

Contamination des eaux superficielles par les substances pharmaceutiques :

Diffusion d'antibiotiques par la médecine humaine et les activités d'élevage

Joëlle Eurin, Donatienne Ollivon, Karen Tiphagne et Marc Chevreuil

Laboratoire Hydrologie et Environnement EPHE/UMR Sisyphe 4, place Jussieu 75252 Paris cedex 5

Joelle.Eurin@ccr.jussieu.fr

Contamination des eaux superficielles par les substances pharmaceutiques :	1
Diffusion d'antibiotiques par la médecine humaine et les activités d'élevage	1
1. Introduction.....	1
2. Problématique : Etat actuel des connaissances sur la contamination des eaux superficielles par les substances pharmaceutiques.	2
2.1. Les programmes et les travaux en cours	2
2.2. Diffusion des substances pharmaceutiques en médecine humaine et vétérinaire	2
3. Résultats.....	3
3.1. Emploi des antibiotiques suivant les secteurs d'activité : médecine, élevage, aquaculture... ..	3
3.2. Choix de substances cibles.....	4
3.3. Résultat de l'enquête sur le site atelier de la Blaise	5
4. Perspectives	6
5. Bibliographie	6

1. Introduction

Des études récentes font état de la présence d'une grande variété de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les eaux usées des agglomérations (rejets domestiques et rejets hospitaliers) ainsi que les déchets provenant de l'agriculture et de l'aquaculture sont les principales sources de ces composés organiques. Parmi ces derniers, on peut mentionner les classes suivantes : antibiotiques, hypolipémiants, analgésiques, anti-inflammatoires, antidépresseurs, hormones naturelles et synthétiques... Certaines de ces molécules pourraient exercer des effets sur la santé d'espèces animales ou sur la santé humaine par une exposition prolongée à de faibles concentrations. Parmi les effets préoccupants, figurent les troubles au niveau du développement et de la reproduction ainsi que l'apparition de résistance bactérienne aux antibiotiques.

La première détection de médicaments dans les eaux superficielles date de 1976 où il avait été mesuré des concentrations de 1 et 2 µg/L d'acide clofibrique et d'acide salicylique dans un lac du Nevada. Ce constat fut ignoré jusqu'à ce qu'en 1992 des chercheurs allemands détectent dans les eaux potables à Berlin de l'acide clofibrique, médicament utilisé contre le cholestérol. Depuis, presque toutes les différentes catégories de substances pharmaceutiques ont été retrouvées dans les eaux superficielles (Halling-Sorensen *et al.*, 1998, Kümmerer, 2003). Il est donc important de déterminer les voies de contamination du milieu naturel ainsi que le comportement environnemental des substances et le risque potentiel pour les écosystèmes. Ce contexte a conduit au développement de cette problématique dans le cadre du programme *PIREN Seine*.

2. Problématique : Etat actuel des connaissances sur la contamination des eaux superficielles par les substances pharmaceutiques.

2.1. Les programmes et les travaux en cours

Trois programmes de recherche de l'Union Européenne étudient le comportement et l'effet des substances pharmaceutiques dans l'environnement. Le programme *REMPHARMAWATER* s'intéresse à l'évaluation écotoxicologique et les techniques d'élimination des produits pharmaceutiques dans les eaux usées. Le Cemagref de Lyon (Jeanne Garric) participe à ce programme. Le programme *POSEIDON* évalue également les techniques d'élimination des produits pharmaceutiques au cours de l'épuration des eaux usées et les installations de potabilisation. Le Cirsee-ONDEO (Marie-Laure Janex) est fortement impliqué dans ce projet. Le programme *ERAVMIS* évalue les risques environnementaux liés à la présence de médicaments vétérinaires dans les eaux usées. Les premières données obtenues dans le cadre de ces trois programmes ont confirmé la présence des substances pharmaceutiques dans le milieu aquatique et dans les sols, ainsi que l'urgence de mieux connaître les risques liés à cette contamination pour l'environnement. Un premier résultat fait apparaître que l'élimination des antibiotiques des eaux usées est plus efficace après un traitement par ozonation ou irradiation solaire (Ternes *et al.*, 2002).

En France, plusieurs équipes travaillent actuellement sur les risques environnementaux dus à la présence des substances médicamenteuses dans les eaux superficielles. Une des premières publications françaises a été celle de Françoise Elbaz-Poulichet (2002) faisant état d'une contamination dans l'étang de Thau, par un produit pharmaceutique, le Gadolinium (agent de contraste utilisé en médecine pour les examens en imagerie par résonance magnétique) ; le Gadolinium ayant été retrouvé dans la petite rivière Vene, en aval de la station d'épuration (STEP), cela constitue un indice de son origine anthropique. Le programme français *ENIMED* (effet non intentionnel des médicaments) a pour objectifs (i) d'identifier et quantifier des substances représentatives de certaines classes pharmaceutiques dans les stations d'épuration (ii) d'évaluer les effets potentiels de ces substances sur des organismes aquatiques non cibles. Dans le secteur estuarien de la Seine, les apports de médicaments (aspirine, anti-inflammatoires, antidépresseur et hypolipidémiant) par les effluents de STEP sont étudiés par le laboratoire de Physico et Toxicochimie des systèmes naturels, Bordeaux 1 (Hélène Budzinski) dans le cadre du programme *Seine-Aval*. Le laboratoire de Santé Publique-Environnement de Chatenay Malabry (Yves Levi) a étudié le comportement de trois oestrogènes naturels et un oestrogène synthétique au niveau des stations d'épuration d'Evry, Valenton, Colombes et Achères. Ils ont montré que ces différentes substances n'étaient pas complètement éliminées (40 à 60%) lors des procédés de traitement et conservaient une activité oestrogénique.

2.2. Diffusion des substances pharmaceutiques en médecine humaine et vétérinaire

En milieu urbain, les sources des substances pharmaceutiques sont constituées par les rejets hospitaliers et les rejets domestiques qui aboutissent dans les stations d'épuration où ils ne sont pas complètement dégradés et par conséquent rejetés dans les eaux de surface (Kümmerer, 2001). Ils peuvent aussi atteindre directement les eaux de surface en cas de surverse d'orage. Certaines de ces substances peuvent être adsorbées dans les boues de STEP (Golet *et al.*, 2002). Si ces boues sont épandues sur des sols agricoles, ces substances peuvent également être entraînées par ruissellement vers les eaux de surface. En ce qui concerne les produits vétérinaires administrés à l'animal, ils sont rejetés dans l'environnement directement par les excréments des animaux ou indirectement par les effluents d'élevage (Boxall *et al.*, 2003) (Figure 1).

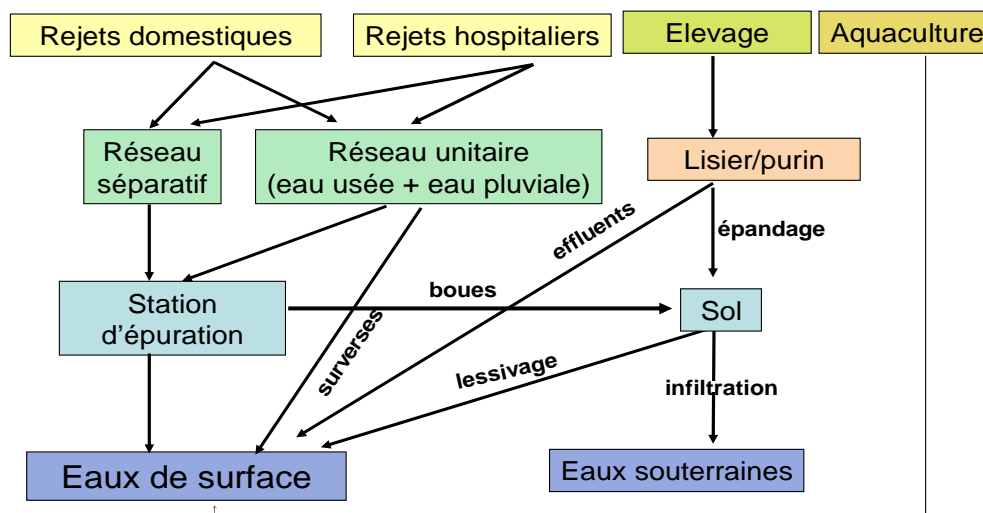


Figure 1: Sources et voies d'accès des médicaments dans l'environnement

3. Résultats

3.1. Emploi des antibiotiques suivant les secteurs d'activité : médecine, élevage, aquaculture

Les antibiotiques sont des éléments essentiels de la médecine humaine et vétérinaire moderne qui contribuent sensiblement à améliorer notre qualité de vie. Cependant, leur devenir dans l'environnement reste méconnu. Des études ont montré qu'ils n'étaient pas complètement éliminés au niveau des stations d'épuration et que l'on pouvait les retrouver dans les effluents et les boues de STEP (Tableau 1).

Tableau 1 : Concentrations d'antibiotiques dans les eaux usées, les effluents et les boues de STEP

Antibiotiques	Effluents Hôpitaux	Rejets domestiques	Effluents STEP	Boues STEP
Ciprofloxacine	2 - 84 $\mu\text{g L}^{-1}$ <i>Kümmerer (2003)</i>	0,020 $\mu\text{g L}^{-1}$ <i>Kolpin (2002)</i>	0,05 - 0,4 $\mu\text{g L}^{-1}$ <i>Golet (2001)</i>	3 mg Kg^{-1} poids sec <i>Lindberg (2003)</i>
Sulfaméthoxazole		0,05 $\mu\text{g L}^{-1}$ <i>Kolpin (2002)</i>	2 $\mu\text{g L}^{-1}$ <i>Garric (2003)</i>	
Oxytétracycline			0,07 - 1,34 $\mu\text{g L}^{-1}$ <i>Lindsey (2001)</i>	

L'aquaculture utilise également de fortes doses d'antibiotiques essentiellement des quinolones (l'acide oxolinique, la fluméquine), une tétracycline (l'oxytétracycline), l'association triméthoprime-sulfadiazine et plus récemment le florfenicol. Par exemple, pour l'acide oxolinique, bien que la posologie ne soit que de 12 mg/kg pendant 6 jours, ce qui est une dose peu toxique comparée à la dose létale de 4000 mg/kg pour la carpe, il ne faut pas négliger le risque environnemental lié au rejet d'une fraction d'aliments non ingérés ou non métabolisés. En effet, ces antibiotiques persistent longtemps dans l'eau, peuvent s'adsorber dans les sédiments ou être bioaccumulés par la faune en aval des

installations aquacoles (poissons, mollusques et crustacés). L'équipe de l'UMR 1035 Chimiothérapie Aquacole et Environnement de Nantes développe des travaux visant à mieux caractériser les flux, le devenir et les effets sur l'environnement des antibiotiques utilisés en pisciculture (Blanc *et al.*, 1997).

3.2. Choix de substances cibles

Les critères pour le choix des antibiotiques ont été :

- La forte consommation d'antibiotiques que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire. La Figure 2 représente les différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine humaine et vétérinaire. En France, en 2001, 2500 tonnes d'antibiotiques ont été consommées en médecine humaine et 1364 tonnes en médecine vétérinaire.

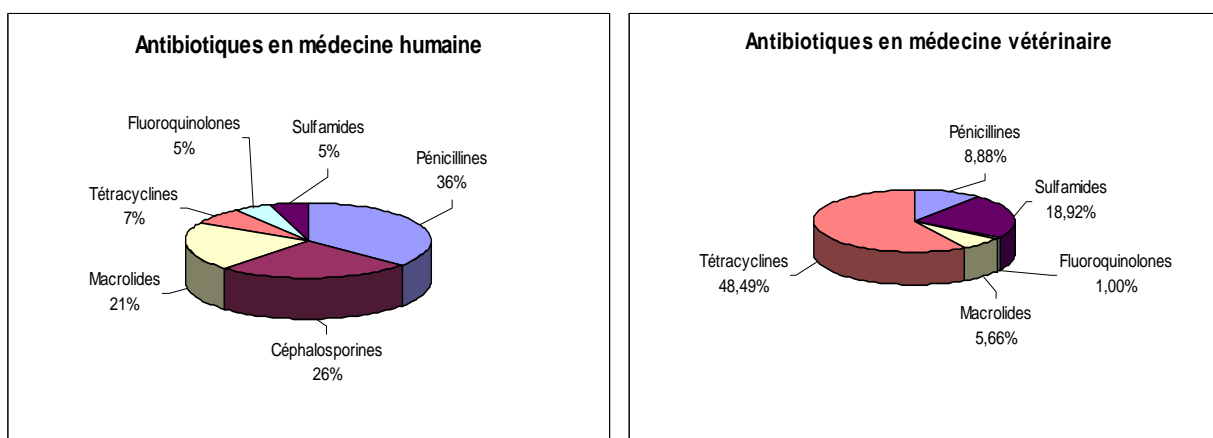
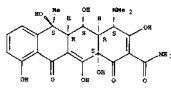
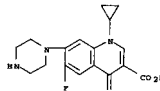
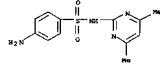


Figure 2 : Estimation des pourcentages des différentes familles d'antibiotiques prescrites en France selon l'enquête décennale sur la santé et les soins médicaux (EDSSM) 1991-1992.

- Leurs propriétés physico-chimiques qui en font des molécules persistantes dans l'environnement, se diffusant rapidement dans les eaux de surface ou pouvant s'adsorber dans les boues de STEP et dans les sols (Tolls, 2001) (Tableau 2).

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques de trois familles d'antibiotiques

Familles	Tétracyclines	Fluoroquinolones	Sulfamides
Molécule	Oxytétracycline	Ciprofloxacine	Sulfaméthazine
Formule			
PM	460,44	333,35	278,32
Solubilité	1 g L ⁻¹	30 g L ⁻¹	1,9 g L ⁻¹
Log Kow	- 1,19	0,4	0,89
Koc (L kg ⁻¹)	42506	61000	60
Dégradation	Faible	Faible	Faible

- L'utilisation croissante des antibiotiques tant en médecine humaine que vétérinaire a conduit à la sélection de souches de bactéries résistantes aux antibiotiques de plus en plus nombreuses (Schwarz et Chaslus-Dancla, 2001). Les eaux superficielles seraient un milieu favorisant la diffusion des bactéries et l'échange de leurs gènes de résistance aux antibiotiques entre espèces différentes (homme, animal). Des germes multirésistants aux antibiotiques ont également été isolés dans les eaux de l'estuaire de Seine et dans les effluents traités des stations d'épuration (Berthe, 2003).

Nous avons, sur ces critères, retenu trois familles d'antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones et sulfamides). Nous avons sélectionné pour une première approche quatre molécules parmi ces familles qui pourront être utilisées comme traceurs généraux de pollution par les activités anthropiques : l'oxytétracycline (famille des tétracyclines), la ciprofloxacine (familles des fluoroquinolones), le sulfaméthoxazole et le sulfaméthazine (sulfamides utilisés en médecine humaine et vétérinaire respectivement).

3.3. Résultat de l'enquête sur le site atelier de la Blaise

Le site atelier du bassin de la Blaise a été retenu car il est un bon exemple de bassin à forte pratique d'élevage et qu'il a déjà été choisi dans le cadre du PIREN Seine pour étudier les apports diffus liés aux effluents d'élevage (Férent, 2003). La Blaise (affluent de la Marne) traverse les régions du Barrois, Der et Perthois. La superficie de ce bassin versant est de 607 km² et l'habitat est groupé en petits villages.

L'élevage y est constitué d'un cheptel de 16625 bovins et 1632 porcins, et de 24110 volailles (données RGA 2000). Une première enquête réalisée auprès des vétérinaires de la région a donné les résultats suivants : les principaux antibiotiques utilisés pour l'élevage sont les pénicillines (120 g/100 têtes/an), les tétracyclines (50 g/100 têtes/an) et les fluoroquinolones (1 g/100 têtes/an) (Tableau 3).

Tableau 3 : Evaluation de la consommation d'antibiotiques pour l'élevage bovin

Antibiotiques	Quantité prescrite chez les bovins
Pénicillines	120 g/100 têtes/an
Tétracyclines	50 g/100 têtes/an
Fluoroquinolones	1 g/100 têtes/an
Sulfamides	De moins en moins utilisés

Pour l'ensemble de l'élevage (bovins, porcins et volailles) du bassin de la Blaise, nous avons pu calculer d'après les données de Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire (SIMV) une quantité annuelle d'antibiotiques prescrite d'environ 68 kg (Tableau 4).

Tableau 4 : Evaluation de la consommation d'antibiotiques pour l'élevage sur le bassin de la Blaise

Antibiotiques	Bovins (16625 têtes)	Porcins (1632 têtes)	Volailles (24110 têtes)	Total
Toutes classes	42 kg/an	19 kg/an	7 kg/an	68 kg/an

Les apports (hospitaliers et domestiques) ont été calculés d'après les données de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, 2003) : en 2001, 166 millions de boîtes d'antibiotiques ont été vendues en officines, ce qui équivaut à environ 1328 tonnes si l'on compte 8g de matière active par boîte. Cela représente une consommation d'antibiotiques de 240 kg par 10000 habitants. En milieu hospitalier, 21 millions de boîtes d'antibiotiques ont été utilisées, ce qui représente 168 tonnes soit une consommation de 640 g / lit équivalent / an. Si l'on compte sur le bassin de la Blaise une population de 17000 habitants et 4,6 lits équivalents /1000 habitants, cela serait équivalent à une consommation de 458 kg pour la médecine humaine. Le nombre d'habitants raccordés sur le bassin de la Blaise et le nombre de lits d'hôpital sont à recenser précisément. La

consommation d'antibiotiques sur le bassin de la Blaise serait donc répartie pour 87% pour les usages humains et 13% pour les usages vétérinaires alors qu'il semble que cette répartition au niveau national est proche de 50%-50% et au niveau européen de 65%-35%.

Notre étude portera donc sur les rejets urbains de la station d'épuration de Wassy (3700 habitants) située sur la Blaise et suivant les résultats sera étendue aux stations assez proches des villes de Saint Dizier (18000 habitants) et de Montier en Der (6300 habitants). Par ailleurs, les boues de ces stations d'épuration étant valorisées localement par épandage agricole : 80 tonnes de matière sèche produite par la station d'épuration de Wassy, 1109 tonnes par celle de Saint Dizier et 124 tonnes par celle de Montier en Der (Roy de Lachaise, 2004), il serait intéressant de quantifier les teneurs en antibiotiques dans ces boues. Il faudra compléter l'enquête déjà effectuée pour préciser les différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine humaine et vétérinaire et les quantifier. Les premières campagnes de terrain permettront de mettre au point les protocoles analytiques adaptés aux molécules cibles.

Les prélèvements seront donc faits dans un premier temps au niveau des effluents et des eaux de surface et dans les boues de stations d'épuration. L'objectif est de quantifier l'apport des antibiotiques sur le bassin de la Blaise et leur transfert vers le réseau hydrographique.

4. Perspectives

Ce travail constitue une première étape dans le bilan de la contamination des eaux superficielles par des substances pharmaceutiques. Il devrait contribuer à l'établissement d'un état des lieux concernant les rejets et le devenir des médicaments dans les écosystèmes aquatiques. En élargissant l'étude proposée sur la Blaise, on pourrait à terme estimer les apports en antibiotiques dans le bassin versant de la Marne, puis dans celui de la Seine. Il serait intéressant de répertorier les consommations d'antibiotiques, et la connaissance d'une éventuelle contamination permettrait d'instaurer une stratégie pour prévenir ou limiter ces rejets dans l'environnement et ainsi garantir le bon état écologique de toutes les eaux.

5. Bibliographie

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).2001. Rapport intermédiaire : Utilisation des antibiotiques et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS). (2003). Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France pour l'année 2001.
- Berthe T, Touron A, Renaud N, Petit F. (2003). Résistance aux antibiotiques de souches d'*E.coli* isolées de Seine. Séminaire de travail Seine-Aval, 29 septembre-1^{er} octobre , Rouen.
- Blanc G., Raymond J.C. et Le Bris H. (1997). Impact environnemental des médicaments vétérinaires : bases scientifiques de la législation communautaire. Aquaculture et environnement : poissons marins. Ed.Minier M.C. et Kempf M. Actes de colloques 23 IFREMER, 116-122.
- Boxall A., Kolpin D. et Tolls J. (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks ? *Environmental Science and Technology*, **37**(15):286A-294A.
- Elbaz-Poulichet F., Seidel J.L., Othoniel C. (2002). Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of Southern France. *Water Research*, **36**: 1102-1105.
- Férant F. (2003). Relation entre les pratiques d'élevage et la qualité de l'eau. Etude pilote sur le bassin de la Blaise. Mémoire de stage de diplôme d'études approfondies de Science et techniques de l'Environnement, Maître de stage : Josette Garnier.
- Ferrari B., Paxeus N., Lo Giudice R., Pollio A., Garric J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters :study of carbamazepine, clofibrac acid and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **55**(3):281-292.
- Golet E., Strehler A., Alder A., Giger W. (2002). Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction. *Analytical Chemistry*, **74**(21):5455-5462.

- Halling-Sorensen B., Nielsen S.N., Lanzky P.F., Ingerslev F., Luthoft H.C., Jorgensen S.E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. *Chemosphere*, **36**:357-393.
- Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.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*, **36**(6):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*, **45**:957-969.
- Kümmerer K. (2003). Significance of antibiotics in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **52**:5-7.
- Lindberg R., Wennberg P., Johansson M., Tysklind M. (2003). Screening of antibiotics substances in sewage water and sludge in Sweden. ENVIRPHARMA European Conference, Lyon- France, 14-16 avril.
- Lindsey M.E., Meyer T.M., Thurman E.M. (2001). Analysis of trace levels of sulfamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, **73**(19):101-107.
- Roy de Lachaise A. (2004) Rapport d'activité 2003. Programme Scientifique *PIREN Seine*.
- Schwarz S, Chaslus-Dancla E. (2001). Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Research*, **32**:201-205.
- Ternes T., Meisenheimer M., MCDowel D., Sacher F., Brauch HJ., Haist-Gulde B., Preuss G., Wilme U., Zulei-Seibert N. (2002). Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environmental Science and Technology*, **36**:3855-3863.
- Tolls J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils : A review. *Environmental Science and Technology*, **35**(17):3397-3406.