable par jour. Les quantités ainsi ingérées d'antibiotique ont été comparées aux doses thérapeutiques : elles correspondent à moins de un jour de traitement antibiotique. L'exposition des hommes aux antibiotiques *via* l'eau potable semble très limitée.

Ayant constaté la présence d'antibiotiques dans l'environnement, la communauté scientifique s'interroge sur les effets potentiels engendrés par les concentrations relevées sur les organismes aquatiques et terrestres non ciblés.

L'évaluation des risques que nous avons réalisée pour les eaux de surface en France, grâce au calcul de rapports PEC/PNEC (Predicted Environmental Concentration/Predicted No Effect Concentration), a montré que la vie aquatique était potentiellement menacée par certains principes actifs antibiotiques (benzylpénicilline, streptomycine sulfaméthoxazole, spiramycine, ciprofloxacine, fluméquine, et sulfadiazine). Néanmoins, les PEC calculées au moyen d'une estimation très simplifiée (proposée par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments ; EMEA, 2003) et en l'absence de données quantitatives précises sont largement surestimées dans la plupart des cas.

Le calcul des rapports MEC/PNEC (Measured Environmental Concentration/PNEC) a permis de mettre en évidence une menace potentielle pour la vie aquatique d'eau de surface par une molécule : le sulfaméthoxazole quantifié à une concentration maximale relativement importante (1,9 µg/L).

Les informations de toxicité disponibles sont majoritairement des données issues de tests écotoxicologiques à court terme, les données de long-terme étant beaucoup plus rares. Aussi le facteur de sécurité et donc l'incertitude pour le calcul des PNEC étaient souvent maximaux. Les données de toxicité des antibiotiques vis-à-vis des organismes terrestres et benthiques sont quasi inexistantes jusqu'à présent, c'est pourquoi nous n'avons pas réalisé d'évaluation des risques pour les compartiments sols et sédiments notamment.

Les aspects concernant la toxicité des mélanges et la toxicité des métabolites n'ont de plus pas été pris en compte par manque d'informations.

La validité des évaluations des risques semble donc très limitée. Des efforts devraient être entrepris afin d'augmenter les connaissances sur les effets toxiques potentiels et sur l'exposition des organismes non cibles des différents compartiments environnementaux (analyses, développement/validation de modèles d'estimation de PEC). Ceci devrait ainsi permettre de réduire les incertitudes existantes. Des coopérations avec les industries pharmaceutiques pourraient également être engagées afin d'obtenir des informations plus précises concernant les quantités utilisées.

Concernant la problématique de l'antibiorésistance acquise due à la présence d'antibiotiques dans l'environnement, aucune information ne permet aujourd'hui de conclure. De plus amples investigations sont également nécessaires ; des travaux ont notamment été entrepris en Suisse.

Malgré toutes ces incertitudes, il est d'ores et déjà possible d'identifier certains points d'actions pouvant permettre de réduire les risques potentiels. Il y a notamment :

- des moyens législatifs :

- Depuis 2001, dans le cadre des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), les directives 2001/83/EC et 2001/82/EC pour respectivement les médecines humaines et vétérinaires exigent la réalisation d'évaluation des risques pour l'environnement. Des procédures européennes ont été élaborées pour les médicaments à usage

vétérinaire (EMEA, 2000) et sont en discussion pour les médicaments à usage humain (EMEA, 2003).

- Il est prévu d'interdire complètement l'utilisation des antibiotiques en tant que promoteurs de croissance en Europe (Communauté Européenne, 2001). Entre-temps, il est nécessaire de réaliser des études dans les secteurs les plus concernés (en particulier la production de porcelets et de poulets de chair) afin de réduire les pertes financières éventuelles ou l'accroissement du recours aux antibiotiques dans les traitements sur prescription d'un vétérinaire (Communauté Européenne, 2001).
- des moyens techniques
 - les traitements épuratoires et de potabilisation ont une certaine efficacité vis-à-vis des antibiotiques. Les traitements avancés d'oxydation, l'adsorption sur charbon actif et la nanofiltration semblent être les plus efficaces (Janex-Habibi *et al.*, 2004 ; Adams *et al.*, 2002), néanmoins, toutes les stations ne sont pas équipées de ces traitements,
 - les eaux de bassins d'aquaculture en système clos peuvent également faire l'objet de traitements avant d'être rejetées dans les eaux de surface. De plus, des systèmes de collecte et de distribution de la nourriture et des médicaments permettant d'éviter le gaspillage, sont développés (Perrot, 2000),
 - la recherche/développement de l'industrie pharmaceutiques pourraient s'attacher à maximiser la susceptibilité des nouvelles molécules pharmaceutiques à la biodégradation, la photolyse ou à d'autres réactions de dégradation permettant d'obtenir des produits finaux inoffensifs, à améliorer l'absorption des molécules (mis en place de nouvelles formulations), à adapter les médicaments et leurs dosages aux individus (variations génétiques et autres), à développer des voies d'administration plus adaptées,
- des moyens d'information et de prise de conscience
 - les antibiotiques sont parfois utilisés dans des cas où ils ne sont pas utiles (infections virales). La campagne de l'assurance maladie « les antibiotiques c'est pas automatique » et la généralisation des tests rapides permettant de différencier les angines virales des angines bactériennes devraient contribuer à la diminution de la consommation d'antibiotiques,
 - en France depuis 1993, existe le dispositif Cyclamed qui émane de l'ensemble de la profession pharmaceutique (laboratoire, grossistes-répartiteurs et officines) et qui permet de rapporter aux pharmaciens d'officine les médicaments non utilisés et les emballages vides. Le pharmacien peut ainsi jouer un rôle d'éducateur vis-à-vis des patients,
 - la Suède désire aller plus loin et souhaite mettre en place un système d'informations environnementales concernant les médicaments, le but étant de créer une base de données permettant aux médecins de réaliser leurs prescriptions à partir de critères médicaux (pathologie, âge, poids, sexe, contre-indications...) et environnementaux (persistance, écotoxicité, ...) (Wennmalm, 2003),
 - des connaissances sur la problématique des antibiotiques dans l'environnement et de façon plus générale des médicaments devraient peut-être être incluses dans les cursus des médecins, vétérinaires et pharmaciens.

Dans ce cadre un certain nombre d'acteurs peut s'impliquer : les industries pharmaceutiques, les législateurs, les traiteurs d'eau, les professionnels de santé (prescripteurs, pharmaciens) et les patients eux-mêmes.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams C., Asce M., Wang Y., Loftin K., Meyer M. 2002. Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. *Journal of Environmental Engineering*. Vol. 128, n° 3. 253-260.
- ADEME. Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie. 2002. *Ecotoxicité des sols et des déchets ; résultats des tests biologiques*. ADEME Editions, Angers..96 p.
- AFECT. Association Française des Enseignants de Chimie thérapeutique. 1992. *Médicaments antibiotiques. Traité de Chimie thérapeutique*. Volume 2. Editions TEC & DOC, LAVOISIER. Paris, France. 499 p.
- AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2003. *Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1991-2001*. 3^{ème} édition. 94 p.
- Al-Ahmad A., Daschner FD., Kümmerer K. 1999. Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. Vol 37. 158-163.
- Alexy R., Kümpel T., Kümmerer K. 2004 (a). Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere*. Vol 57. 505-512.
- Alexy R., Schöll A., Kümpel T., Kümmerer K. 2004 (b). What do we know about antibiotics in the environment. 209-221. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527p.
- Allaire A. 2003. Rejets de médicaments : Menace sur l'environnement. *Le Moniteur des pharmacies*. N° 2498, cahier 1. 18-22.
- Andreozzi R., Raffaele M., Nicklas P. 2003. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*. Vol 50, n° 10. 1319-1330.
- Andreozzi R. (Co-Ordinator), Campanella L., Paxeus N., Lyberatos G., Garric J., Battilotti M. REMPHARMAWATER. Ecotoxicological assessments and removal technologies for pharmaceuticals in wastewaters. EVK-CT-2000-00048. [en ligne] <http://cde.unina.it/~rmarotta/SECTION%206.pdf> (consulté le 12/01/2005).
- Aumonier J. 2003. Environnement et médicaments. L'action de l'industrie pharmaceutique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Vol 61. 378-382.
- Backhaus T., Grimme L.H. 1999. The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere*. Vol 38, n° 14. 3291-3301.
- Backhaus T., Scholze M., Grimme L.H. 2000. The single substance and mixture toxicity of quinolones to the bioluminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Aquatic Toxicology*. Vol 49. 49-61.

Beausse J., Boireau V., Canu M., Herry G. (2004). Determination of pharmaceutical compounds in drinking water treatment plant. Poster au Forum LABO et Forum BIOTECH. Paris, Mars 2004.

Bergogne-Bérézin E. 2004. Comment améliorer la prescription des antibiotiques ? La Presse Médicales. Tome 33, n° 13. 896-901.

Boreen A., Arnold WA., McNeill K. 2003. Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment : a review. Aquatic Sciences. Vol 65. 320-341.

Borie G, Louisot P. 1998. Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale. 39 p [en ligne] http://www.etudiants.ch/upload/documents/Admin/etufile_418_ra-Boris.pdf (consulté le 29/04/2004)

Boxall ABA., Fogg LA., Blackwell PA., Kay P., Pemberton EJ., Croxford A. 2004 a. Veterinary Medicines in the Environnement. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. Vol 180. 1-91.

Boxall A., Kay P., Blackwell PA., Fogg LA. 2004 b. Fate of veterinary medicines applied to soils. 165-180. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

Boxall BA. (Co-ordinator), Blackwell PA., Boleas S., Halling-Sorenson B., Ingerslev F., Jacobsen AM., Kay P., Montforts MHM., Soeborg T., Ter Laak T., Tarazona JV., Tolls J. 2003. ERAVMIS : *Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicines in Slurry*. EVK – CT-1999-00003. Detailed Project Report. 55 p

Boxall A. 2003. Predicting the fate and effects of pharmaceuticals, metabolites and degradation products in the environment. 14 p. [en ligne] http://www.euroresidue.nl/ER_IV/Key%20lectures/Boxall%2040-53.pdf (consulté le 13/10/2004)

Boxall ABA., Blackwell P., Cavallo R., Kay P., Tolls J. 2002. The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. Toxicology Letters. Vol 131. 19-28.

Brain RA., Johnson DJ., Richards SM., Hanson ML., Sanderson H., Lam MW., Young C., Mabury SA., Sibley PK., Solomon KR. 2004 a. Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. Aquatic Toxicology. Vol 70. 23-40.

Brain RA., Johnson DJ., Richards SM., Sanderson H., Sibley PK., Solomon KR. 2004.b. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. Environmental Toxicology and Chemistry. Vol 23, n° 2. 371-37=82.

Bronzwaer SLAM., Buchhloz U., Kool JL. (2001) La surveillance internationale de la résistance aux antibiotiques en Europe : l'heure est à la surveillance de l'utilisation des antibiotiques. Euro Surveillance. Bulletin européen sur les maladies transmissibles. Tome 6, n°1. p 1-2.

Brown KD. 2004. Pharmaceutically active compounds in residential and hospital effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in Albuquerque, New Mexico. Water resources program. The University of New Mexico. Albuquerque, New Mexico. Publication N° WRP-9. 56 p. [en ligne] <http://www.unm.edu/~wrp/wrp-9.pdf> (consulté le 14/04/2004).

Calow P. 1993. *Handbook of ecotoxicology*. Volume 1. Blackwell Science. Cambridge, USA. 478p

Capone D.G., Weston D.P, Miller V., Shoemaker C. 1996. Antibacterial residues in marine sediments and invertebrates following chemotherapy in aquaculture. *Aquaculture*. Vol 145. 55-75.

Cars O., Mölsted S., Melander A. 2001. Variation in the antibiotic use in the European Union. *The Lancet*. Vol 359. 1851-1853.

Chelossi E., Vezzulli L., Milano A., Branzoni M., Fabiano M., Riccardi G., Banat I. M. 2003. Antibiotic resistance of benthic bacteria in fish-farm and control sediments of the Western Mediterranean. *Aquaculture* Vol 219, no 1-4. 83-97

Christian T., Schneider RJ., Färber HA., Skutlarek D., Goldbach HE. 2001. Determination of antibiotic residues in manure, soil and surface waters. [en ligne] <http://www.fate.uni-bonn.de/netscape/download/Manuskript-Minneapolis.pdf> (consulté le 03/06/2004).

Christian T., Schneider RJ., Färber HA, Skutlarek D., Meyer MT., Goldbach HE. 2003. Determination of antibiotic residues in manure, soil and surface waters. *Acta Hydrochimie und Hydrobiologie*. Vol 31, n° 1. 36-44.

CNAMTS. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés 2003. MEDIC'Assurance Maladie : les médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie au cours des années 2001 et 2002. 114 p.

Code de la Consommation. Livre Ier Information des consommateurs et formation des contrats - Titre Ier Information des consommateurs - Chapitre V Valorisation des produits et des services - Section 2 Labels et certification des produits alimentaires et agricoles.

Commission des Communautés Européennes. 2001. COM(2001) 333 final. Communication de la Commission sur une stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne. Bruxelles. Vol 1. 22p. [en ligne] http://europa.eu.int/lex/fr/com/cnc/2001/act333fr01/com2001_0333fr01-02.pdf (consulté le 03/01/2005).

CSTEE. Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment. 2001. Opinion on : draft CPMP Discussion Paper on Environmental Risk assessment of medicinal products for human use (Non-Genetically Modified organism (Non-GMO) Containing). Brussels. 22 p. [en ligne] <http://ecb.jrc.it/php-bin/reframer.php?B=/TGD> (consulté le 13/10/2004).

Daughton C.G. 2003. Pollution from the combined activities, actions and behaviours of the public pharmaceuticals and personal care products. *Norcal SETAC News*. Vol 14, n° 1. 5-15.

De Liguoro M., Cibin V., Capolongo F., Halling-Sorensen B., Montesissa C. 2003. Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming : evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere*. Vol 52. 203-212.

Dorosz P. 2000. *Guide pratique des médicaments*. 20^{ème} édition. Edition Maloine. Paris, France. 1778 p.

EC. European Commission. 1994. Règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission, du 28 juin 1994, établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement présentés par les substances existantes conformément au règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) JOCE n° L161 du 29/06/1994 p. 0003 – 0011

EC. European Commission. 2003 Technical Guidance on risk assessment in support Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances Commission, Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances. Part II. 337p

EMEA. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1999. Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. EMEA/CVMP/342/99-Final. 158 p. [en ligne] <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/regaffai/034299ENC.pdf> (consulté le 10/12/2003).

EMEA. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP. Committee for proprietary medicinal products. 2003. Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMEA/CPMP/SWP/4447/00 draft. London, UK. [en ligne] <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf> (consulté le 20/09/2004).

EMEA. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products CVMP Committee for veterinary medicinal product. VICH, 2000. Environmental impact assessment for veterinary medicinal products Phase I. CVMP/VICH/592/98-final. [en ligne] <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/vich/059298en.pdf>. (consulté le 13/01/2005).

ESAC. 2003. European Surveillance of Antibiotic Consumption. Results of the ESAC retrospective data collection. ECCMID 2003 : 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [en ligne] http://aiv-www.uia.ac.be/main.asp?c=*ESAC&n=4666&ct=001973 (consulté le 29/04/2004).

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2002. The state of world fisheries and aquaculture. [en ligne] http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/docrep/005/y7300e/y7300e00.htm (consulté le 26/12/2004).

Garric J. Ferrari B. 2004. Les substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques : présence, comportement, impact. *Techniques Sciences Méthodes*. N°11. 47-58.

Göbel A., McArdell CS., Suter MJF., Giger W. 2004. Trace determination of macrolide and sulphonamide antimicrobials, a human sulphonamide metabolite, and trimethoprim in

wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical chemistry*. Vol 76, n° 16. 4756-4764.

Golet E.M., Alder A.C., Giger W. 2002. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river of the Glatt Valley Watershed, Suisse. *Environmental Science and Technology*. Vol 36, n° 17. 3645-3651.

Golet EM., Alder AC., Hartmann A., Ternes TA., Giger W. 2001. Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Analytical Chemistry*. Vol 73. 3632-3638.

Golet EM. Xifra I., Siegrist H., Alder AC., Giger W. 2003. Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environmental Sciences and Technology*. Vol 37, n° 15. 3243-3249.

Guichard B. 2002. *Devenir d'un aliment médicamenteux dans le tractus digestif du turbot (*Psetta maxima*, L; 1758), pour l'étude des rejets d'un antibactérien en pisciculture marine*. Thèse de Docteur Vétérinaire. Ecole Vétérinaire de Nantes. 100 p.

Halling-Sorensen B. 2000. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere*. Vol 40. 731-739.

Halling-Sorensen B., Holten Lützhof H.C., Andersen H.R., Ingerslev F. 2000. Environmental risk assessment of antibiotics : comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol 46 Suppl. S1. 53-58.

Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lansky P.F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.C., Jorgensen S.E. 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere*. Vol 36, n° 2. 357-393.

Hamscher G., Abu-Quare A., Sczesny S., Höper H., Nau H. 2000. Determination of tetracyclines and tylosin in soil and water samples from agricultural areas in lower Saxony. 5p. [en ligne] http://www.euroresidue.nl/ER_IV/Contributions%20A-H/Hamscher%20522-526.pdf (consulté le 15/04/2004).

Hamscher G., Pawelzick HT., Höper H., Nau H. 2004. Antibiotics in soil : routes of entry, environmental concentrations, fate and possible effects. 139-147. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

Hamscher G., Pawelzick HT., Sczesny S., Nau H., Hartung J. 2003 Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm : a new source of health hazard for farmers ? *Environmental Health Perspectives*. Vol 11, n° 13. 1590-1594.

Hamscher G, Sczesny S., Hoper H., Nau H. 2002. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. Vol 74, n°7. 1509-1518.

Hartmann A., Alder AC., Koller T., Widner RM. 1998. Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of *umuC* genotoxicity in native hospital. *Environmental Toxicology and Chemistry*. Vol 17, n°3. 377-382.

Hektoen H., Berge JA., Hormazabal V., Yndestad M. 1995. Persistence of antimicrobial agents in marine sediments. *Aquaculture*. Vol 133. 175-184.

Hirsch R., Ternes T., Heberer K., Kratz K.L. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of Total Environment*. Vol 225. 109-118.

Holm JV., Rügge K., Bjerg PL., Christensen TH. 1995. Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grinsted, Denmark). *Environmental Science and Technology*. Vol 29, n°5. 1415-1420.

Howard PH. 1989. *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*. Lewis Publishers. Chelsea, Michigan.

Huang CH., Reew JE, Smeby K, Pinksto, K, Sedlak D. 2001. Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis. 11p [en ligne] http://www.ucowr.siu.edu/updates/pdfn/V120_A4.pdf (consulté le 25/02/2004).

IFEN. Institut Français de l'Environnement. 2002. Les évolutions récentes de l'assainissement. Les données de l'environnement. N°76. 4p [en ligne] <http://www.ifen.fr/pages/de76.pdf> (consulté le 21/09/2004).

Ingerslev F., Toräng L., Loke M.L., Halling-Sorensen B., Nyholm N. 2001. Primary biodegradation of veterinary antibiotics in aerobic and anaerobic surface water simulation systems. *Chemosphere*. Vol 44. 865-872.

INSEE. Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques. 1999. Recensement de la population, mars 1999. Les résultats. [en ligne] http://www.recensement.insee.fr/RP99/rp99/page_accueil.paccueil (consulté le 15 octobre 2004).

Janex-Habibi ML., Bruchet A., Ternes T. 2004. Effets des traitements d'eau potable et d'épuration des eaux usées sur les résidus médicamenteux. Résultats du projet Poseidon. *Techniques Sciences Méthodes*. Vol 11. 59-67.

Karthikeyan KG., Bleam WF. 2003. Final project report for occurrence of antibiotics in wastewater effluents and their mobility in soils : a case study for Wisconsin. DNR Project # 169. Wisconsin department of Natural Ressources. Wisconsin Department of Agriculture, Trade, and Consumer Protection. 18 p [en ligne] <http://www.dnr.state.wi.us/org/water/dwg/gw/research/reports/169.pdf> (consulté le 15/03/2004).

Kerry J., Coyne R., Gilroy D., Hiney M, Smith P. 1996. Spatial distribution of oxytetracycline and elevated frequencies of oxytetracycline resistance in sediments beneath a marine salmon farm following oxytetracycline therapy. *Aquaculture*. Vol 145. 31-39.

Kolpin D.W, Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman A.M, Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T. 2002. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000 : a national reconnaissance. *Environmental Science and Technology*. Vol 36. 1202-1211.

Kümmerer K. 2001. Drugs in the environment : emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere*. Vol 45. 957-969.

Kümmerer K. 2004. (a) Emissions from medical Care units. 27-44. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

Kümmerer K. 2004. (b) Resistance in the environment. 223-231. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

Kümmerer K., Al-Ahmad A., Mersch-Sundermann V. 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*. Vol 40. 701-710.

Kümmerer K., Henninger A. 2003. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Vol 9, n° 12. 1203-14.

Labarthe S. 2004. *Consommations d'antibiotiques au sein des établissements de santé participant au réseau ANTIBIOLOR. Résultats préliminaires et réflexions sur l'organisation pratique d'un suivi prospectif*. Thèse de Docteur en Pharmacie. Université Henri-Poincaré. Nancy I. 133 p.

Lanzky P.F., Halling-Sorensen B. 1997. The toxic effect of the antibiotic metrodinazole on aquatic organisms. *Chemosphere*. Vol 35, n° 11. 2553-2561.

Lindberg R., Wennberg P., Johansson M., Tyslind M. Screening of antibiotic substances in sewage water and sludge in Sweden. [en ligne] http://www.envirpharma.org/presentation.poster/JOHANSSON_Poster.pdf (consulté le 25/02/2004)

Lindsey M.E., Meyer M., Thurman E.M. 2001. Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase-extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. Vol 73. 4640-4646.

Loffler D., Ternes TA. 2003. Analytical method for the determination of the aminoglycoside gentamicin in hospital wastewater via liquid chromatography electropray-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. Vol 1000, n° 1-2. 583-588.

Loke ML, Ingerslev F., Halling-Sorensen B., Tjornelund J. 2000. Stability of tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. *Chemosphere* 40. 759-765.

Loke ML., Tjornelund J., Halling-Sorensen B. 2002. Determination of the distribution coefficient (log Kd) of oxytetracycline, tylosin A, olaquinox et métrondazole in manure. *Chemosphere*. Vol 48, n° 3. 351-361.

Lunestad BJ., Samuelsen OB., Fjelde S., Ervik A. 1995. Photostability of eight antibacterial agents in seawater. *Aquaculture*. Vol 134. 217-225.

McArdell CS., Molnar E., Suter MJF., Giger W. 2003. Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley watershed, Switzerland. *Environmental Science and Technology*. Vol 37, n° 24. 5479-5486.

Metcalf C., Mia X.S., Hua W., Letcher R., Servos M. 2004. Pharmaceuticals in the Canadian environment. 67-90. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

Meyer F., Guillemot D., Maugeudre P., Leclerc S., Stamenkovic S., Elseviers M., Ferech M., VanderStichele R., Goossens H. ECMID 2003. Consumption of antibiotics in France : results of the ESAC retrospective data collection. [en ligne] http://www.ua.ac.be/main.asp?c=*ESAC&n=4666&ct=001973&e=o8149 (consulté le 29/04/2004).

Migliore L., Civitareale C., Brambilla G., Dojmi Di Delupis G. 1997. Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Research*. Vol 31, n° 7. 1801-1806.

Milewski I. 2002. Impacts of salmon aquaculture on the coastal environment : a review. [en ligne] http://www.iatp.org/fish/library/uploadedFiles/Impacts_of_Salmon_Aquaculture_on_the_Coastal_E.pdf (consulté le 24/06/2004).

Montforts MH., Kalf DF., Van Vlaardingen PL., Linders JB. 1999. The exposure assessment for veterinary medicinal products. *The Science of the Total Environment*. Vol 225, n° 1-2. 119-133.

Moulin G., Roux. AFSSA. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation, de la Pêche et des affaires rurales. 2003. Rapport intermédiaire : utilisation des antibiotiques chez l'animal et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale. Programme français 1999-2000. 50 p. disponible en ligne sur : <http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/raortatbr-intermediaire.pdf> (consulté le 11/12/2003)

Moulin G., Roux S. AFSSA. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation, de la Pêche et des affaires rurales. 2004. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2001. 46 p. [en ligne] <http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/25199-25200.pdf> (consulté le 15/07/2004).

OECD. Organisation for Economic Co-operation and Development. 1992. OECD guideline for testing of chemicals ; Ready Biodegradability. Test 301D Closed Bottle Test. 32-40.

Paillard D. 2003. *Prévalence et résistance aux antibiotiques de Listeria spp. dans les effluents des stations d'épuration*. Thèse de Doctorat de l'Université De Pau et des Pays de l'Adour. Mention Microbiologie. 188 p.

Perrot V. 2000. *Ecotoxicité des médicaments vétérinaires en aquaculture*. Thèse de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard. Lyon 1. 73 p.

Rogers HR. 1999. Sources, behaviour and fate of organic contaminants during sewage treatment and in sewage sludge. *The Science of The Total Environment*. Vol 185. 3-26.

Sacher F., Lange F.T., Brauch H.J., Blankenhorn I. 2001. Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical methods and results of monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Journal of Chromatography A*. Vol 938. 199-210.

Sacher F., Stoks P. 2003. Pharmaceutical residues in waters in the Netherlands ; results of a monitoring programme for RIWA. RIWA, Association of River Waterworks. [en ligne] <http://www.riwa.org/index.php?lang=en> (consulté le 16/06/2004).

Schowaneck D., Webb S. (2000). Examples of exposure assessment simulation for pharmaceuticals in river basins with the GREAT-ER 1.0 system. Proceedings KVIV Seminar 'Pharmaceuticals in the Environment' March 9, 2000, Brussels. [en ligne] http://www.great-er.org/files/Schowaneck_pharma_paper2000.PDF (consulté le 13/01/2005)

Solomon K. 2003. Effects of mixtures of pharmaceuticals in the aquatic environment : using microcosms as assessment tools. 54. In : *Abstract Book Envirpharma European Conference on pharmaceuticals in the environment* 14 –16 avril 2003. Lyon. 93p.

Spaepen KRI., Van Leemput LJJ, Wislocki PG., Verschueren C. 1997. A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicines in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry*. Vol 16, n°9. 1977-1982.

Tauber R. 2003. Quantitative analysis of pharmaceuticals in drinking water from ten Canadian cities. Report prepared for Mark Stevenson (CTV News, Canada), Enviro-Test Laboratories/Xenos Division, Ontario, Canada. 6 p. [en ligne] <http://popups.ctv.ca/content/publish/popups/PDFs/DrugReportFinal030202.pdf> (consulté le 20/08/2004).

Ternes TA., Stüber J., Herrmann N., McDowell D., Ried A., Kampmann M., Teiser B. 2003. Ozonation : a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater ? *Water Research*. Vol 37. 1976-1982.

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

Thiele-Bruhn S., Peters D., Halling-Sorensen B., Leinweber P. 2003. Photodegradation and ageing of antibiotic pharmaceuticals on soil surfaces. Poster Envirpharma. [en ligne] <http://www.envirpharma.org/presentation/poster/Thiele-Bruhn.pdf> (consulté le 15/04/2004).

Thurman EM, Dietze JE., Scribner EA. 2002. Occurrence of antibiotics in water from fish hatcheries. USGS Fact Sheet 120-02. [en ligne] <http://ks.water.usgs.gov/Kansas/pubs/fact-sheets/fs.120-02.html> (consulté le 24/06/2004).

Tolls J. 2001. Sorption of Veterinary pharmaceuticals in soils : a review. *Environmental Science and Technology*. Vol 35, n° 17. 3397-3406.

Ungemach FR. 2000. Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation. *Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum*. Vol 93. 89-97.

Vidaver AK. 2002. Uses of antimicrobials in plant agriculture. *CID* : 34 (suppl. 3). S107-S110

Von Gunten U. 2003. Ozonation of drinking water. Part I. Oxidation kinetics and products formation. *Water Research* Vol 37. 1443-1467.

Webb SF. 2004. A data-based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals I-collation of available ecotoxicity data. 317-343. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the nvironment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K. (2003). Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicological Letters*. Vol 142, n°3. 157-67.

Wennmalm A. 2003. A proposed environmental classification system for medicinal products (part II). 106. In : *Abstract Book Envirpharma European Conference on pharmaceuticals in the environnement* 14 -16 avril 2003. Lyon. 93p.

Westphal JF., Brogard JM. 1999. Excrétion rénale, biliaire et intestinale des antibiotiques. 245-260. In : Bergogne-Bérézin E., Brogard JM. 1999. *Bases biologiques de l'antibiothérapie*. Collection Abrégés. Edition Masson. Paris, France. 412 p.

WHO (World Health Organization) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2004. ATC Index 2004. [en ligne] <http://www.whocc.no/atcddd/> (consulté le 29/04/2004).

Wollenberger L., Halling-Sorensen B., Kusk K.O. 2000. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*. Vol 40. 723-730.

Yang S., Carlson K. 2003. Evolution of antibiotic occurrence in a river through pristine, urban and agricultural landscapes. *Water Research*. Vol 37. 4645-4656.

Zuccato E., Calamari D., Natangelo M., Fanelli R. 2000. Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*. Vol 355. 1789-1790.

Zuccato E., Castiglioni S., Fanelli R., Bagnati R., Calamari D. 2004. Pharmaceuticals in the environment : changes in the presence and concentrations of pharmaceuticals for human use in Italy. 45-53. In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

Sites Internet :

AGRESTE, la statistique agricole.

<http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/> (consulté le 18/01/2005)

ESAC. European Surveillance of Antimicrobial Consumption.
http://www.ua.ac.be/main.asp?c=*ESAC&n=449 (consulté le 13/10/2004)

NRP 49 « Antibiotic resistance »
<http://www.nrp49.ch/pages/index.cfm?dom=1&rub=1051> (consulté le 13/10/2004)

OFIVAL. Office national interprofessionnel des viandes, de l'élevage et de l'aviculture
<http://www.ofival.fr/> (consulté le 03/01/2005)

ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ATC DES MEDICAMENTS (AFSSAPS, 2003)

La classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) est une classification internationale recommandée pour effectuer des études sur les médicaments par le bureau régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la Santé.

Les médicaments sont classés selon l'organe sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. La classification se décline en 5 niveaux :

- niveau 1 : groupe anatomique
ex : **A** - voies digestives et métabolisme
- niveau 2 : groupe thérapeutique
ex : **A05** -thérapeutique hépatique et biliaire
- niveau 3 : sous groupe "thérapeutique/ pharmacologique"
ex : **A05A** - Thérapeutique biliaire
- niveau 4 : sous-groupe "chimique/ thérapeutique/ pharmacologique"
ex : **A05AA** - acides biliaires
- niveau 5 : sous-groupe "substance chimique"
ex : **A05AA01** - chénodésoxycholique acide

Les antibiotiques auxquels la thèse s'intéresse sont les antibactériens à usage systémique classés J01. la classification est la suivante :

- J01A Tétracyclines
- J01B Amphénicoles
- J01C Beta-lactames et pénicillines
- J01D Autres beta-lactames
- J01E Sulfonamides et trimethoprime
- J01F Macrolides, Lincosanides et streptogramines
- J01G Aminoglycosides
- J01M Quinolones
- J01 R Combinaisons d'antibactériens
- J01X Autres antibactériens

ANNEXE 2 : LES 100 PRODUITS LES PLUS PRESCRITS EN 2002 EN FRANCE (CNAMTS, 2003).

Tableau A-1 : les 100 premières spécialités pharmaceutique prescrites et remboursées en France en 2002 (CNAMTS, 2003).

Le classement est établi par nombre total d'unités remboursées décroissant. Les produits sont étudiés toutes formes et dosages confondus. Les données sont celles du Régime Général, hors sections locales mutualistes et représentent environ 70% de toute l'assurance maladie.

Rang 2002	Rang 2001	Nom du produit	Age du produit (ans)	Unités prescrites année 2002 (en milliers)	Evol. 2002 /2001 (en%)	Montant présenté au remboursement année 2002 (en milliers d'euros)	Rappel du rang 2002 (Montant présentés au remboursement)	Rappel du rang 2001 (Montant présentés au remboursement)
1	1	DOUPRANE (NA)	22.3	57 064	7.2%	118 406	9	9
2	2	EFFERALGAN	23.1	41 461	10.0%	81 398	23	23
3	4	DAFALGAN (NA)	18.3	26 530	8.8%	49 919	57	60
4	3	DIANTAL VIC	38.7	22 167	-13.1%	65 903	31	21
5	6	STILNOX	14.6	14 185	6.8%	55 243	48	45
6	5	SPASFON	39.0	13 450	0.0%	41 109	81	71
7	7	PROPOFAN	30.9	13 448	15.3%	38 980	86	107
8	8	LEVOTHYROX	21.9	12 636	15.0%	29 280	130	156
9	10	KARDEGIC	9.9	12 469	15.7%	35 210	98	124
10	13	MOPRAL	12.2	10 956	7.1%	397 643	1	1
11	16	DEROXAT	7.9	10 645	11.3%	136 151	7	8
12	14	DAFLON	31.9	10 434	5.3%	89 457	27	26
13	15	ZYRTEC	14.3	10 314	4.2%	74 222	26	24
14	18	MAGNE BB	31.9	9 751	3.3%	33 317	107	108
15	12	ASPEGIC	32.2	8 722	-6.6%	24 386	167	152
16	17	RENUTRYL 500	37.9	9 123	-3.8%	22 949	175	167
17	23	MOTILIUM	19.7	8 824	3.2%	41 198	80	72
18	32	ADVIL	15.3	8 821	15.5%	25 542	158	187
19	27	ELUDRIL	34.9	8 441	4.6%	23 871	169	177
20	28	EFFERALGAN CODEINE	23.1	8 391	5.7%	22 940	176	186
21	29	VOLTARENE	26.3	8 339	7.2%	37 964	89	92
22	42	GLUCOPHAGE	40.2	8 224	21.0%	47 240	62	88
23	40	TAHOR	4.7	8 141	18.0%	260 200	2	2
24	35	ENDOTELON	24.7	8 115	9.0%	41 004	83	82
25	36	TEMESTA	29.7	8 088	10.2%	20 228	204	188
26	34	SUBUTEX	6.9	8 082	6.1%	109 947	11	10
27	22	CLARITYNE	14.3	8 035	-6.8%	52 243	51	39
28	24	LEXOMIL ROCHE	22.6	8 012	-6.7%	33 363	106	84
29	30	GINKOR	24.1	7 926	2.7%	58 025	43	42
30	20	IMOVANE	15.6	7 904	-9.9%	30 777	119	99
31	25	XANAX	18.8	7 842	-7.6%	24 062	168	151
32	47	ORELOX	11.8	7 577	18.5%	102 132	15	16
33	39	LAMALINE	20.9	7 556	7.0%	18 143	225	231
34	9	CLAMOXYL	28.1	7 548	-30.7%	20 975	190	125
35	31	GAVISCAN	24.6	7 418	-3.6%	22 150	181	178
36	11	AUGMENTIN	18.5	7 334	-30.4%	66 688	28	14
37	21	VASTAREL	22.3	7 323	-15.8%	84 041	20	12
38	26	FONZYLANE	26.3	7 232	-10.5%	26 445	146	117
39	44	PIASCLEDINE	24.6	7 065	6.2%	55 807	47	46
40	53	BRONCHOKOD	21.6	7 016	20.0%	19 743	205	234
41	33	DUPHASTON	17.7	6 981	-8.5%	25 179	161	141
42	19	PROZAC	14.3	6 933	-23.4%	104 467	14	6
43	46	DIALGIREX	4.5	6 827	4.5%	16 681	243	247
44	37	LASILIX	37.3	6 491	-6.6%	27 473	141	144
45	43	LUTENYL	17.5	6 437	-4.2%	38 132	88	76
46	38	VEINAMITOL	25.8	6 403	-9.8%	39 078	85	64
47	56	FORLAX	6.9	6 328	12.4%	28 174	134	157
48	54	LIPANTHYL	11.9	6 290	9.7%	80 430	25	25
49	45	KETUM'	9.9	6 260	-4.8%	30 517	122	115
50	52	PIVALONE NEOMYCINE	24.6	6 063	2.3%	25 633	154	149
51	48	TANAKAN	28.0	6 059	-4.3%	84 376	19	17
52	59	CYSTINE B6 BAILLEUL	28.3	5 907	8.3%	18 044	227	229
53	49	HEPT A MYL	49.9	5 810	-3.2%	14 286	277	254
54	63	MEDIATOR	26.4	5 805	8.6%	30 866	118	126
55	41	EFFERALGAN VITAMINE C	23.1	5 777	-15.3%	11 229	353	291
56	50	DEBRIDAT	33.3	5 698	-4.7%	30 888	117	109
57	60	AMLOR	10.2	5 683	4.5%	108 661	13	15
58	55	OROPIVALONE	21.6	5 674	0.2%	14 030	284	266
59	70	METEOSPASMYL	11.9	5 621	12.3%	20 416	200	217
60	57	VENTOLINE	31.4	5 586	0.2%	28 160	135	139
61	51	MAXILASE	33.9	5 555	-6.8%	21 893	184	162
62	58	SPASMINE	49.3	5 352	-2.2%	13 591	294	274
63	68	RHINOFLUIMUCIL	16.9	5 239	2.2%	11 577	340	333
64	61	LUTERAN	37.9	5 213	-4.1%	19 358	210	211
65	84	NUREFLEX	6.9	5 157	-3.2%	15 724	258	239
66	62	CELESTENE	39.7	5 128	-6.0%	23 697	170	158
67	65	MUCOMYST	37.9	5 120	-3.4%	20 333	202	182
68	66	LYSOPAINE	37.9	5 068	-3.7%	11 402	346	307
69	69	SOLUPRED	38.4	5 023	-0.1%	30 168	125	129
70	75	ZOCOR	12.4	4 984	10.5%	151 275	6	4
71	67	ULTRA LEVURE	41.0	4 942	-4.6%	18 923	215	193
72	95	ELISOR	11.8	4 916	31.6%	165 208	5	7
73	73	SERESTA	38.9	4 807	5.1%	11 674	337	340
74	72	ESBERIVEN	38.9	4 743	-1.4%	27 107	144	134

Le classement est établi par nombre total d'unités remboursées décroissant. Les produits sont étudiés toutes formes et dosages confondus. Les données sont celles du Régime Général, hors sections locales mutualistes et représentent environ 70% de toute l'assurance maladie.

INA: (Non Assuré)

Rang 2002	Rang 2001	Nom du produit	Age du produit (ans)	Unités prescrites année 2002 (en milliers)	Evol. 2002 /2001 (en%)	Montant présenté au remboursement année 2002 (en milliers d'euros)	Rappel du rang 2002 (Montant présentés au remboursement)	Rappel du rang 2001 (Montant présentés au remboursement)
75	113	<u>DEXTROROPROXYPHENE PARACETAMOL MERCK</u>	2.7	4 598	33.2%	11 233	352	414
76	77	CORTANCYL	47.3	4 586	3.4%	19 438	209	207
77	110	METHADONE CHL AFHP	7.8	4 494	27.4%	7 798	446	506
78	117	EFFEXOR	5.1	4 387	28.2%	59 023	41	58
79	140	<u>DEXTROROPROXYPHENE PARACETAMOL BGA</u>	2.7	4 334	45.4%	10 604	370	458
80	80	DIAMICRON	31.2	4 325	1.4%	57 137	44	38
81	76	SURGESTONE	19.9	4 228	-5.3%	31 641	114	100
82	131	TRIAEC	13.4	4 160	31.2%	66 287	17	31
83	84	DEPAKINE	35.9	4 158	1.6%	63 730	33	35
84	82	OLGOSOL LITHIUM	41.0	4 090	-0.5%	7 222	467	450
85	78	NIFLURIL	35.9	4 053	-5.9%	10 016	385	352
86	88	BETADINE	33.4	4 049	2.9%	9 363	396	387
87	87	DIFFU-K	15.1	4 039	1.3%	10 596	371	358
88	83	TRANXENE	34.9	4 032	-1.8%	19 737	206	198
89	79	BIOSTIM	24.6	4 007	-6.2%	20 701	194	172
90	91	TOPALGIC	5.9	3 997	3.0%	62 965	35	40
91	90	HEXAQUINE	51.9	3 985	1.5%	9 294	398	385
92	96	PNEUMOREL	29.4	3 981	7.2%	14 029	265	275
93	106	DERINOX	40.9	3 976	11.4%	10 563	373	375
94	138	VASTEN	11.9	3 921	27.2%	130 235	8	11
95	92	TOPLEXIL	33.7	3 911	2.9%	12 448	319	316
96	74	MIOREL	10.3	3 902	-14.3%	18 043	228	206
97	89	EXOMUC	18.0	3 900	-0.9%	15 132	265	258
98	101	SMECTA	25.8	3 900	7.5%	21 592	188	200
99	99	ATARAX	47.9	3 890	5.8%	13 708	289	287
100	111	PREVISCAN	31.3	3 861	10.6%	14 231	279	308
		Total des 100 premiers produits		774 255	2.3%	4 585 708		
		Tous produits	14.3	1 848 099	1.8%	15 464 188		

* seule la forme orale est générique

Col. 1 : rang de la molécule au cours de l'année 2002 - classement par ordre décroissant des unités prescrites

Col. 2 : rang de la molécule au cours de l'année 2001 - classement par ordre décroissant des unités prescrites

Col. 3 : nom du produit

Col. 4 : âge du produit (nombre d'années depuis sa commercialisation effective), l'âge est évalué à fin 2002

Col. 5 : unités prescrites au cours de l'année 2002

Col. 6 : taux d'évolution des unités prescrites (année 2002 rapportée à année 2001)

Col. 7 : montant présenté au remboursement (nombre d'unités prescrites multiplié par le prix public) au cours de l'année 2002

Col. 8 : rang du produit au cours de l'année 2002 - classement par ordre décroissant du montant présenté au remboursement

Col. 9 : rang du produit au cours de l'année 2001 - classement par ordre décroissant du montant présenté au remboursement

Les produits en caractères gras sont les produits de référence des groupes génériques qui peuvent faire l'objet d'une prescription en dénomination commune par le médecin ou donner lieu à substitution par le pharmacien.

les produits soulignés sont des produits génériques.

ANNEXE 3 : DONNEES DE METABOLISME DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES HOMMES

Tableau A-2 : Taux d'excrétion sous forme de molécules mères des antibiotiques administrés chez les hommes (Kümmerer et Henninger, 2003).

Molécules	Taux d'excrétion	Molécules	Taux d'excrétion
Pénicillines		Macrolides	
Amoxicilline	0,8	Azithromycine	0,08
Ampicilline	0,8	Clarithromycine	0,2
Azlocilline	0,65	Érythromycine	0,08
Benzylpénicilline	0,8	Roxithromycine	0,1
Flucloxacilline	0,4	Glycopeptides	
Phénoxy méthylpénicilline	0,6	Teicoplanine	0,5
Pipéracilline	0,8	Vancomycine	0,9
Propicilline	0,8	Quinolones	
Sultamicilline	0,7	Ciprofloxacine	0,4
Céphalosporines		Enoxacine	0,6
Cefaclor	0,8	Grepafloxacine	0,1
Cefadroxil	0,9	Lévofloxacine	0,7
Cefalexin	0,9	Norfloxacine	0,3
Cefazolin	0,9	Ofloxacine	0,4
Céfépime	0,85	Trovalfloxacine	0,07
Céfétamet	0,7	Carbapénèmes	
Céfxime	0,35	Imipénème	0,7
Cefotiamé	0,6	Méropénème	0,7
Cefoxitin	0,6	Sulfamides	
Cefpodoxime	0,9	Sulfadiazine	0,57
Ceftazidime	0,4	Sulfamérazine	0,75
Ceftibuten	0,9	Sulfaméthoxazole	0,9
Ceftriaxone	0,7	Triméthoprime	0,6
Cefuroxime	0,95	Autres	
Locacarbef	0,8	Aztreonam	0,8
Aminoglycosides		Bacitracine	0,2
Amikacine	0,95	Chloramphénicol	0,1
Gentamicine	0,9	Clindamycine	0,35
Netilmicine	0,9	Fosfomycine	0,9
Tobramycine	0,9	Framycétine	0,2
Tétracyclines		Fusafungine	1
Doxycyline	0,4	Mefloquine	0,05
Minocycline	0,1	Métrodinazole	0,4
Tétracycline	0,6	Mupirocine	0,7
		Pentamidine	1
		Pyriméthamine	1
		Rifampicine	0,3
		Streptomycine	0,8

En gras sont indiquées les molécules considérées comme « chef de file » des familles d'antibiotiques.

Une solution du composé organique à expérimenter en milieu minéral constituant la seule source de carbone et d'énergie est inoculée à l'aide d'un nombre relativement faible de micro-organismes provenant d'une population mixte, et conservée à température constante, à l'obscurité, dans des fioles fermées complètement remplies. La biodégradation est suivie à l'aide d'une analyse de l'oxygène dissous sur une période de 28 jours (en général). La quantité d'oxygène consommée par la substance chimique à expérimenter (DBO), après correction par comparaison avec le contrôle de l'inoculum effectué en parallèle, est exprimée en pourcentage de la DThO ou de la DCO. Un composé est considéré comme « facilement biodégradable » si est observée une élimination supérieure ou égale à 70% de la DOC et 60% de la DThO.

La DBO (Demande Biochimique en Oxygène) est la concentration en masse de l'oxygène dissous consommée, dans des conditions définies, lors de l'oxydation biologique de matières organiques et/ou inorganiques contenues dans l'eau (en mg d'oxygène consommée par mg ou g de composé à expérimenter).

La DThO (Demande Théorique en Oxygène) est la quantité totale d'oxygène dissous nécessaire pour oxyder complètement une substance chimique. Elle se calcule à partir de la formule moléculaire (en mg d'oxygène requis par mg ou g de composé à expérimenter).

La DCO (Demande Chimique en Oxygène) est la quantité d'oxygène consommée lors de l'oxydation d'un composé à expérimenter avec du dichromate acide à chaud. Elle permet de mesurer la quantité de matières oxydables présentes (en mg d'oxygène requis par mg ou g de composé à expérimenter).

**ANNEXE 6 : DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES DISPONIBLES CONCERNANT
LES ANTIBIOTIQUES VIS-A-VIS DES ORGANISMES AQUATIQUES.**

Tableau A- 4 : Données de toxicités des antibiotiques vis-à-vis des organismes aquatiques.

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Références
Aminoglycosides				
Aminosidine	1055	CE50 24H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	503	CE50 72H		
	220	CE50 48H	<i>A. salini (nauplii)</i>	Migliore <i>et al.</i> , 1997
	846,5	CE50 72H		
Streptomycine	408/120	CE10 24H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	947/487	CE50 24H		
	2,25	CE10	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
	8,21	CE50		
	0,007	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	0,133	CE50 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	32	NOEC 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
β-lactames				
Amoxicilline	0,0037	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	250	NOEC	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
Benzylpénicilline	0,006	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	100	NOEC 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
Ampicilline	90,1	CE10	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
	163	CE50		
Cefprozil	>642	CE50	<i>D. spp.</i>	Webb, 2004
Ceftibuten	>600	CE50	<i>D. spp.</i>	Webb, 2004
	>520	CE50	Amphipode	Webb, 2004
Mecillinam	300	NOEC	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	0,06(0,05-0,06)	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	300	NOEC 48H	<i>D. magna</i>	Halling-Sorenson, 2000
	100	NOEC 72H	<i>B. rerio</i>	Halling-Sorenson, 2000
Imidazoles				
Métrodinazole	1000	LOEC 48H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000 ;
	>100	CL50 48H	<i>O. mykiss</i> , <i>S. trutta</i> , <i>S. fontinalis</i> , <i>I. punctatus</i> , <i>L. macrochirus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	>500	NOEC 96H	<i>B. rerio</i>	Lansky et Halling-Sorenson, 1997
	100	NOEC 72H	<i>A. tonsa</i>	Lansky et Halling-Sorenson, 1997
	2,03/5,07/4,41 12,5/38,8/45,1	CE10 72H CE50 72H	<i>Chlorella spp.</i>	Lansky et Halling-Sorenson, 1997
	250	NOEC 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Références
Imidazoles (suite)				
Métrodinazole	19,9/21,7 40,4/39,1	CE10 72H CE50 72H	<i>S. capricornutum</i>	Lanzky et Halling-Sorenson, 1997
Lincosanides				
Lincomycine	283,1	CE50 72H	<i>A. salina(nauplii)</i>	Migliore <i>et al.</i> , 1997
	379,4	CL50 72H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Macrolides				
Azithromycine	>120	CL50	amphipode (non précisé)	Webb, 2004
	120	CE50	<i>Daphnia. spp.</i>	Webb, 2004
Dirithromycine	>2880	CL50	<i>O. mykiss</i>	Webb, 2004
	>48	CE50	<i>D. magna</i>	Webb, 2004
Erythromycine	388 211	CL50 24 H CL50 48H	<i>D. magna</i>	Webb, 2004
	818 410	CL50 24H CL50 96H	<i>S. namaycush</i>	Webb, 2004
	30,5	CE50 48H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	>80	CL50 48H	<i>O. mykiss</i> , <i>S. trutta</i> , <i>S. fontinalis</i> , <i>I. punctatus</i> , <i>L. macrochirus</i> , <i>S. namaycush</i>	Webb, 2004
Spiramycine	0,005	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	2,3	CE50 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
Tylosine	680	CE50 48H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	0,034	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	1,38	CE50 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	90	NOEC 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
Phénicolés				
Chloramphenicol	543	CE50 24H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	2042	CE50 24H	<i>A. salina</i>	Webb, 2004
	305	CE50 24H	<i>S. proboscideus</i>	Webb, 2004
	1086	CE50 24H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	2074	CE50 24H	<i>B. calyciflorus</i>	Webb, 2004
	0,0187 0,0643	CE10 CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
Quinolones				
Acide nalidixique	0,1092 0,206	CE10 CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
	0,1999 0,0725	CE50 NOEC	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000
Acide oxolinique	3/2,5 5,9/4,6	CE10 24H CE50 24H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	100	LOEC	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	0,02291 0,0007	CE50 NOEC	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Références
Quinolones (suite)				
Acide oxolinique (suite)	0,18	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	16	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	10	CE50	<i>R. salina</i>	Halling-Sorenson, 2000
	>26	CE50	<i>S. vacuolatus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	0,75	NOEC 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
Acide pipémidique	1,0192	CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,3943	NOEC		
Acide piromidique	0,1214	CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,0135	NOEC		
Cinoxacine	0,1169	CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,0262	NOEC		
	>26	CE50		
Ciprofloxacine	0,005	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	2,97	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
Enoxacine	0,0493	CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,0029	NOEC		
	19,6	CE50		
Enrofloxacin	>10	CL50 24H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	>10	CE50 96H	<i>O. mykiss</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	>10	CE50 96H	<i>L. macrochirus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Fluméquine	476,8	CE50 24H	<i>A. salina (nauplii)</i>	Webb, 2004
	307,7	CE50 48H		
	96,4	CE50 72H		
	0,0190	CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,0026	NOEC		
	0,159	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	5	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	18	CE50	<i>R. salina</i>	Halling-Sorenson, 2000
3,7	CE50	<i>S. vacuolatus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a	
Loméfloxacine	170	CE 50	<i>O. mykiss</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	2,4	CE50	Algues vertes (non précisées)	Webb, 2004
	130	CE50	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	0,0223	CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,002	NOEC		
	38	CE25 7j	<i>Lemna gibba</i>	Brain <i>et al.</i> , 2004 b
	2	NOEC	Algues vertes (non précisées)	Webb, 2004
	58	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	2,4	CE50	Algues vertes (non précisées)	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
2	NOEC	Algues vertes (non précisées)	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a	
Norfloxacine	0,0115	CE10	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
	0,0223	CE50		

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Références	
Quinolones (suite)					
Norfloxacin (suite)	69,6	CE50	<i>S. vacuolatus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a	
	0,0220 0,0104	CE50 NOEC	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000	
Ofloxacin	0,0039 0,0135	CE10 CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999	
	0,0136 0,0011	CE50 NOEC	<i>V. fischeri</i>	Backaus <i>et al.</i> , 2000	
	76,58	CE50 48H	<i>D. magna</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	26,7	CE50 48H	<i>C. dubia</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	82,5	CE50	<i>S. vacuolatus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a	
	4,7 5 2,5	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>S. capricornutum</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	90,6 62,5 31,2	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>C. meneghiniana</i> (diatomé)	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	0,016 0,010 0,005	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>Synechococcus</i> <i>leopolensis</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	25 12,5	LOEC 48H NOEC 48H	Brachionus calyciflorus	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	50 10	LOEC 7j NOEC 7j	<i>C. dubia</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	>16	NOEC 10j	<i>Danio rerio</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004	
	Olaquinox	1000	LOEC 48H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
		5,1	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
40		CE50 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000	
0,207		CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004	
4,5 1,6		CE50 CE50	<i>S. capricornutum</i> <i>R. salina</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 Boxall <i>et al.</i> , 2004	
Sarafloxacin	0,015	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000	
	16	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000	
	24	CE50	<i>R. salina</i>	Halling-Sorenson, 2000	
Sulfamides					
Sulfadiazine	150	LOEC 24H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	
	127 221	CE10 48H CE50 48H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000 ;	
	0,135	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000	
	7,8	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000	
	406	CE50	<i>R. salina</i>	Halling-Sorenson, 2000	
	8,8 (6,7-11,5)	CE10 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	
	13,7(12,2- 15,3)	CE50 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Références
Sulfamides (suite)				
Sulfadiméthoxine	1866 851 537 19,6	CL50 24H CL50 48H CL50 72H CL50 96H	<i>A. salina</i> (nauplii)	Migliore <i>et al.</i> , 1997
Sulfamerazine	>100	CL50 48H	<i>O. mykiss</i> , <i>S. trutta</i> , <i>S. fontinalis</i> , <i>I. punctatus</i> , <i>L. macrochirus</i> , <i>S. namaycush</i>	Webb, 2004
Sulfaméthazine				
Sulfisoxazole				
Sulfaméthoxazole	>84	CE50 30 min	<i>V. fischeri</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	>100	CE50 48H	<i>D. magna</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	81,16	CE50 48H	<i>C. dubia</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	0,146 0,18 0,09	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>S. capricornutum</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	2370 2500 1250	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>C. meneghiniana</i> (diatomé)	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	0,0268 0,0117 0,0059	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>S. leopolensis</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	50 25	LOEC 48H NOEC 48H	<i>B. calyciflorus</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	0,79 0,25	LOEC 7j NOEC 7j	<i>C. dubia</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	>8	NOEC 10j	<i>D. rerio</i>	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	Tétracyclines			
Chlortétracycline	0,05	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	3,1	CE50 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
Oxytétracycline	>5	CL50 24H	<i>P. setiferus</i>	Webb, 2004
	62,5	CL50 24/48/72/96 H	<i>M. saxatilis</i> (larve)	Webb, 2004
	150 125 100 75	CL50 24H CL50 48H CL50 72H CL50 96H	<i>M. saxatilis</i> (jeune poisson)	Webb, 2004
	<200	CL50 24/96H	<i>S. namaycush</i>	Webb, 2004
	100	LOEC 48H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	>100	CL50 96H	<i>O. mykiss</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
	0,207	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	4,5	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	1,6	CE50	<i>R. salina</i>	Halling-Sorenson, 2000

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Références
Tétracyclines (suite)				
Oxytétracycline	7,4 (0,35-153)	CE10 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	46,2 (20,6-104)	CE50 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	0,231	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Webb, 2004
	5	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Webb, 2004
	1,7	CE50	<i>Rhodomonas</i>	Webb, 2004
Tétracycline	340	NOEC 48H	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	0,0046 0,0251 0,0738	CE10 CE50 CE90	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
	0,09	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	2,2	CE50 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	29,4 (24,6-35,2)	CE10 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	44,8 (40,3-49,8)	CE50 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
Triméthopri				
Triméthopri	112	CE50	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	130	CE50	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	16	CE50	<i>R. salina</i>	Halling-Sorenson, 2000
Autres				
Acide fusidique	0,175 1,68	CE10 CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
	Bacitracine	34,1 21,8	CE50 24H CE50 48H	<i>A. salina (nauplii)</i>
126,4 30,5		CL50 24H CL50 48H	<i>D. magna</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a
Fosfomycine	5,32 16,8	CE10 CE50	<i>V. fischeri</i>	Backaus et Grimme, 1999
	Isoniazide	85	CE50 24H	<i>D. magna</i>
322		CL50 24H	<i>A. salina</i>	Webb, 2004
24,4		CL50 24H	<i>S. proboscideus</i>	Webb, 2004
125,5		CE50 24H	<i>D. magna</i>	Webb, 2004
3045		CL50 24H	<i>B. calyciflorus</i>	Webb, 2004
Monensine	9 16,6	CL50 96H CL50 96H	<i>O. mykiss</i> <i>L. macrochirus</i>	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	Salinomycine	27,5 32,2	CL50 48H CL50 96 H	<i>L. idus</i>
Tiamuline	5,2	CL50 96H	Poissons (non précisés)	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	0,003	CE50 7j	<i>M. aeruginosa</i>	Halling-Sorenson, 2000
	0,165	CE50 3j	<i>S. capricornutum</i>	Halling-Sorenson, 2000
	4,2 (3,9-4,6)	CE10 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	5,4 (4,9-6,0)	CE50 21 j	<i>D. magna</i>	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000

Bactéries :

V. fischeri = *Vibrio fischeri*

Cyanobactéries :

M. aeruginosa = *Microcystis aeruginosa*

S. leopolensis = *Synechococcus leopolensis*

Invertébrés :

A. salina = *Artemia salina*

A. tonsa = *Acartia tonsa*

B. calcyflorus = *Brachionus calcyflorus*

C. dubia = *Cerodaphnia dubia*

D. magna = *Daphnia magna*

Daphnia spp.

D. rerio = *Dano rerio*

P. setiferus = *Penaeus setiferus*

R. salina = *Rhodomonas salina*

S. proboscideus = *Streptocephalus proboscideus*

Poissons :

I. punctatus = *Ictalurus punctatus*

L. macrochirus = *Lepomis macrochirus*

M. saxatilis = *Morone saxatilis*

O. mykiss = *Oncorhynchus mykiss*

S. fontinalis = *Salvelinus fontinalis*

S. namaycush = *Salvelinus namaycush*

S. trutta = *Salmo trutta*

Algues :

C. meneghiniana = *Cyclotella meneghiniana*

Chorella spp.

L. gibba = *Lemna gibba*

S. capricornutum = *Selenastrum capricornutum*

S. vacuolatus = *Scenedesmus vacuolatus*

DEMANDE D'IMPRIMATUR



**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

Présenté par **Emilie ALGROS**

Sujet :

Antibiotiques dans l'environnement : sources, concentrations, persistance, effets et risques potentiels

Jury :

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : M. Jean-Claude BLOCK, Professeur
Mme Marie-José JOURDAIN, Docteur en écologie
Mme Anne BRACHET, Pharmacien hospitalier

Vu

Nancy, le *31 janvier 2005*

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

Mme C. FINANCE,
Professeur

M. JC. BLOCK,
Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le *31 janvier 2005*

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré-Nancy 1

Mme Chantal FINANCE



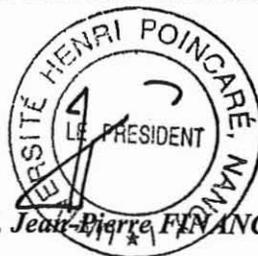
N° 2120

Vu

Nancy, le *7 février 2005*

Le Président de l'Université Henri Poincaré -Nancy 1,

M. Jean-Pierre FINANCE



N° d'identification : PH Nanuy 05 n° 12

TITRE :

ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT : SOURCES, CONCENTRATIONS, PERSISTANCE, EFFETS ET RISQUES POTENTIELS

RESUME :

En France, plus de 2000 tonnes de matières actives antibiotiques seraient utilisées par an en médecine humaine et vétérinaire. Ces antibiotiques après administration sont excrétés principalement dans les urines et les fèces et entrent dans l'environnement *via* diverses voies de transfert. En admettant de façon maximaliste que les antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement, plus de 1600 tonnes seraient potentiellement rejetées dans cet environnement.

Cette revue bibliographique montre que certaines molécules antibiotiques sont effectivement quantifiées dans les différentes matrices environnementales tandis que d'autres ne le sont pas. Dans les eaux usées urbaines (avant et après traitement épuratoire) et dans les eaux de surface, les molécules les plus fréquemment quantifiées sont principalement des macrolides, des sulfamides, la triméthoprime et des tétracyclines. Les concentrations relevées sont en général inférieures au $\mu\text{g/L}$. En revanche, les beta-lactames facilement hydrolysés sont peu fréquemment quantifiés. Les concentrations dans les eaux usées hospitalières sont plus élevées et peuvent atteindre plusieurs dizaines de $\mu\text{g/L}$. Dans les eaux souterraines, seules quelques molécules ont été quantifiées (le sulfaméthoxazole, la sulfaméthazine, le dérivé déhydro de l'érythromycine, la tylosine, la chlortétracycline, l'oxytétracycline et la tétracycline), la concentration maximale s'élevant à $0,5 \mu\text{g/L}$ et correspondant au sulfaméthoxazole. Dans les eaux potables, seule la tylosine (macrolide vétérinaire) a jusqu'à présent été quantifiée à des concentrations de $0,6$ et $1,7 \text{ ng/L}$.

Dans les effluents d'élevage et les sols amendés par ceux-ci, ce sont principalement des tétracyclines et des sulfamides qui sont quantifiés à des concentrations respectives de l'ordre de plusieurs mg/kg et de plusieurs $\mu\text{g/kg}$ de matières sèches. Ce sont effectivement les molécules majoritairement employées en médecine vétérinaire. De plus les tétracyclines sont largement sorbées et peuvent persister plusieurs mois dans ces matrices. Dans les boues de stations d'épuration, seules des fluoroquinolones, fortement sorbées, ont été quantifiées à quelques mg/kg de matières sèches.

Une évaluation des risques a été effectuée pour le compartiment eau de surface. Des risques potentiels ont été identifiés au moyen du modèle PEC/PNEC (Predicted Environmental Concentration/Predicted No Effect Concentration) pour les eaux de surface en France. Néanmoins, la validité de ces résultats semble très limitée du fait d'un grand nombre d'incertitudes concernant les effets toxiques potentiels et les concentrations prédites estimées. De plus, il est aujourd'hui impossible de conclure quant à l'impact des rejets d'antibiotiques dans l'environnement sur le maintien et/ou le développement de résistances bactériennes.

MOTS-CLES : antibiotiques, environnement, consommation, concentrations, persistance, effets, risques, organismes aquatiques.

Directeur de Thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. le Professeur Jean-Claude BLOCK	Santé et environnement	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1-Sciences fondamentales	④ Hygiène/Environnement
2-Médicament	5-Alimentation-Nutrition
3-Biologie	6-Pratique professionnelle