

Université Libre de Bruxelles
Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du
Territoire - Faculté des Sciences
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement

Pollution des milieux aquatiques européens par les antibiotiques : sources, impacts et moyens de gestion

Mémoire de Fin d'Etudes présenté par
STOCQ, Sophie
en vue de l'obtention du grade académique de
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement
Finalité Gestion de l'Environnement
MA120ECTS M-ENVIG

Année Académique : 2018-2019

Directeur : Prof. Pierre Servais

RESUME

Depuis la deuxième guerre mondiale, les antibiotiques sont largement utilisés pour traiter des infections bactériennes diverses. Cependant, leur introduction dans les milieux aquatiques naturels devient de plus en plus alarmante. Leurs concentrations dans l'environnement dépend notamment des propriétés intrinsèques des différentes familles d'antibiotiques, de leur taux de consommation, de leurs comportements dans le milieu naturel et de l'efficacité des traitements en STEP. Les antibiotiques sont davantage consommés dans le domaine de l'élevage, comparativement aux domaines de la médecine humaine, vétérinaire et de l'aquaculture.

Les effluents de STEP représentent la principale voie de dispersion des antibiotiques. L'élevage et l'aquaculture participent également à cette pollution. Des molécules résiduelles se retrouvent dans les effluents de STEP et donc dans les milieux aquatiques, mais également dans le lisier. Celui-ci peut par la suite être utilisé comme amendement de terres agricoles, ce qui peut conduire à une contamination des sols et des eaux souterraines par les antibiotiques.

La concentration maximale d'antibiotiques retrouvés dans les effluents bruts de STEP d'Europe est d'environ 5 000 ng/L. Dans les rivières d'Europe, la concentration maximale atteint 300 ng/L, et jusqu'à 20 ng/L dans les zones marines européennes.

Des impacts ont été mis en avant par certains scientifiques, notamment sur les organismes photosynthétiques (cyanobactéries et microalgues). Cela peut engendrer des conséquences sur tous les niveaux trophiques supérieurs. Mais les concentrations auxquelles des impacts significatifs ont été détectés sont généralement supérieures aux concentrations réellement retrouvées en Europe. Cependant, les effets synergiques dû au mélange d'antibiotiques avec d'autres composés pharmaceutiques et une exposition chronique peuvent provoquer des impacts considérables.

Les humains peuvent entrer en contact avec des résidus d'antibiotiques par l'eau potable ou par l'ingestion des poissons contaminés, mais les risques restent minimes. Le principal danger de la présence d'antibiotiques réside dans le développement de l'antibiorésistance, l'un des problèmes de santé publique les plus préoccupants du 21^{ème} siècle. Des bactéries et des gènes de résistance peuvent se propager et contaminer les organismes aquatiques ou les humains. L'antibiorésistance est une problématique bien connue et de nombreux règlements existent afin d'y lutter.

Plusieurs mesures de gestion sont possibles au niveau de la législation, de l'information, de la sensibilisation et de la consommation des antibiotiques dans la médecine humaine et vétérinaire. L'utilisation des antibiotiques est primordiale mais une surutilisation ou une mauvaise gestion peuvent conduire à des impacts négatifs importants.

REMERCIEMENTS

À l'issue de ce mémoire de fin d'études, j'adresse mes remerciements à ceux qui m'ont soutenue dans l'élaboration de ce travail.

Tout d'abord, je voudrais remercier mon promoteur de mémoire, le professeur encadrant Monsieur Pierre Servais pour sa disponibilité, ses nombreuses corrections, ses conseils et ses remarques très utiles et pertinentes.

Un tout grand merci également à Claude et Loïc Portzenheim pour leurs relectures et leurs encouragements constants.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES.....	10
INTRODUCTION.....	11
MÉTHODOLOGIE ET STRUCTURE DU DOCUMENT.....	13
CHAPITRE 1 : DÉFINITIONS.....	15
1.1. Qu'est-ce qu'un antibiotique ?.....	15
1.2. Modes d'action des antibiotiques.....	15
1.2.1. Rappel : une bactérie.....	15
1.2.2. Modes d'action par familles d'antibiotiques.....	17
1.2.2.1. Sulfamides.....	17
1.2.2.2. Quinolones/Fluoroquinolones.....	18
1.2.2.3. Cyclines/Tétracyclines.....	18
1.2.2.4. Bêta-lactamines.....	18
1.2.2.5. Macrolides.....	18
1.3. Caractéristiques générales.....	18
CHAPITRE 2 : USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET CONSOMMATION.....	21
2.1. Usage des antibiotiques par famille.....	21
2.2. Médecine humaine.....	22
2.2.1. Utilité des antibiotiques.....	22
2.2.2. Consommation.....	23
2.2.3. Evolution temporelle.....	25
2.3. Médecine vétérinaire et élevage.....	26
2.3.1. Utilité des antibiotiques.....	26
2.3.1.1. Facteur de croissance.....	26
2.3.1.2. Prophylaxie.....	26
2.3.2. Consommation et évolution temporelle.....	26
2.3.2.1. Consommation européenne.....	26
2.3.2.2. Types d'antibiotiques.....	29
2.3.2.3. Concentrations d'antibiotiques.....	29
2.3.2.4. Evolution temporelle.....	29
2.4. Aquaculture.....	30
2.4.1. Ratio pêche libre / aquaculture.....	31
2.4.2. Production.....	32
2.4.2.1. Mondiale.....	32
2.4.2.2. Union Européenne.....	32
2.4.3. Utilité des antibiotiques et mode d'introduction.....	33
2.4.4. Consommation.....	33

CHAPITRE 3 : SOURCES DE POLLUTION DES MILIEUX AQUATIQUES NATURELS PAR LES ANTIBIOTIQUES.....	35
3.1. Eaux usées et traitement en station d'épuration	35
3.1.1. Les types d'effluents	36
3.1.1.1. Eaux usées domestiques	36
3.1.1.2. Effluents hospitaliers	36
3.1.1.3. Eaux usées industrielles.....	37
3.1.2. Traitements typiques d'une station d'épuration	37
3.1.3. Présence d'antibiotiques dans les stations d'épuration	38
3.1.3.1. Tableau de comparaison des concentrations et des taux d'abattement dans plusieurs stations d'épuration européennes.....	39
3.1.3.2. Variation des concentrations	43
3.1.3.3. Variation du taux d'abattement	43
3.1.3.4. Concentration d'antibiotiques dans les boues d'épuration	45
3.2. Élevage	45
3.3. Aquaculture.....	46
CHAPITRE 4 : PRÉSENCE D'ANTIBIOTIQUES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES NATURELS.....	49
4.1. Facteurs qui influencent la présence et la persistance d'antibiotiques	49
4.1.1. Bioaccumulation	49
4.1.2. Sorption	50
4.1.3. Dégradation	50
4.1.4. Temps de demi-vie.....	51
4.1.5. Hydrosolubilité/liposolubilité	51
4.2. Concentration dans les différents milieux aquatiques	51
4.2.1. Contribution des stations d'épuration à la contamination des milieux aquatiques naturels par les antibiotiques.....	51
4.2.2. Rivières	52
4.2.2.1. Tableau de résultats	53
4.2.2.2. Limites du tableau	56
4.2.2.3. Analyse des résultats.....	56
4.2.3. Zones marines.....	56
4.2.3.1. Tableau de résultats	57
4.2.3.2. Limites du tableau	59
4.2.3.3. Analyse des résultats.....	59
4.2.4. Eaux souterraines et eau potable	59
4.3. Variation saisonnière.....	60
4.4. Impacts des caractéristiques des antibiotiques sur leur présence et leur devenir dans les milieux aquatiques naturels	62
CHAPITRE 5 : IMPACTS DE LA PRÉSENCE D'ANTIBIOTIQUES DANS LE MILIEU NATUREL	65
5.1. Évaluation des impacts	65
5.1.1. Critère d'évaluation des impacts	65
5.1.2. Facteurs de toxicité.....	66
5.1.2.1. Temps d'exposition	66

5.1.2.2. Effets conjugués	66
5.1.2.3. Concentration efficace médiane	66
5.1.2.4. Toxicité en fonction du mode d'action de l'antibiotique	67
5.2. Impacts sur le traitement en station d'épuration	67
5.3. Impacts environnementaux – Pour la faune et la flore aquatique	67
5.3.1. Sur le microbiote ou les bactéries	67
5.3.1.1. Microcosme aquatique.....	67
5.3.1.2. Bactéries.....	68
5.3.2. Sur les microorganismes photosynthétiques.....	68
5.3.2.1. Concentration médiane efficace	68
5.3.2.2. Cyanobactéries (algues bleues)	69
5.3.2.3. Microalgues (algues vertes).....	69
5.3.3. Zooplancton et organismes aquatiques consommateurs.....	71
5.4. Impacts sur l'être humain.....	73
5.5. L'antibiorésistance	74
5.5.1. Qu'est-ce que c'est ?	74
5.5.2. Voies d'émission des gènes et des bactéries de résistance aux antibiotiques.....	76
5.5.3. Impacts sanitaires et de santé publique	78
5.6. Conclusion.....	78
CHAPITRE 6 : COMMENT RÉDUIRE LES CONCENTRATIONS EN ANTIBIOTIQUES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES NATURELS ?	81
6.1. En médecine humaine	81
6.1.2. Réglementations.....	81
6.1.1. Information et prévention	81
Europe	82
Belgique.....	82
6.2. En médecine vétérinaire.....	83
6.1.2. Réglementations.....	83
6.1.1. Moyens de gestion.....	84
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	87
BIBLIOGRAPHIE.....	89
ANNEXE 1 : DONNÉES BRUTES DES CONCENTRATIONS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES EFFLUENTS HOSPITALIERS.....	98
ANNEXE 2 : CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES ÉTUDES ANALYSÉES POUR LE TABLEAU DE COMPARAISON DES CONCENTRATIONS ET DES TAUX D'ABATTEMENT DANS PLUSIEURS STEP EUROPÉENNES (CHAPITRE 3).....	100
ANNEXE 3 : DONNÉES BRUTES DU TABLEAU DE RÉSULTAT POUR LES STEP (CHAPITRE 3).....	106

ANNEXE 4 : CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES ÉTUDES ANALYSÉES POUR LE TABLEAU DES CONCENTRATIONS DANS LES RIVIÈRES D'EUROPE	116
ANNEXE 5 : DONNÉES BRUTES POUR LE TABLEAU DE RÉSULTATS DES RIVIÈRES D'EUROPE (CHAPITRE 4)	120
ANNEXE 6 : CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES ÉTUDES ANALYSÉES POUR LE TABLEAU DES CONCENTRATIONS DANS LES ZONES MARINES D'EUROPE (CHAPITRE 4)	133
ANNEXE 7 : DONNÉES BRUTES POUR LE TABLEAU DE RÉSULTATS DES ZONES MARINES (CHAPITRE 4)	134

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : SCHÉMA REPRÉSENTANT LES DIFFÉRENCES ENTRE LES PAROIS DES BACTÉRIES GRAM + ET GRAM -. SOURCE : PERRY ET AL., 2002.....	16
FIGURE 2 : FIGURE DES DIFFÉRENTS MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES. SOURCE : GRENNI, ET AL., 2018.	17
FIGURE 3 : SCHÉMA REPRÉSENTANT LE % DES MOTIFS DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES POUR LES HUMAINS EN MILIEU URBAIN EN FRANCE (2016). IST SIGNIFIE « INFECTION SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLE » ET ORL SIGNIFIE « OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ». SOURCE : AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ, 2017.	22
FIGURE 4 : CARTE REPRÉSENTANT LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DE L'UE DANS LE SECTEUR COMMUNAUTAIRE/AMBULATOIRE EN 2017 EXPRIMÉE EN DDJ/1000 HABITANTS PAR JOUR. SOURCE : ECDC, NOVEMBER 2018.....	24
FIGURE 5 : CARTE REPRÉSENTANT LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DE L'UE DANS LE SECTEUR HOSPITALIER EN 2017 EXPRIMÉE EN DDJ/1000 HABITANTS PAR JOUR. SOURCE : ECDC, NOVEMBER 2018.	25
FIGURE 6 : GRAPHIQUE DES VENTES D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉS POUR LA PRODUCTION DE BÉTAIL EN 2016 DANS 30 PAYS EUROPÉENS (MG/PCU). SOURCE : EMA, 2018.....	27
FIGURE 7 : CARTE REPRÉSENTANT LA DISTRIBUTION SPATIALE DES VENTES D'ANTIBIOTIQUES POUR L'ÉLEVAGE EN EUROPE EN 2016 (MG/PCU). SOURCE : EMA, 2018.....	28
FIGURE 8 : DIAGRAMME REPRÉSENTANT LES DIFFÉRENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES VENDUS POUR L'ÉLEVAGE DANS 30 PAYS EUROPÉENS EN 2016 (%). SOURCE : EMA, 2018.	29
FIGURE 9 : GRAPHIQUE DE LA PRODUCTION HALIEUTIQUE ET AQUACOLE MONDIALE DE 1950 À 2016. LA COURBE ORANGE REPRÉSENTE LA PÊCHE. LA COURBE BLEUE REPRÉSENTE L'AQUACULTURE (MILLIONS DE TONNES). SOURCE : FAO, 2018.....	31
FIGURE 10 : GRAPHIQUE DE LA CONTRIBUTION DE L'AQUACULTURE À LA PRODUCTION TOTALE DE POISSONS EN UE DE 1991 À 2016. SOURCE : FAO, 2018.....	32
FIGURE 11 : SCHÉMA REPRÉSENTANT LES DIFFÉRENTES VOIES D'ÉMISSION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES NATURELS. SOURCE : CARVALHO & SANTOS, 2016.	35
FIGURE 12 : SCHÉMA REPRÉSENTANT LES VOIES D'ENTRÉE DES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS DANS L'ÉLEVAGE DANS LE MILIEU NATUREL. SOURCE : ARCHUNDIA PERALTA, 2016.....	46
FIGURE 13 : FIGURE DES MÉTHODES D'ACQUISITION DE GÈNES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES. SOURCE : CHARDON & BRUGERE, 2014.....	75
FIGURE 14 : GRAPHIQUE DES MOYENS DE GESTION ENVISAGEABLES AFIN DE DIMINUER LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DANS LE BÉTAIL SOURCE : VAN BOECKEL, ET AL., 2017.....	85

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : TABLEAU DU POURCENTAGE D'ÉLIMINATION DE RÉSIDUS D'ANTIBIOTIQUES ENTRE LES EAUX BRUTES ET LES EAUX TRAITÉES DANS DIFFÉRENTES STEP	40
TABLEAU 2 : TABLEAU DES CONCENTRATIONS D'ANTIBIOTIQUES DANS DIFFÉRENTES RIVIÈRES D'EUROPE	54
TABLEAU 3 : TABLEAU DES CONCENTRATIONS D'ANTIBIOTIQUES DANS DIFFÉRENTES MERS D'EUROPE	58

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES

SULFAMIDES

SDZ : sulfadiazine
SMX : sulfaméthoxazole
TMP : triméthoprim

FLUOROQUINOLONES

CIP : ciprofloxacine
ENR : enrofloxacine
NOR : norfloxacine
OFL : ofloxacine

CYCLINES

CTC : chlortétracycline
OTC : oxytétracycline
TC : tétracycline

BETA-LACTAMINES

AMP : ampicilline
AMX : amoxicilline
PEN : pénicilline

MACROLIDES

AZY : azithromycine
CLA : clarithromycine
ERM/ERY : érythromycine
ROX : roxithromycine

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France)

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

EAAD : European Antibiotic Awareness Day

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

EMA : European Medicines Agency

ESVAC : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations

Hab : habitants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

STEP : station d'épuration

UE : Union Européenne

INTRODUCTION

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1928 et leur utilisation importante au cours de la seconde guerre mondiale, les antibiotiques sont aujourd'hui largement utilisés afin d'assurer la santé publique et une certaine qualité de vie. Ils représentent une des plus grandes avancées médicales du 20^{ème} siècle et sont aujourd'hui devenus fondamentaux dans la médecine humaine et vétérinaire, l'élevage et l'aquaculture. Leur découverte et leur application a permis de diminuer drastiquement le taux de mortalité dû aux maladies bactériennes. Outre leur utilisation thérapeutique, les antibiotiques s'utilisent dans des domaines non thérapeutiques (prophylaxie ou en tant que facteur de croissance).

Mais un antibiotique est un médicament utilisé pour un usage individuel qui engendre des conséquences sur toute une collectivité. En effet, leur utilisation massive depuis les années 50 a généré une libération importante de résidus d'antibiotiques dans l'environnement, et notamment dans l'environnement aquatique. Cela est dû à plusieurs causes : tout d'abord, les antibiotiques sont aujourd'hui utilisés de façon excessive dans de nombreux domaines. Ensuite, ils ne sont pas totalement assimilés par les organismes preneurs. Entre 30 et 90% du produit (ou ses métabolites) est excrété par les urines ou les fèces et rejoint souvent l'environnement aquatique, soit par les rejets directs d'eaux usées, soit par lessivage des sols, soit par le biais des stations d'épuration (STEP) qui ne permettent pas l'abattement complet des résidus d'antibiotiques (YAN, et al., 2013 ; TANG, et al., 2015).

Le rejet des eaux usées des STEP s'avère être la plus grande source de diffusion des antibiotiques dans le milieu naturel. Ils sont souvent retrouvés en concentration de l'ordre du ng/L ou du µg/L. Leur biodégradabilité et leur persistance dans le milieu varie en fonction de leurs structures chimiques propres.

L'avantage et le besoin en antibiotiques est incontestable. Mais leur présence dans l'environnement soulève de plus en plus d'inquiétude. D'autant que la sécurité de l'eau fait partie, à l'heure actuelle, d'une des plus grandes menaces environnementales. Quels impacts cela engendre-t-il pour les milieux aquatiques et les humains ?

Outre la pollution chimique causée par la présence même de l'antibiotique dans le milieu naturel, le problème réside dans la prolifération de bactéries résistantes aux antibiotiques et de gènes codant pour un mécanisme de résistance. Ces dernières décennies, de plus en plus de scientifiques appuient le fait que les antibiotiques entrent dans l'environnement par plusieurs biais. Ils engendrent des bactéries ou gènes de résistance qui peuvent se propager et provoquer des effets nocifs sur les

humains ou les animaux. En 2016, l'Assemblée Générale des Nations Unies a sonné l'alerte sur l'utilisation des antibiotiques et a reconnu que ceux-ci étaient, entre autres, la cause de l'augmentation de l'antibiorésistance (VAN BOECKEL, et al., 2017). Les antibiotiques sont des polluants émergents, cela signifie qu'ils ne sont pas ou peu réglementés (SHARMA, et al., 2016).

Ce travail s'intéresse à la présence des antibiotiques dans les milieux aquatiques européens. Le choix de limiter ce travail au continent européen s'explique par plusieurs raisons : tout d'abord, je suis une étudiante européenne et je me sens, de ce fait, plus concernée par la pollution présente sur mon propre territoire. Ensuite, le choix d'un seul continent a dû s'imposer afin de comparer plus aisément des données. En effet, les concentrations d'antibiotiques dans l'eau présentent de grandes différences entre les continents. Enfin, l'Union Européenne (UE) impose des règlements et des normes spécifiques et il est préférable de se focaliser sur un seul territoire qui présentent les mêmes normes et règlements.

Le but de ce travail est de répondre à la question de recherche suivante : « *Quels sont les impacts environnementaux et les mesures de gestion concernant la pollution des milieux aquatiques par les antibiotiques en Europe ?* ».

MÉTHODOLOGIE ET STRUCTURE DU DOCUMENT

Afin de mener ce travail à terme et de tenter de répondre aux questions qu'il soulève, la méthodologie suivie est basée sur la littérature scientifique. Il est question de collecter divers articles scientifiques, documents, sources et de les analyser afin d'en tirer des résultats et de proposer des conclusions.

La sélection des articles s'est tout d'abord faite par la date : aucune source datant d'avant 2000 n'a été sélectionnée. Ensuite, pour les chapitres qui concernent la présence d'antibiotiques dans l'environnement aquatique, seules de sources concernant l'Europe ont été choisies.

Enfin, pour qu'une source soit sélectionnée, elle doit étudier au moins un antibiotique dans les cinq familles étudiées dans ce travail (sulfamides, fluoroquinolones, bêta-lactamines, cyclines et macrolides) et visibles dans la liste des abréviations et des acronymes.

Le travail s'organise de la façon suivante :

La première partie décrit les différentes familles d'antibiotiques et leur mode d'action respectif.

Ensuite, un chapitre est dédié à l'usage des antibiotiques dans les divers domaines d'activité : médecine humaine, médecine vétérinaire, élevage et aquaculture. Pour chacun de ces domaines, l'intérêt de l'utilisation des antibiotiques ainsi qu'une estimation des consommations et de l'évolution temporelle sont présentés.

À la suite de l'analyse des familles d'antibiotiques et de leur usage dans les divers champs d'activité, leur introduction dans l'environnement est étudiée. Les sources de pollution des milieux aquatiques naturels par les antibiotiques sont introduites. Il s'agit essentiellement des STEP mais il y est également question de l'élevage et de l'aquaculture.

Un chapitre est ensuite consacré à la présence même d'antibiotiques dans divers milieux aquatiques : rivières, zones marines et eaux souterraines ou potables.

Pour illustrer la présence d'antibiotiques aussi bien dans les STEP que dans les rivières ou les zones marines, des tableaux sont présentés. Ces tableaux ont été réalisés sur base de diverses études scientifiques. Les chiffres présentés sont soit tirés directement de l'étude, soit calculés par le biais de médianes ou de moyennes. Les données brutes sont fournies en Annexe.

Plusieurs données provenant des études figurent sous la forme « ND » (not detected) ou « blq. ; MQL. » (below limit of quantification) ou « LOD » (below limit of detection). Lorsque c'est le cas, les auteurs fournissent bien souvent un tableau reprenant les limites de quantification (LOQ) et de

détection (LOD) pour chaque molécule. Dans les tableaux de résultat de ce travail, ces données sont présentées en LOD/2 ou LOQ/2.

Enfin, les impacts et risques que représentent les antibiotiques pour le milieu aquatique sur l'environnement et les humains sont traités.

Pour finir, le dernier chapitre est consacré aux mesures de gestion envisageables afin de diminuer les concentrations d'antibiotiques dans le milieu naturel aquatique européen.

À la fin de chaque chapitre (sauf le chapitre 1), un petit résumé est présenté dans un encadré.

CHAPITRE 1 : DÉFINITIONS

1.1. Qu'est-ce qu'un antibiotique ?

Les antibiotiques sont des « *substances, d'origine naturelles ou synthétiques, utilisées contre les infections causées par les bactéries* » (LAROUSSE MEDICAL, 2006).

Les antibiotiques permettent soit de détruire les bactéries (effet bactéricide), soit de stopper leur multiplication (effet bactériostatique). Ils permettent de lutter contre les bactéries pathogènes et sont donc primordiaux dans le domaine de la santé. Un antibiotique possède généralement un spectre précis qui correspond à certains types de bactéries, sauf pour les antibiotiques dits « à large spectre ».

Quand il est impossible de savoir directement de quelle bactérie est atteint le patient, des antibiotiques à large spectre sont prescrits. Pour prescrire un traitement plus précis, une culture bactérienne doit être effectuée afin d'isoler la bactérie pathogène responsable de la maladie bactérienne. Ensuite, un antibiogramme sert à déterminer à quel antibiotique la bactérie est sensible ou non.

L'antibiotique est administré par voie orale (comprimés, gélules, sirops), voie injectable ou voie locale (pommade).

1.2. Modes d'action des antibiotiques

1.2.1. Rappel : une bactérie

Une bactérie est un organisme procaryote¹ unicellulaire microscopique (taille de l'ordre du μm). Elle comprend une paroi rigide et une membrane cytoplasmique. Le cytoplasme contient, entre autres, des ribosomes nécessaires à la synthèse des protéines. L'ADN d'une bactérie se présente sous forme d'un filament d'ADN (cellule procaryote) et forme un chromosome unique (cellule haploïde).

La paroi des bactéries est faite de polymères : les peptidoglycanes. Elle permet de différencier des bactéries Gram positif (+) ou Gram négatif (-). Comme illustré à Figure 1, la différence se situe dans la composition de la paroi : les bactéries Gram + ont une paroi riche en acide teichoïque (absent chez les Gram -) et en acide diaminopimélique (moins abondant chez les Gram -). Ces derniers ont une paroi plus riche en lipides. Les antibiotiques peuvent s'attaquer à la paroi pour tuer des bactéries en inhibant la synthèse de celle-ci.

¹ **Procaryote** : organismes les plus simples qui se caractérisent par une absence de noyau et d'organites cellulaires liés aux membranes. S'oppose aux eucaryotes qui possèdent un vrai noyau entouré d'une enveloppe.

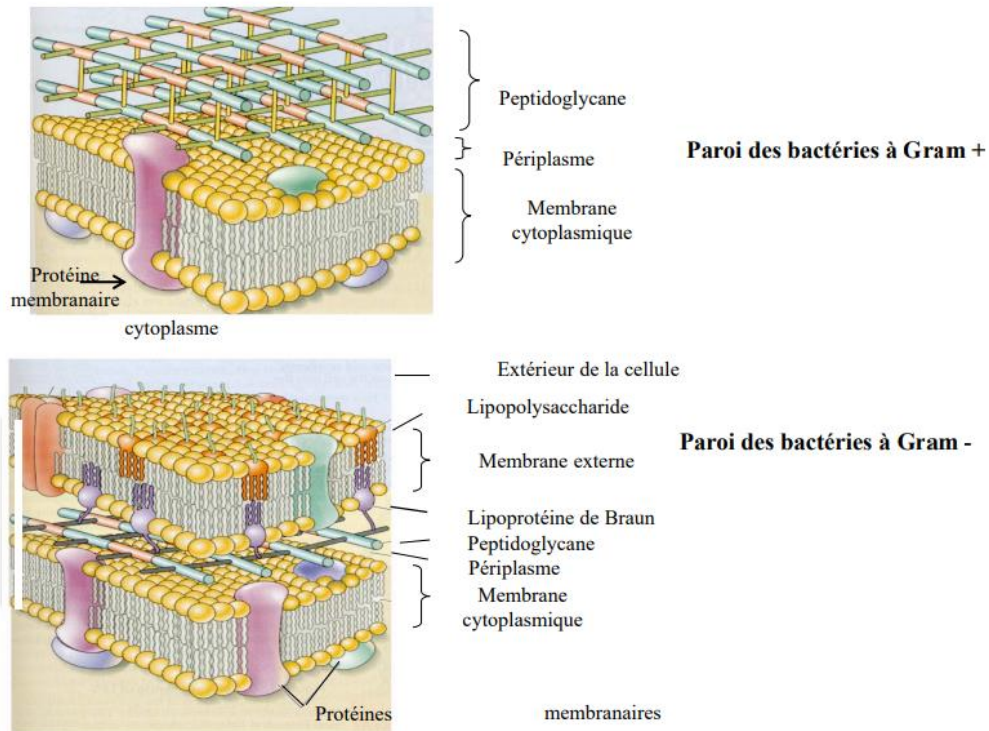


Figure 1 : Schéma représentant les différences entre les parois des bactéries Gram + et Gram -. Source : PERRY et al., 2002.

Les bactéries contiennent également des plasmides, des éléments génétiques extra chromosomiques. Ce sont des petits morceaux d'ADN capables de s'auto-répliquer. Certains gènes possèdent la capacité de coder pour un mécanisme de résistance aux antibiotiques. Ces gènes peuvent se placer sur le chromosome bactérien mais sont souvent situés sur des plasmides. Les transposons sont des plasmides capables de se transposer vers le chromosome bactérien, ainsi que d'une bactérie vers une autre et de transférer ainsi des propriétés d'antibiorésistance (LAROUSSE). Si le transfert d'un gène d'antibiorésistance se déroule vers une bactérie pathogène, celle-ci va devenir plus difficile à éliminer par certains antibiotiques (LOZNIEWSKI & RABAU, 2010).

1.2.2. Modes d'action par familles d'antibiotiques

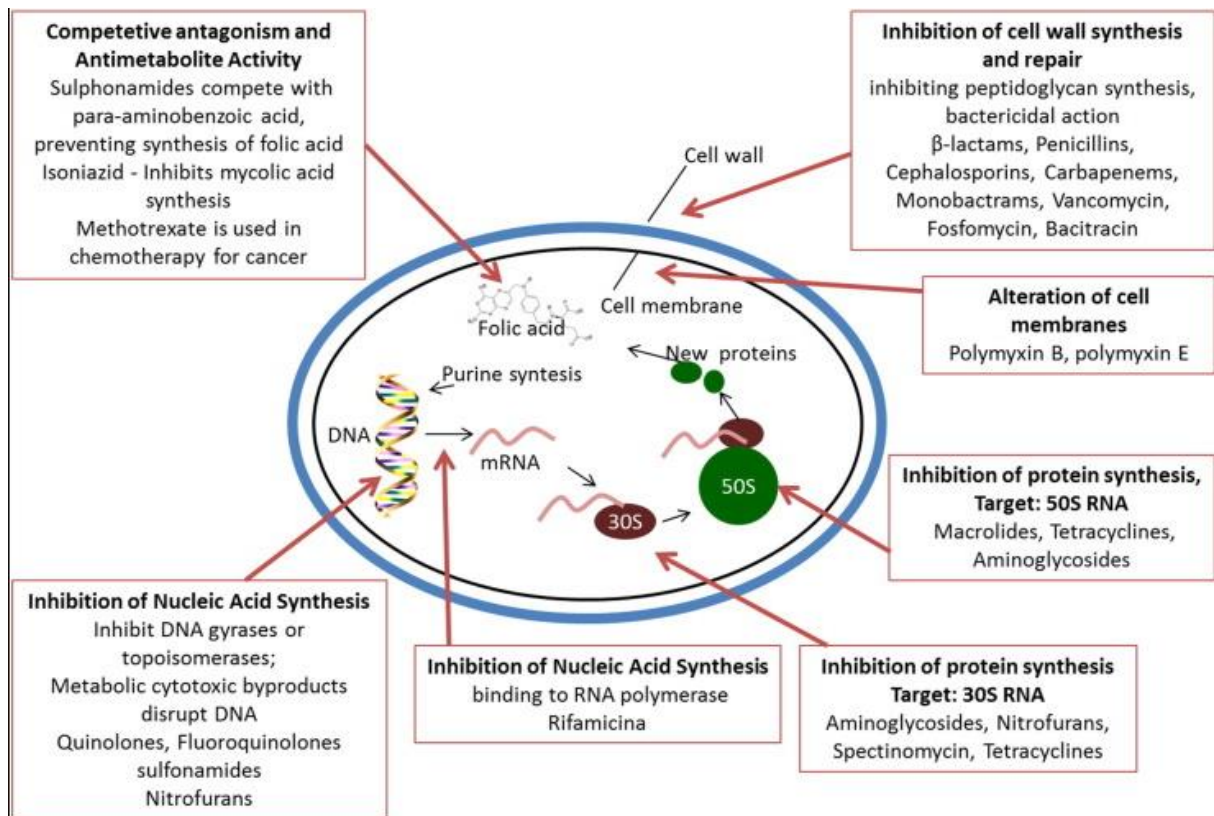


Figure 2 : Figure des différents mécanismes d'action des antibiotiques. Source : GRENNI, et al., 2018.

Comme illustré à la Figure 2 ci-dessus, chaque famille d'antibiotiques possède un mécanisme d'action propre. Les grandes familles d'antibiotiques sont décrites ci-dessous. C'est une liste non-exhaustive, d'autres familles d'antibiotiques existent mais sont nettement moins utilisées et/ou étudiées : (LAROUSSE MEDICAL, 2006)

1.2.2.1. Sulfamides

Les sulfamides sont des antibiotiques qui agissent comme inhibiteurs de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques nécessaires à la synthèse de l'ADN. Cela conduit à une diminution de la réplication de l'ADN et donc à une diminution de la multiplication bactérienne.

Les sulfamides sont généralement utilisés en association : l'exemple le plus courant est l'association du sulfaméthoxazole avec le triméthoprime qui forme le cotrimoxazole (LAROUSSE MEDICAL, 2006). Le triméthoprime provient de la famille des diaminopyrimidine, mais il est utilisé en association avec le sulfaméthoxazole (GRENNI, et al., 2018). C'est pourquoi, dans ce travail, afin de faciliter l'étude, le triméthoprime est classé avec la famille des sulfamides.

1.2.2.2. *Quinolones/Fluoroquinolones*

Les quinolones (notamment acide oxolinique et fluméquine) sont dites de première génération et les fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine,...) de deuxième génération.

À cause du développement de l'antibiorésistance à l'égard des quinolones, celles-ci ne sont pratiquement plus utilisées. Ce travail ne s'intéresse ainsi qu'aux fluoroquinolones.

Ces antibiotiques à large spectre agissent comme inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques (ADN) en se fixant sur des enzymes majeures de régulation (topoisomérase et ADN gyrase). Étant donné leur spectre de traitement très étendu, la consommation de fluoroquinolones peut engendrer l'émergence d'une résistance à toutes les bactéries que cette famille touche (LAROUSSE MEDICAL, 2006).

1.2.2.3. *Cyclines/Tétracyclines*

Les cyclines (également appelées tétracyclines) sont des antibiotiques bactériostatiques qui agissent sur les ribosomes pour inhiber la synthèse des protéines. Sans la possibilité de synthèse de protéines, la multiplication des bactéries s'arrête (LAROUSSE MEDICAL, 2006).

1.2.2.4. *Bêta-lactamines*

Les bêta-lactamines agissent comme inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes. Elles perturbent la synthèse des peptidoglycanes, ce qui engendre une fragilisation de la paroi et une sensibilisation accrue de la bactérie aux stress externes. Les bêta-lactamines se divisent en deux sous-groupes : les pénicillines et les céphalosporines (LAROUSSE MEDICAL, 2006). Ce dernier groupe n'est pas traité dans ce travail.

1.2.2.5. *Macrolides*

Les macrolides inhibent la synthèse des protéines en se fixant sur les ribosomes. Ils se divisent en deux sous-groupes : les macrolides dits « vrais » (clarithromycine, érythromycine, roxithromycine, etc.) et les macrolides dits « faux » (clindamycine, lincomycine, etc.) (LAROUSSE MEDICAL, 2006). Ces derniers ne sont pas traités dans ce travail.

1.3. Caractéristiques générales

Chaque antibiotique possède des caractéristiques qui lui sont propres et qui varient :

- **Le spectre d'activité** : un antibiotique est actif sur une liste bien précise de bactéries. Un antibiotique est dit « large » quand il agit sur des bactéries aussi bien Gram + que -, et « étroit » s'il n'agit que sur l'un des deux types ;

- **Caractère bactériostatique ou bactéricide** : mode d'action de l'antibiotique qui mène soit à un arrêt de multiplication (bactériostatique), soit à la destruction totale des bactéries (bactéricide) ;
- **Devenir dans l'organisme** : en fonction de la façon dont l'antibiotique est administré, ainsi que de sa répartition dans les tissus, de sa capacité de pénétration et de son élimination par les reins ou le foie, il aura un devenir différent dans l'organisme ;
- **Tolérance aux antibiotiques** : dépend de l'organisme à qui un antibiotique a été administré et est fonction de la toxicité et d'éventuelles allergies (LAROUSSE MEDICAL, 2006).

CHAPITRE 2 : USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET CONSOMMATION

Les antibiotiques sont largement utilisés dans divers domaines : médecine humaine, médecine vétérinaire, élevage et aquaculture, mais l'utilisation pour le bétail est majoritaire.

2.1. Usage des antibiotiques par famille

- **Sulfamides** : utilisés essentiellement pour les animaux (élevage, et notamment l'élevage de volailles ainsi qu'en aquaculture) et, dans une moindre mesure, pour les humains. L'un des composés les plus courants est le cotrimoxazole, utile pour traiter des infections dues à des bactéries telles que des staphylocoques², pneumocoques³ ou *E. Coli*⁴ (LAROUSSE MEDICAL, 2006). Les sulfamides sont peu coûteux mais très hydrophiles et difficiles à dégrader (ZOU, et al., 2011 ; WANG, et al., 2018).
- **Fluoroquinolones** : elles sont utilisées pour traiter des infections telles que urinaires, osseuses ou ORL⁵ chez les humains, mais également en médecine vétérinaire (notamment l'enrofloxacin). De nos jours, une consommation raisonnée des fluoroquinolones est favorisée (LAROUSSE MEDICAL, 2006). Les (fluoro)quinolones sont très concentrées dans les effluents hospitaliers, car elles sont largement utilisées dans le milieu hospitalier pour traiter des infections (RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015).
- **Cyclines** : ces antibiotiques sont très répandus dans la médecine humaine, l'aquaculture et l'élevage grâce à un prix peu élevé, un rendement efficace, un caractère peu toxique et une capacité de large spectre (WANG, et al., 2017). Chez les humains, les cyclines sont notamment utiles pour traiter la maladie de Lyme, le choléra, en tant que traitement prophylactique contre le paludisme ou des infections telles que les infections génitales ou respiratoires (LAROUSSE MEDICAL, 2006).
- **Bêta-lactamines** : les pénicillines sont les bêta-lactamines les plus utilisées (ZOU, et al., 2011).
- **Macrolides** : très utilisés dans les ménages, peu dans les hôpitaux, on les retrouve en grande quantité dans les eaux usées domestiques (WANG, et al., 2018 ; RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015). Par exemple, la clarithromycine est généralement utilisée pour soigner des maladies bactériennes pulmonaires, telles que les pneumonies ou les bronchites (RODRIGUEZ-MOZAZ,

² **Staphylocoque** : bactéries Gram+ retrouvées sur la peau et les muqueuses de l'homme ou des animaux et responsables, notamment, de l'infection staphylocoque dorée.

³ **Pneumocoques** : bactéries Gram+ responsables d'infections dans les voies respiratoires, l'oreille (otite) et la circulation sanguine (méningite).

⁴ **E. Coli** (*Escherichia Coli*) : bactéries présentes dans le tube digestif de l'homme. Certaines souches peuvent être pathogènes.

⁵ **ORL** : oto-rhino-laryngologie. Il s'agit d'une spécialité médicale qui étudie les affections situées au niveau des oreilles, nez, gorge et larynx. Exemples communs : rhinopharyngite, otite, sinusite, angine.

et al., 2015). Vu leur utilisation grandissante, la résistance aux macrolides a augmenté, diminuant leur intérêt pour le traitement d'infections courantes telles que les angines, pneumonies ou otites (LAROUSSE MEDICAL, 2006).

Les antibiotiques les plus couramment consommés sont, par ordre d'importance, bêta-lactamines (pénicillines), cyclines, macrolides et fluoroquinolones (ECDC, November 2018).

2.2. Médecine humaine

2.2.1. Utilité des antibiotiques

Chez les êtres humains, les antibiotiques sont réellement utilisés depuis la deuxième guerre mondiale pour lutter contre la multiplication des infections bactériennes graves. Les antibiotiques sont distribués soit en tablettes de comprimés prescrits par un médecin, soit, dans une plus grande mesure, dans les hôpitaux pour traiter des infections de divers types de pathologies. La Figure 3 ci-dessous montre que les infections les plus couramment traitées avec des antibiotiques sont les affections ORL et celles des voies respiratoires basses. Mais bien souvent, des antibiotiques sont donnés à tort pour des affections ORL (retenons le rhume, l'angine d'origine virale ou les pharyngites) (CAVALIE & HIDER-MLYNARZ, 2017 ; ANSM, 2017).

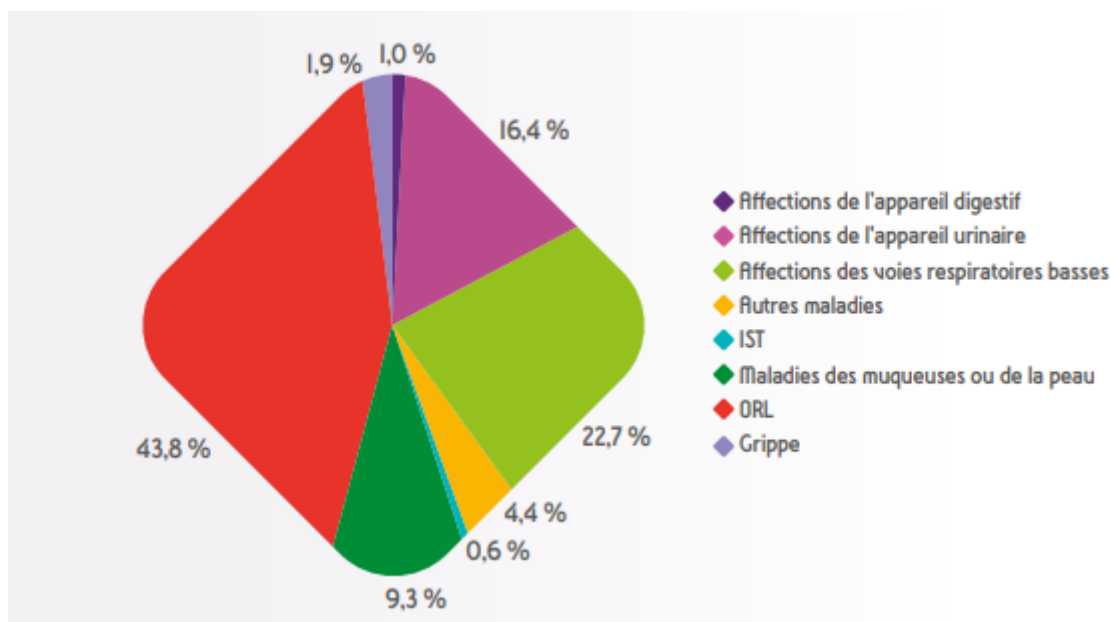


Figure 3 : Schéma représentant le % des motifs de prescription des antibiotiques pour les humains en milieu urbain en France (2016). IST signifie « *Infection sexuellement transmissible* » et ORL signifie « *Oto-rhino-laryngologie* ». Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017.

Prophylaxie antibiotique : il s'agit d'administrer des antibiotiques en prévention d'une infection bactérienne. Cela s'utilise en chirurgie lorsque le risque de contamination est élevé, lors de voyages dans des zones endémiques (diarrhée, choléra, malaria) ou pour des patients très sensibles (par

exemple des patients immunodéprimés ou en soins intensifs) (VAN BAMBEKE, 2008). La prophylaxie d'antibiotiques est utilisée aussi bien en médecine humaine qu'en élevage.

2.2.2. Consommation

Dans l'Union Européenne (UE), les données relatives à la consommation d'antibiotiques comme médicaments pour les humains sont fournies par l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Ils disposent d'une base de données (nommée ESAC-Net) sur la consommation d'antimicrobiens en Europe. Ces données européennes, ou par pays, sont en réalité des données de vente (et parfois des données de remboursement). De ce fait, les chiffres ne prennent pas en compte la part des médicaments prescrits et délivrés qui ne sont pas ou pas entièrement consommés par le patient. Les données sont exprimées en DDJ (Dose Définie Journalière) par 1000 habitants par jour. Il s'agit d'une unité de mesure qui représente la dose moyenne journalière d'un médicament. L'OMS fixe chaque année les DDJ pour chaque médicament. Une dissociation est faite entre les consommations ambulatoires/communautaires⁶ et hospitalières (CAVALIE & HIDER-MLYNARZ, 2017).

En 2017, la population de l'UE a consommé en moyenne 23,4 DDJ/1000hab/jour (secteurs hospitalier et ambulatoire combinés) (ECDC, November 2018).

⁶ **Soins ambulatoires** : cela comprend notamment tous les soins effectués en cabinet, en dispensaire, à domicile, maisons de repos, centres de soins ou consultations externes dans un hôpital sans hospitalisation.

Dans le **secteur ambulatoire**, la moyenne de consommation d'antibiotiques de l'UE en 2017 est de 21,8 DDJ/1000hab/jour. La Belgique se situe en 2017 à 25,9 DDJ/1000hab/jour (27,5 en 2016) (CAVALIE & HIDER-MLYNARZ, 2017) (ECDC, November 2018). Ces propos sont illustrés à la Figure 4 qui permet également de montrer que les plus gros consommateurs d'antibiotiques dans le secteur communautaire sont l'Espagne, la France, la Roumanie et Chypre dans une gamme de 28,87 à 33,56 DDJ/1000hab/jour. La Pologne et la Belgique se situent dans une gamme de 24,17 à 28,86 (ECDC, November 2018).

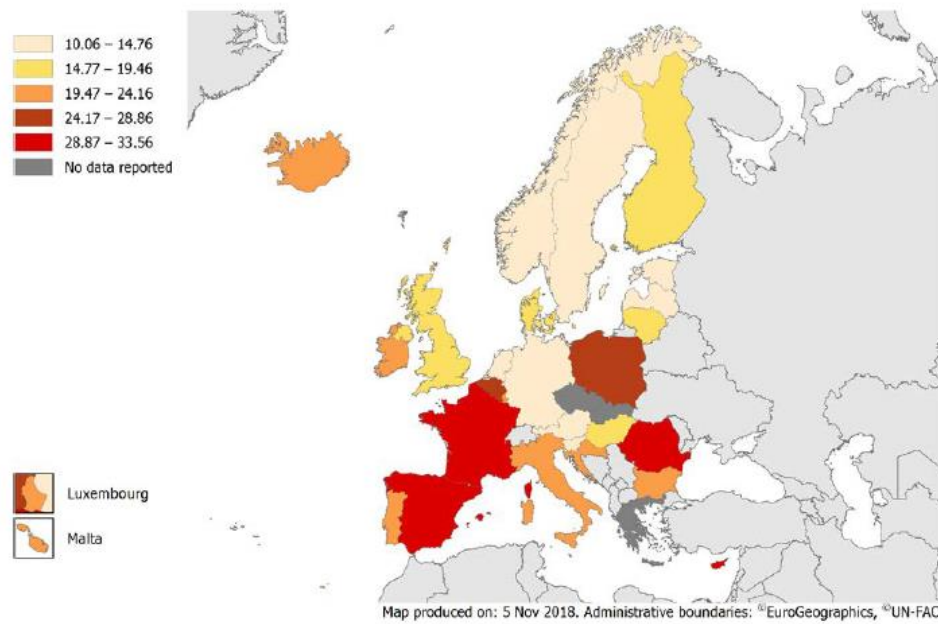


Figure 4 : Carte représentant la consommation d'antibiotiques de l'UE dans le secteur communautaire/ambulatoire en 2017 exprimée en DDJ/1000 habitants par jour. Source : ECDC, November 2018.

Pour la **consommation hospitalière** d'antibiotiques, la moyenne est largement inférieure (2 DDJ/1000hab/jour) en 2017 (1,89 pour la Belgique) (ECDC, November 2018). Ces propos sont illustrés à la Figure 5 qui montre que les plus gros consommateurs sont la Finlande, le Royaume-Uni, la Lituanie et Malte.

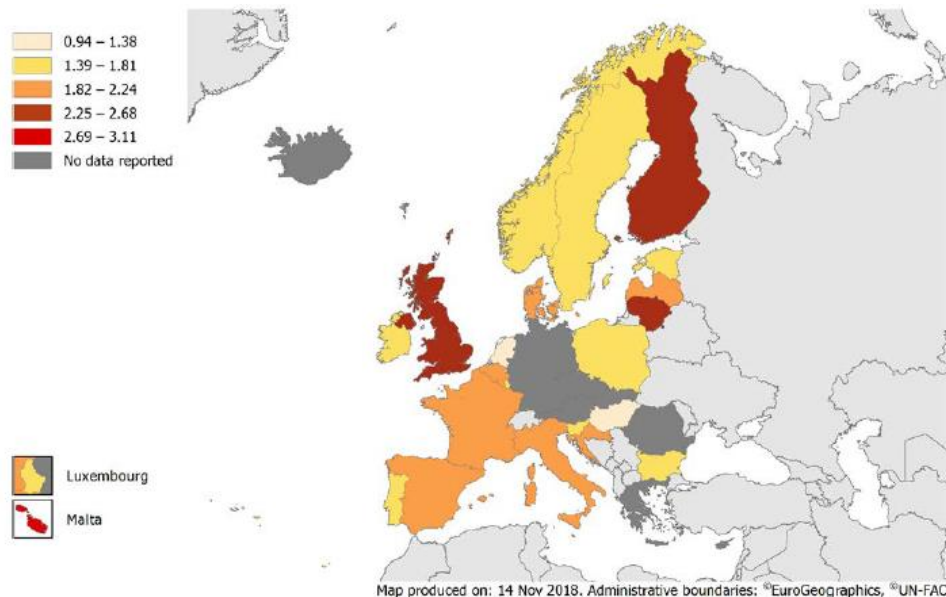


Figure 5 : Carte représentant la consommation d'antibiotiques de l'UE dans le secteur hospitalier en 2017 exprimée en DDJ/1000 habitants par jour. Source : ECDC, November 2018.

En conclusion, la plus grande consommation des antibiotiques en UE se fait dans le secteur communautaire/ambulatoire.

2.2.3. Evolution temporelle

Depuis la prise de conscience du danger lié au développement de l'antibiorésistance, est-ce que les antibiotiques sont moins prescrits ?

Le secteur ambulatoire regroupe la plus grande part de la consommation d'antibiotiques. Selon l'ECDC, la consommation ambulatoire est de 20,7 DDJ/1000hab/jour en 2010 et de 21,8 DDJ/1000 hab/jour en 2017. Un pic de 22,8 DDJ/1000 hab/jour a eu lieu en 2016 (ECDC, June 2018 ; ECDC, November 2018). Ainsi, entre 2010 et 2017, la moyenne d'augmentation annuelle est d'environ 13%.

Une étude de (VAN BOECKEL, et al., 2014) a analysé l'évolution de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine entre 2000 et 2010 dans 71 pays (Europe et hors Europe). Les résultats montrent que la consommation a globalement augmenté de 35%, mais l'Europe ne présente pas l'augmentation la plus importante.

2.3. Médecine vétérinaire et élevage

2.3.1. Utilité des antibiotiques

Les animaux de compagnie peuvent recevoir des tablettes de comprimés antibiotiques. Mais le taux de consommation est très faible par rapport aux autres sources. En 2016, les comprimés antibiotiques pour les animaux de compagnie représentent 0,9% du total des ventes d'antibiotiques pour animaux en Europe (EMA, 2018).

Dans le secteur de l'élevage, outre l'utilisation purement thérapeutique, les antibiotiques peuvent être utilisés à plusieurs fins décrites ci-après.

2.3.1.1. Facteur de croissance

Dans l'élevage intensif, les éleveurs administrent des petites doses d'antibiotiques dans la nourriture des animaux, dans le but d'obtenir une croissance plus rapide. En effet, les antibiotiques peuvent modifier la composition de la microflore intestinale du bétail et induire une assimilation plus efficace des aliments, ce qui engendre une vitesse de croissance plus rapide (EMA, 2018).

2.3.1.2. Prophylaxie

Les antibiotiques sont également utilisés pour des traitements prophylactiques, c'est-à-dire en prévention alors que l'animal ne présente aucune infection. Ces traitements sont donnés dans le but de prévenir les infections éventuelles dues au rapprochement des animaux ou dans des cas particuliers comme le sevrage des porcelets, tarissement des vaches laitières⁷ ou l'allotement des veaux⁸.

Les lapins, volailles, porcs et veaux de boucherie sont les plus exposés aux antibiotiques car ils sont élevés en groupe dans des bâtiments, ce qui induit une plus grande pression infectieuse (CHARDON & BRUGERE, 2014).

Depuis 2006, l'UE a interdit l'utilisation préventive d'antibiotiques en élevage, mais cela reste autorisé aux Etats-Unis et en Chine (Commission Européenne, 22/12/2005).

2.3.2. Consommation et évolution temporelle

2.3.2.1. Consommation européenne

Pour quantifier la consommation d'antibiotiques à usage des animaux en Europe, le projet ESVAC existe (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), lancé par l'EMA (European Medicines Agency). Le but de ce projet est de rassembler toutes les données de ventes

⁷ **Tarissement** : action qui consiste à un arrêt provoqué de la prise de lait chez les vaches.

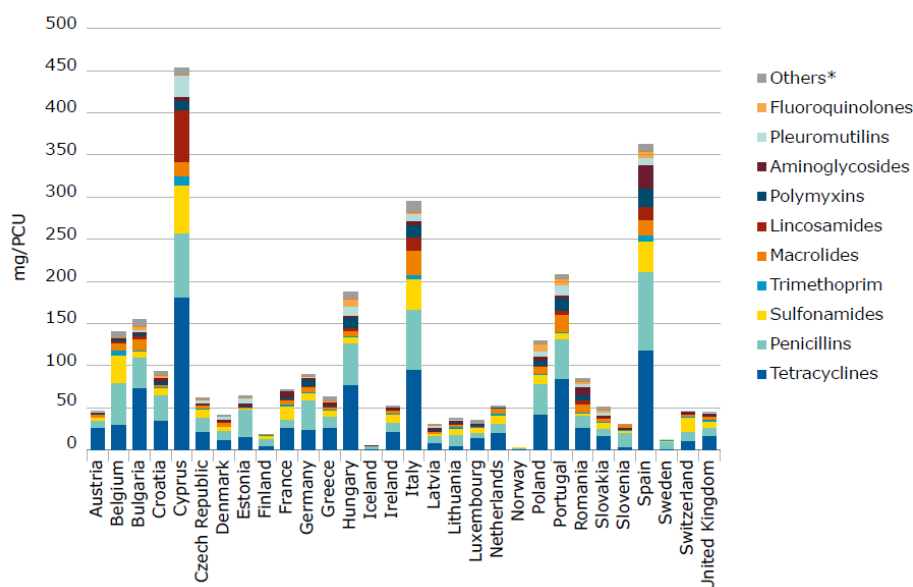
⁸ **Allotement** : technique d'élevage qui a pour but de regrouper le bétail par lot afin d'améliorer la qualité et le rendement économique.

d'antibiotiques à usage vétérinaire dans l'Europe. Quand l'EMA considère les antibiotiques à usage vétérinaire, cela comprend les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire (par exemple les animaux de compagnie) et en élevage. Le huitième et dernier rapport est réalisé sur l'année 2016 (EMA, 2018).

Les données sont obtenues sur 30 pays européens (l'UE des 28 ainsi que la Norvège et la Suisse). Elles sont exprimées en mg/PCU. PCU signifie « *Population Correction Unit* ». Il s'agit d'une unité de mesure qui a pour but de surveiller la vente et la consommation d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments. L'unité prend en compte la population de l'animal et son poids estimé au moment de la prise d'antibiotiques. L'unité « mg » représente le poids du principe actif en milligrammes (EMA, 2018).

En 2016, sur le total des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire, 99,1% sont destinés au bétail, soit 7 860,40 tonnes de principe actif antimicrobiens vendus dans les 30 pays européens de l'étude (242,3 tonnes en Belgique). Les plus gros consommateurs (ceux qui ont acheté le plus de tonnes) sont l'Italie (1 223,40 tonnes) et l'Espagne (2 726,50 tonnes) (EMA, 2018).

En termes de mg/PCU, l'UE se situe à 124,6 mg/PCU en 2016 (140,1 mg/PCU en Belgique). Les plus gros consommateurs sont ici Chypre (454,40 mg/PCU), l'Espagne (362,50 mg/PCU) et l'Italie (294,80 mg/PCU). La Figure 6 ci-dessous permet de voir qu'il existe de grandes variations de mg/PCU entre pays européens (EMA, 2018).



*Amphenicols, cephalosporins, other quinolones and other antibacterials (classified as such in the ATCvet system).

Figure 6 : Graphique des ventes d'antibiotiques utilisés pour la production de bétail en 2016 dans 30 pays européens (mg/PCU). Source : EMA, 2018.

La Figure 7 ci-dessous illustre ces propos et montre que Chypre, l'Italie et l'Espagne sont les plus grands consommateurs européens d'antibiotiques destinés à l'élevage.



Figure 7 : Carte représentant la distribution spatiale des ventes d'antibiotiques pour l'élevage en Europe en 2016 (mg/PCU).

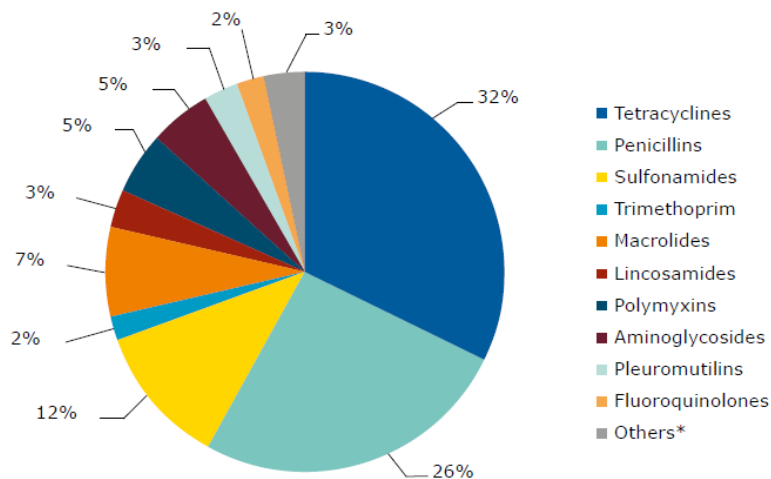
Source : EMA, 2018.

Les grandes différences de consommation et de données de vente entre pays européens peuvent s'expliquer par plusieurs raisons. Cela dépend notamment du type de production de bétail, du type de traitement, des campagnes de sensibilisation aux antibiotiques menées par chaque pays ou des restrictions d'utilisation nationales.

À titre de comparaison, citons qu'en 2010, la consommation mondiale d'antibiotiques à destination du bétail est estimée à environ 63.000 tonnes par (VAN BOECKEL, et al., 2015).

2.3.2.2. Types d'antibiotiques

La Figure 8 permet d'identifier les antibiotiques les plus utilisés en Europe pour l'usage vétérinaire, il s'agit des tétracyclines (32%), les pénicillines (26%) et les sulfamides (12%). Ces trois familles ou types d'antibiotiques représentent 70% des ventes d'antibiotiques destinés à l'élevage en Union Européenne (EMA, 2018).



*Amphenicols, cephalosporins, other quinolones and other antibacterials (classified as such in the ATCvet system).

Figure 8 : Diagramme représentant les différentes familles d'antibiotiques vendus pour l'élevage dans 30 pays européens en 2016 (%). Source : EMA, 2018.

2.3.2.3. Concentrations d'antibiotiques

Les concentrations d'antibiotiques utilisés pour les animaux varient fortement d'un pays à l'autre. La moyenne européenne est de 50 mg/kg (VAN BOECKEL, et al., 2017).

2.3.2.4. Evolution temporelle

Entre 2011 et 2016, une diminution d'environ 20% des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire a été observée (EMA, 2018). Cela peut s'expliquer par le fait que l'UE ait interdit en 2006 l'utilisation préventive d'antibiotiques en élevage, mais également parce que de nouveaux types d'antibiotiques plus efficaces et nécessitant des doses plus faibles existent aujourd'hui.

La Belgique est passée de 180,1 mg/PCU d'usage d'antibiotiques pour la production de bétail en 2010 à 140,10 mg/PCU en 2016.

Cependant, au niveau mondial, (VAN BOECKEL, et al., 2015) estiment que la consommation d'antibiotiques pour le bétail pourrait atteindre environ 105.000 tonnes/an en 2030 (une augmentation d'environ 67% par rapport à 2010). Les auteurs expliquent cela par l'augmentation du besoin en produits d'origine animale d'ici 2030 et par l'accroissement de l'élevage intensif qui s'en suit (type d'élevage qui nécessite un apport plus important en antibiotiques).

2.4. Aquaculture

L'aquaculture est la « *culture d'organismes aquatiques en eau douce, saumâtre ou marine et dans des conditions contrôlées ou semi-contrôlées par l'homme, qu'il s'agisse d'animaux (poissons, crustacés, mollusques, etc.) ou de végétaux (algues)* » (LAROUSSE). L'aquaculture se réalise en milieu aquatique fermé, soit en eau douce, soit dans le milieu marin. Diverses méthodes d'aquaculture existent : en étangs, en réservoirs, en cages ou des radeaux pour l'élevage de mollusques ou la culture d'algues (FAO, 2018).

L'aquaculture a pris de plus en plus d'importance dans la production halieutique⁹ mondiale. Elle présente l'avantage d'éviter la surpêche d'organismes sauvages. Mais c'est une pratique intensive qui nécessite bien souvent l'utilisation de produits chimiques (dont des composés pharmaceutiques), ce qui peut conduire à des conséquences néfastes pour les écosystèmes et les organismes aquatiques marins et côtiers (CABELLO, et al., 2013).

Dans un premier temps, ce chapitre analyse la production halieutique et les grands consommateurs européens et mondiaux. Afin de poser une mise en contexte pertinente et de présenter les grandes différences de données qui existent entre l'UE et le monde (surtout l'Asie), des données mondiales sont également présentées.

Ensuite, le chapitre s'intéresse à l'utilité des antibiotiques en aquaculture, leurs modes d'introduction et leurs concentrations.

⁹ **Production halieutique** : exploitation des ressources vivantes aquatiques (ressources animales et végétales).

2.4.1. Ratio pêche libre / aquaculture

La consommation de poissons augmente à cause, notamment, de l'accroissement démographique. La pêche libre a connu une forte augmentation, jusqu'à une stagnation dans les années 1990. Par la suite, l'aquaculture s'est fortement développée, comme l'indique la Figure 9 (FAO, 2018).

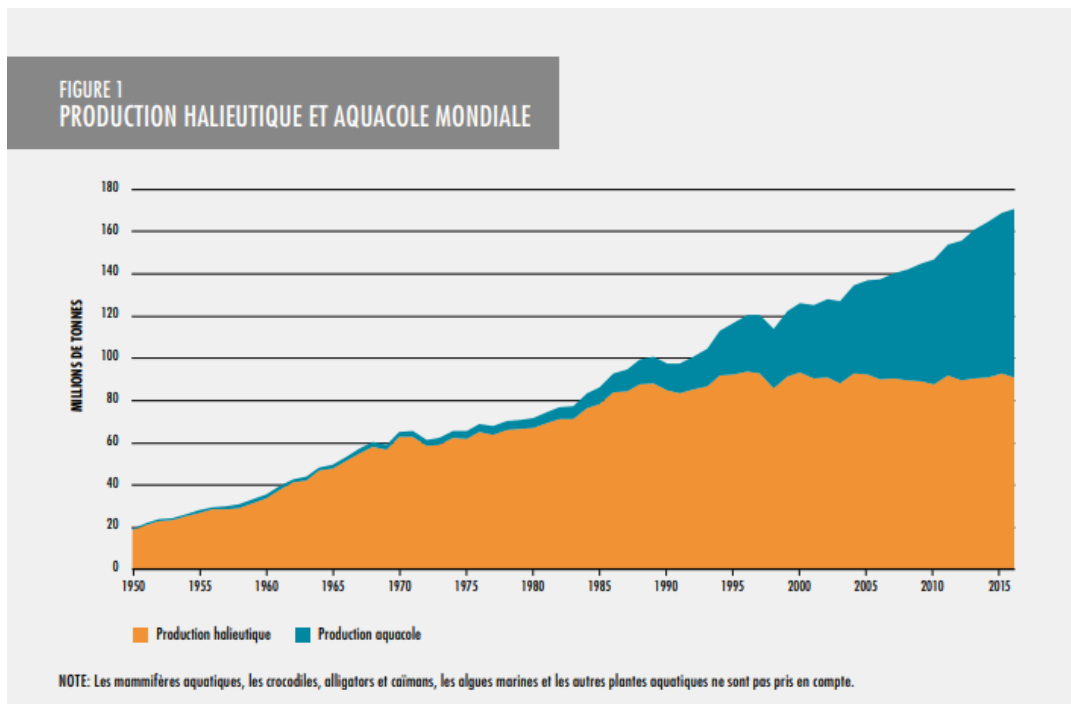


Figure 9 : Graphique de la production halieutique et aquacole mondiale de 1950 à 2016. La courbe orange représente la pêche. La courbe bleue représente l'aquaculture (millions de tonnes). Source : FAO, 2018.

En 2016, 47% de la production halieutique mondiale provenait de l'aquaculture. La Chine étant le plus grand producteur de produits aquacoles, si elle est exclue du calcul des données, l'aquaculture représente 29,6% de la production mondiale (FAO, 2018).

En Union Européenne, environ 80% de la production halieutique provient de la pêche (environ 20% pour l'aquaculture). Le Figure 10 ci-dessous montre que l'Europe (ici il s'agit de l'UE ainsi que la Norvège et d'autres pays européens) présente un taux d'aquaculture très bas, bien qu'en augmentation ces dernières années. La pêche reste largement majoritaire (FAO, 2018).

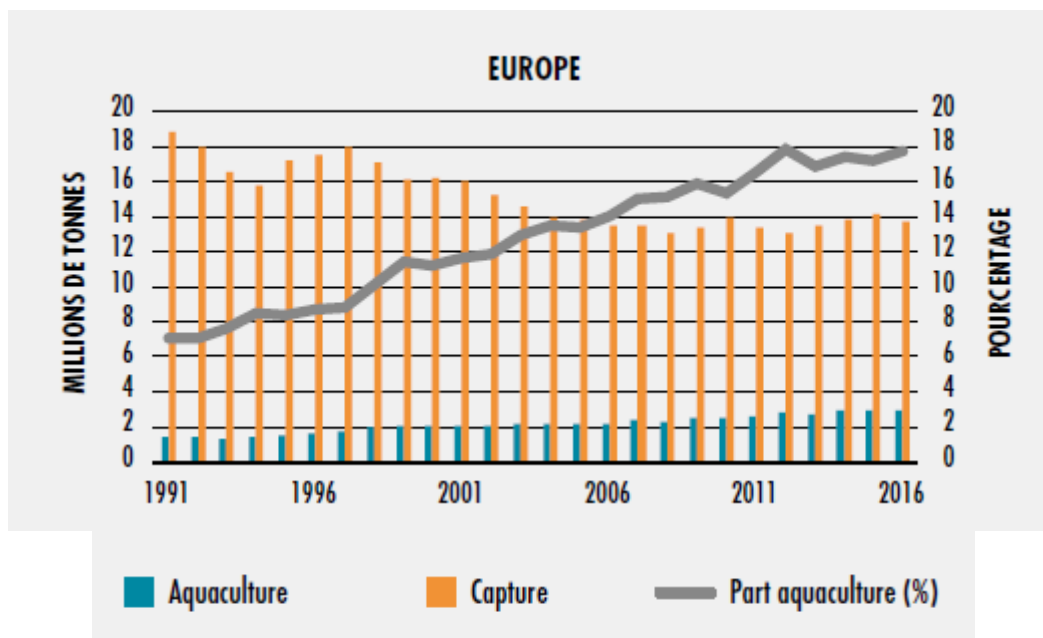


Figure 10 : Graphique de la contribution de l'aquaculture à la production totale de poissons en UE de 1991 à 2016. Source : FAO, 2018.

2.4.2. Production

2.4.2.1. Mondiale

En 2016, 171 millions de tonnes de produits halieutiques ont été consommés dans le monde, dont 80 millions issus de l'aquaculture (FAO, 2018). L'Asie domine largement le terrain de la production aquacole puisqu'elle occupe 89,4% de la production aquacole mondiale en 2016 (FAO, 2018).

2.4.2.2. Union Européenne

En 2015, l'UE a produit environ 6,5 millions de tonnes de produits halieutiques, ce qui ne représente que 3,07% de la production mondiale. Concernant l'aquaculture, (20% de la production européenne), l'UE a produit environ 1,3 millions de tonnes de volume de produits aquacoles (European Commission, 2018). Si la Norvège et d'autres pays d'Europe sont ajoutés à ce chiffre, l'Europe arrive à 2,9 millions de tonnes (la Norvège, à elle seule, produit 1,3 millions de tonnes, soit autant que toute l'UE (FAO, 2018).

Au niveau mondial, la production de l'UE représente 1,23% de la production aquacole mondiale en termes de volume et 2,82% en termes de valeur (European Commission, 2018) mais avec la Norvège, l'Europe représente 3,7% de la production aquacole mondiale (FAO, 2018). Les moules de

Méditerranée occupent, à elles seules, le quart du volume d'aquaculture produit en UE, et le saumon et la truite occupent un tiers. Les grands producteurs de produits aquacoles de l'UE sont l'Espagne (22,46%), le Royaume-Uni (16,19%) et la France (15,82%) (European Commission, 2018).

2.4.3. Utilité des antibiotiques et mode d'introduction

En aquaculture, les antibiotiques sont utilisés pour traiter des infections bactériennes, mais également à des fins prophylactiques. L'élevage intensif provoque une grande promiscuité et des mauvaises conditions d'hygiène, les poissons sont ainsi plus faibles et le risque d'infection bactérienne s'accroît, rendant la prise d'antibiotiques nécessaire (CABELLO, 2006 ; CABELLO, et al., 2013). Ces médicaments servent donc à assurer une biosécurité. Ils permettent de limiter les risques de maladies épizootiques¹⁰ qui peuvent générer des pertes massives de poissons (FAO, 2018).

Les antibiotiques sont délivrés par le biais de la nourriture, et très rarement par injection directe ou mis dans l'eau (CABELLO, 2006).

2.4.4. Consommation

Il n'est pas aisé de trouver des informations quant à la consommation exacte d'antibiotiques en aquaculture. L'étude de (BURRIDGE, et al., 2010) s'est intéressée aux antibiotiques utilisés en salmoniculture :

- **Amoxicilline** : traitement recommandé entre 80 et 160 mg/kg de poisson pendant 10 jours
- **Triméthoprim/sulfadiazine** : 30 à 75 mg/kg pendant 5 à 10 jours
- **Quinolones** : 25 mg/kg pendant 10 jours
- **Oxytétracycline** : 50 à 125 mg/kg pendant 4 à 10 jours
- **Erythromycine** : 50 à 100 mg/kg pendant 21 jours

¹⁰ **Maladies épizootiques** : maladies qui touchent les animaux.

En résumé, nous pouvons retenir...

En médecine humaine, les antibiotiques sont utilisés en grande partie dans le secteur ambulatoire (hors hôpitaux) pour les infections ORL à hauteur d'environ 23,4 DDJ/1000hab/jour en UE (en 2017). Entre 2010 et 2017, la consommation d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire a connu une augmentation moyenne de 13% par an.

En médecine vétérinaire, la plus grosse part de l'utilisation des antibiotiques est imputée au bétail (99,1%) pour traiter des infections bactériennes, mais également pour effectuer de la prophylaxie ou comme facteur de croissance. L'Europe a vendu environ 7860 tonnes d'antibiotiques destinés aux animaux en 2016 (ou 124,6 mg/PCU), dont une grande partie sont des tétracyclines (32%) et pénicillines (26%). La moyenne européenne d'utilisation d'antibiotiques pour le bétail est fixée à 50 mg/kg de bétail. Contrairement au domaine de la médecine humaine qui connaît une légère augmentation, l'utilisation des antibiotiques en médecine animale a connu une diminution d'environ 20% entre 2010 et 2016. Cela peut s'expliquer par le fait que l'UE ait interdit l'utilisation non thérapeutique d'antibiotiques sur le bétail depuis 2006.

L'aquaculture, quant à elle, correspond à 20% de la production de poissons de consommation en Union Européenne (et 47% dans le monde). L'Europe en a produit 2,9 millions. Des données de consommation d'antibiotiques en aquaculture européennes sont difficiles à obtenir. En salmoniculture, cela varie entre 30 et 160 mg/kg.

L'Union Européenne, ou l'Europe en général (Norvège comprise) représente donc une petite part dans l'utilisation des antibiotiques, par rapport à l'utilisation mondiale. En Asie, et notamment en Chine ou en Inde, la consommation d'antibiotiques dans tous les domaines explose en raison de la croissance démographique impressionnante. La Chine et l'Inde sont aujourd'hui les plus grands producteurs et consommateurs d'antibiotiques (WANG, et al., 2017) (VAN BOECKEL, et al., 2014). Il est également important de noter que l'utilisation d'antibiotiques connaît une forte augmentation dans les pays en voie de développement (VAN BOECKEL, et al., 2014).

CHAPITRE 3 : SOURCES DE POLLUTION DES MILIEUX AQUATIQUES NATURELS PAR LES ANTIBIOTIQUES

Lorsqu'un antibiotique est ingéré par l'homme ou un animal, il n'est pas complètement métabolisé. Des résidus se retrouvent dans les urines ou les fèces soit sous forme de composés parents (antibiotique non transformé), soit comme métabolites¹¹. Les produits de dégradation peuvent conserver les mêmes propriétés que les composés parents, perdre complètement leurs caractéristiques d'antibiotiques ou peuvent parfois devenir plus toxiques que les composés parents (HAN, et al., 2016). Par exemple, l'érythromycine devient le métabolite érythromycine-H₂O, qui se retrouve bien souvent à des concentrations équivalentes ou supérieures à celles du composé d'origine dans le milieu naturel (GAW, et al., 2014). La part du composé rejeté dans le milieu naturel se nomme le taux d'excrétion. Celui-ci varie entre 30 et 90% en fonction des familles d'antibiotiques. Les sulfamides ont un taux d'excrétion entre 50 et 100%, alors que les cyclines ont un taux variant entre 70 et 90% (MOJICA & AGA, 2011 ; CHRISTOU, et al., 2017 ; GAO, et al., 2012).

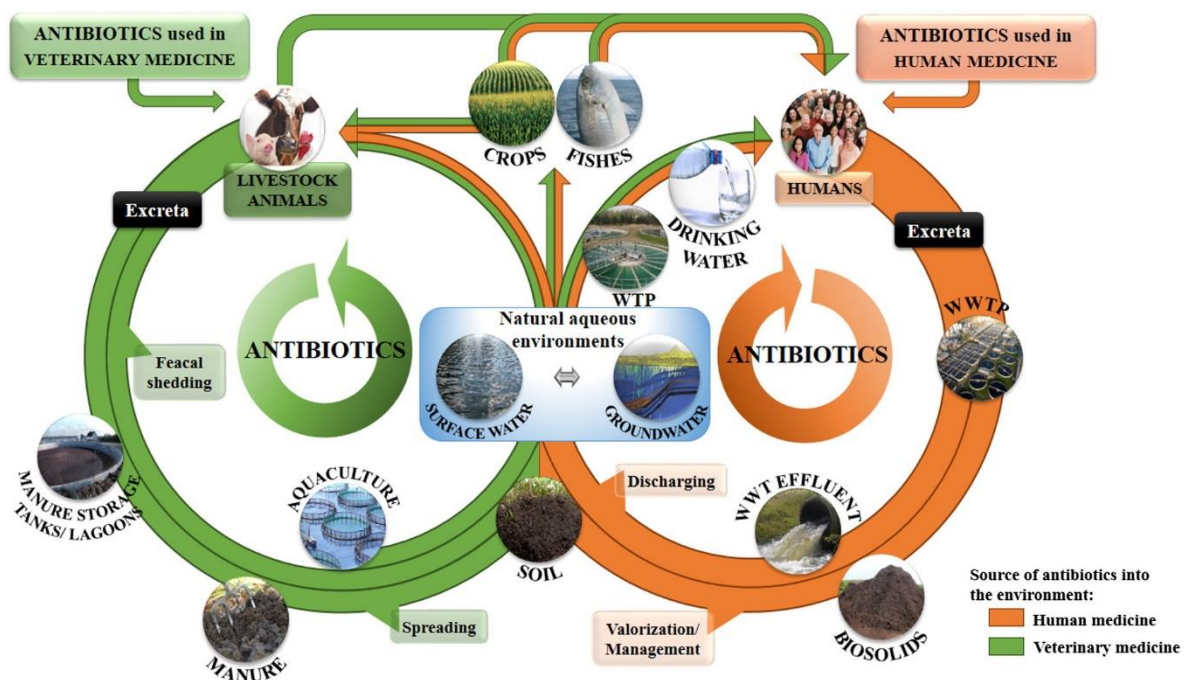


Figure 11 : Schéma représentant les différentes voies d'émission des antibiotiques dans les milieux aquatiques naturels.

Source : CARVALHO & SANTOS, 2016.

3.1. Eaux usées et traitement en station d'épuration

Chez les êtres humains, les antibiotiques s'éliminent par voies urinaires ou par les fèces. Les antibiotiques humains se propagent essentiellement par les eaux usées urbaines, hospitalières ou industrielles, et donc par les stations d'épuration (STEP). Les effluents de STEP représentent ainsi la

¹¹ **Métabolite** : produit intermédiaire qui se forme dans l'organisme au cours d'un processus métabolique (CNRTL, 2012).

principale voie d'introduction d'antibiotiques dans les milieux aquatiques naturels en milieu urbain. Les paquebots peuvent également être une source importante de rejets d'eaux usées chargées en antibiotiques dans le milieu naturel marin (GAW, et al., 2014).

L'élimination des antibiotiques des eaux usées dépend, entre autres, de leur adsorption¹² sur les matières en suspension qui sont en partie éliminées en STEP (présence, dans ce cas, d'antibiotiques dans les boues d'épuration) et de leur dégradation ou transformation.

3.1.1. Les types d'effluents

3.1.1.1. Eaux usées domestiques

Il s'agit des eaux noires¹³ (provenant des toilettes) dans lesquelles peuvent se retrouver des résidus d'antibiotiques par plusieurs biais. Tout d'abord, des restes d'antibiotiques sont souvent jetés dans les toilettes par les utilisateurs n'ayant pas consommé toute la plaquette. Ensuite, les résidus organiques humains peuvent contenir des molécules d'antibiotiques non métabolisés. Ces eaux noires sont généralement mélangées avec des eaux grises¹². Les eaux noires et grises arrivent aux STEP sous forme d'eaux brutes.

En se basant sur onze études qui ont analysé la présence d'antibiotiques dans les eaux brutes de STEP d'Europe, la concentration maximale retrouvée pour les antibiotiques étudiés (sulfaméthoxazole, triméthoprim, érythromycine, roxithromycine, ciprofloxacine, ofloxacine et tétracycline) est d'environ 5000 ng/L (CLARA, et al., 2005 ; VERGEYNST, et al., 2015 ; ROSAL, et al., 2010 ; GROS, et al., 2013 ; RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015 ; PAPAGEORGIOU, et al., 2016 ; ROBERTS & THOMAS, 2005 ; KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009 ; BENDZ, et al., 2005 ; ZORITA, et al., 2009 et GOBEL, et al., 2005). Le tableau qui mène à ce résultat est présenté p. 40. Les données brutes de ces études sont fournies en Annexe 3 (p. 106).

Certaines eaux usées peuvent contenir des concentrations beaucoup plus importantes d'antibiotiques dues à la nature des activités, notamment les eaux usées hospitalières ou industrielles.

3.1.1.2. Effluents hospitaliers

Les hôpitaux représentent une grande source de dispersion de substances toxiques dont des contaminants émergents tels que les produits pharmaceutiques (VERLICCHI, et al., 2010). Pour les

¹² **Adsorption** : l'union d'un gaz ou d'un solide à la surface d'une autre substance (généralement un solide).

¹³ **Eaux grises et eaux noires** : les **eaux grises** sont les eaux usées d'origine domestique provenant des robinets (lave-vaisselle, douche, lavabos, etc.). Elles contiennent essentiellement des résidus de détergents et de savons. Les **eaux noires** sont les eaux des toilettes, elles contiennent tous les résidus médicamenteux non métabolisés par le patient, ainsi que des matières fécales et germes pathogènes.

hôpitaux, les eaux usées sont rejetées dans les égouts, bien que certains hôpitaux disposent de leur propre STEP.

Les **quinolones** sont retrouvées en grandes quantités dans les effluents hospitaliers car elles sont grandement utilisées pour traiter des infections. (RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015) ont analysé la présence d'antibiotiques dans des effluents hospitaliers à Gérone (les eaux usées qui sortent de l'hôpital). Les résultats montrent une concentration en quinolones entre **4 750 et 14 377 ng/L**. L'étude de (GROS, et al., 2013) montre des résultats similaires avec une gamme de concentration en quinolones allant jusqu'à **10 368 ng/L**. L'antibiotique le plus concentré dans les effluents hospitaliers est l'ofloxacine (RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015 ; GROS, et al., 2013). Les données brutes de ces deux études sont fournies en Annexe 1 (p. 98).

La concentration dans les eaux usées hospitalières semble nettement supérieure aux concentrations d'eaux usées domestiques.

3.1.1.3. Eaux usées industrielles

Les usines qui fabriquent des antibiotiques ou utilisent des antibiotiques dans leurs procédés peuvent rejeter des résidus dans leurs eaux usées. Ces eaux sont généralement séparées des eaux ménagères.

3.1.2. Traitements typiques d'une station d'épuration

Les eaux usées sont normalement traitées dans une STEP, sauf en cas de dysfonctionnement ou de l'absence d'une STEP. Des exceptions existent, comme les surverses. Il s'agit d'un débit excédentaire qui se produit régulièrement lors de fortes pluies. La STEP ne peut accepter qu'un débit maximum. Le débit excédentaire est soit stocké en vue d'être traité ultérieurement, soit est directement rejeté dans un cours d'eau environnant. Cette eau, bien que diluée par la présence d'eau de pluie, est non traitée et peut être contaminée par de multiples substances qui se retrouvent directement dans le milieu naturel.

Les STEP actuelles disposent d'un traitement primaire, secondaire et souvent tertiaire. Les différentes étapes de traitement se déroulent comme suit :

En arrivant, les effluents subissent un **prétraitement** qui consiste en un dégrillage, tamisage, dessablage et dégraissage. Après être passée dans une grille pour éliminer les objets facilement collectables et les corps flottants de grande taille, l'eau stagne dans un bassin où le sable sédimente et les graisses sont séparées par flottation puis raclées à la surface.

Ensuite, le **traitement primaire** est un traitement physico-chimique. Des coagulants et flocculants¹⁴ peuvent être ajoutés afin d'améliorer la décantation des matières solides en suspension dans l'eau.

Le **traitement secondaire** est un traitement biologique. Le but est de dégrader la matière organique contenue dans l'eau par l'action de bactéries (qui peuvent être en suspension dans l'eau ou accrochées sur un substrat). L'eau stagne ensuite dans un bassin de clarification, ce qui permet de récolter les boues secondaires.

L'étape de traitement biologique d'une STEP représente un « réacteur biologique » où les concentrations en microorganismes sont très élevées, ce qui favorise les échanges de matériel génétique. Des gènes de résistances peuvent ainsi être échangés entre espèces bactériennes différentes (XU, et al., 2015).

Il existe plusieurs types de traitements secondaires. Le traitement le plus classique est le traitement à boues activées¹⁵ (CAS) (RADJENOVIC, et al., 2007). Le procédé de bioréacteurs à membrane¹⁶ (MBR) est une méthode qui a beaucoup évolué depuis une dizaine d'années. Cette méthode combine le procédé biologique à boues activées et la filtration sur membrane. Elle est supposée plus efficace que le procédé conventionnel à boues activées (RADJENOVIC, et al., 2007).

Pour finir, le **traitement tertiaire** vise à diminuer la concentration d'azote et de phosphore contenu dans l'eau. En l'absence de traitement tertiaire, le rejet d'azote et phosphore dans le milieu aquatique peut provoquer de graves conséquences, telles qu'une eutrophisation du milieu naturel récepteur (AIVE, 2009) (INRS, 2013).

3.1.3. Présence d'antibiotiques dans les stations d'épuration

Des traces de divers antibiotiques sont généralement retrouvées dans l'eau des STEP. Ce point tente de répondre aux questions suivantes :

- À quelles concentrations les résidus d'antibiotiques se trouvent-ils dans les eaux usées et les eaux finales des STEP ?
- Les traitements de STEP permettent-ils d'éliminer tous les résidus d'antibiotiques ?
- Quel est l'efficacité de ces traitements ?

¹⁴ **Floculation et coagulation** : procédés de traitement en STEP qui consiste à éliminer les matières en suspension (les colloïdes) d'une eau. La coagulation est la déstabilisation des molécules en neutralisant leurs charges électrostatiques afin de créer des floccs. La floculation permet de regrouper les floccs afin qu'ils acquièrent une masse plus importante et qu'ils puissent être décantés.

¹⁵ **Traitement à boues activées** : type de traitement secondaire le plus répandu. Les eaux usées entrent en contact avec des microorganismes (les « boues activées ») dans un bassin où de l'oxygène est ajoutée.

¹⁶ **Bioréacteur à membrane** : combinaison du procédé de boues activées avec une filtration sur membrane. Cela permet d'associer un traitement biologique avec une séparation physique par des membranes poreuses.

Pour répondre à ces questions, onze sources scientifiques traitant de la concentration d'antibiotiques dans les eaux brutes et dans les eaux usées de diverses STEP européennes ont été sélectionnées et présentées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les publications des études vont de 2005 à 2016.

Pour une comparaison exacte, les différentes caractéristiques de chaque étude doivent être prises en compte. Pour chaque étude, les caractéristiques suivantes sont précisées en Annexe 2 (p. 100) (en fonction des informations disponibles) : pays de l'étude, nom et emplacement de la STEP, provenance des eaux usées, type de traitement, nombre d'équivalent-habitant¹⁷, débit journalier des eaux brutes, période d'échantillonnage, lieux de prises des échantillons et la méthode d'analyse pour les tableaux de comparaison.

3.1.3.1. Tableau de comparaison des concentrations et des taux d'abattement dans plusieurs stations d'épuration européennes

Les antibiotiques les plus couramment analysés et retrouvés dans les études ont été sélectionnés. Il s'agit de : sulfaméthoxazole (SMX), triméthoprim (TMP), érythromycine (ERY), roxithromycine (ROX), ciprofloxacine (CIP), ofloxacine (OFL) et tétracycline (TC).

Pour chacune de ces molécules, une donnée chiffrée « Influent » (correspondant à la concentration de la molécule dans les eaux usées brutes) et « Effluent » (concentration dans les eaux finales rejetées dans le milieu naturel) est donnée, ainsi qu'un taux d'abattement. Celui-ci a pour but d'indiquer l'efficacité de l'élimination de résidus d'antibiotiques lors du traitement en STEP.

Concernant le calcul des taux d'abattement, certains sont fournis dans l'étude, et d'autres sont calculés. Toutes les données brutes figurent en Annexe 3 (p. 106).

¹⁷ **Notion d'équivalent-habitant (EH)** : notion qui exprime la charge polluante d'un effluent par habitant et par jour.

Tableau 1 : Tableau du pourcentage d'élimination de résidus d'antibiotiques entre les eaux brutes et les eaux traitées dans différentes STEP

Auteurs et année	(CLARA, et al., 2005)									(VERGEYNST, et al., 2015)					
Lieu d'étude	Autriche STEP 1			Autriche STEP 2			Autriche STEP 3			Belgique (Schilde)			Belgique (Aalst)		
Types de données	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA
Nature des données (ng/L)	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Moy		%
Sulfamides															
SMX (15)	51,7	24,3	53%	24	91	-279%	75	51	32%	429	250	32%	245	121	50%
TMP (13)										228	29,5	79%	158	29,5	62%
Macrolides															
ERY (7)															
ROX (9)	69	48,7	29%	78	57	27%	25	45	-80%						
Fluoroquinolones															
CIP (9)										978	104	97%	278	107	62%
OFL (6)															
Cyclines															
TC (5)										1658	80,5	90%	148	80,5	45%

LEGENDE :

STEP = Station d'épuration

Influent (ng/L) : eaux usées brutes (avant traitement en STEP)

Effluent (ng/L) : eaux après traitement

Taux d'abattement (TA) (%) : c'est la différence de concentration entre Effluent et Influent. Cette donnée permet de montrer l'efficacité du traitement de la STEP et est exprimé en %. Lorsque le taux d'abattement n'est pas fourni par l'étude, il a été calculé avec la formule suivante :

$$(Effluent/Influent - 1 \times 100)$$

Un **taux d'abattement** positif de 53% signifie que 53% du composé antibiotique a été éliminé de l'Influent à l'Effluent. Il reste ainsi 47% du produit dans l'Effluent.

Un **taux d'abattement négatif** de -80% signifie que la concentration d'antibiotiques a augmentée de 80% entre l'Influent et l'Effluent.

SMX (15) : Le chiffre entre parenthèse après chaque antibiotique indique le nombre d'études scientifiques analysées ayant obtenu un résultat positif au-delà des limites de quantification.

Auteurs et année	(ROSAL, et al., 2010)			(GROS, et al., 2013)									(RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015)			(PAPAGEORGIU, et al., 2016)			(ROBERTS & THOMAS, 2005)		
Lieu d'étude	Espagne (Madrid)			Espagne STEP Girona			Espagne STEP Celrà's			Espagne STEP Castell Platja d'Aro			Espagne			Grèce			Royaume-Uni		
Types de données	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA
Nature des données (ng/L)	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Moy		%
Sulfamides																					
SMX (15)	279	231	17%	528	198	63%	43	27	37%	180	19	89%	383	64,7	83%	87,7	20,2	77%			
TMP (13)	104	99	5%	178	108	39%	17,1	3,92	77%	67	69	-3%	130	110	16%	138	46,7	66%	258	270	-5%
Macrolides																					
ERY (7)	346	331	4%										4,08	9,49	-133%	54,1	12,2	78%	108	212	-96%
ROX (9)				2,9	4,36	-50%	9,67	4,36	55%	9,67	4,36	55%	57,3			28,3	12,2	57%			
Fluoroquinolones																					
CIP (9)	5524	2378	57%	613	2,78	100%	445	147	67%	185	54	71%	933	139	85%	152	199	-31%			
OFL (6)	2275	816	64%	524	67	87%	162	101	38%	73	63	14%	913	105	89%						
Cyclines																					
TC (5)				27,1	22,4	17%	8,13	6,71	17%	27,1	6,71	75%									

Auteurs et année	(KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009)						(BENDZ, et al., 2005)			(ZORITA, et al., 2009)			(GOBEL, et al., 2005)			Médiane des taux d'abattement	TOTAL INFLUENT		TOTAL EFFLUENT	
Lieu d'étude	Royaume-Uni STEP Cilfynydd			Royaume-Uni STEP Coslech			Suède STEP Kallby			Suède STEP Kristianad			Suisse							
Types de données	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA	Influent	Effluent	TA					
Nature des données (ng/L)	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Moy		%	Med		%	%	MIN	MAX	MIN	MAX
Sulfamides																				
SMX (15)	29	10	66%	115	19	83%	20	70	-250%				430	290	33%	50%	20	528	10	290
TMP (13)	2192	1152	47%	2925	876	70%	80	40	50%				290	70	76%	50%	17,1	2925	3,9	1152
Macrolides																				
ERY (7)	1609	1385	14%	2530	696	72%							70	70	0%	4%	4,1	2530	9,5	1385
ROX (9)													20	10	50%	40%	2,9	78	4,4	57
Fluoroquinolones																				
CIP (9)										320	31,5	90%				71%	152	<u>5524</u>	2,8	<u>2378</u>
OFL (6)										22,5	10	56%				60%	22,5	2275	10	816
Cyclines																				
TC (5)																45%	27,1	1658	6,7	80,5

LEGENDE : le minimum et le maximum de chaque antibiotique pour les études analysées sont présentés. Le maximum des maximums est souligné.

3.1.3.2. Variation des concentrations

Au niveau des **concentrations** d'antibiotiques dans les eaux brutes et les eaux finales, l'intervalle de concentrations varie fortement. Cela dépend de plusieurs facteurs comme le type d'eaux usées qui arrivent à la STEP, le type de traitement ou le nombre d'équivalent-habitant.

Les tableaux ci-dessus indiquent que les antibiotiques présentant la plus grande concentration dans les eaux usées brutes sont, par ordre croissant de moyennes de concentrations en ng/L, la ciprofloxacine, l'érythromycine, l'ofloxacine, la triméthoprimine, la tétracycline, le sulfaméthoxazole et la roxithromycine.

L'étude de (CLARA, et al., 2005) présente des concentrations assez faibles car cela concerne une zone rurale d'Autriche (la STEP 1 traite seulement 7.000 équivalent-habitant).

Les quinolones sont très concentrées dans effluents hospitaliers, comme le montre l'étude de (RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015) qui a analysé des eaux usées hospitalières.

Les effluents industriels sont parfois davantage chargés en antibiotiques que les effluents domestiques, comme le montre l'étude de (KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009) qui étudie deux STEP, dont l'une traite des effluents industriels et qui présente des concentrations plus importantes comparées à la station qui ne traite que des effluents ménagers.

La concentration d'antibiotiques dépend également du débit d'affluent qui arrive à la STEP. Le débit dépend lui-même des précipitations. Selon (KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009), un débit deux fois plus faible d'affluent entrant dans la STEP double la concentration de contaminants. Les concentrations de substances polluantes augmentent par temps sec, et diminuent par temps de pluie.

3.1.3.3. Variation du taux d'abattement

En fonction du type de traitement

Le taux d'abattement peut varier en fonction du type de traitement. Plusieurs études ayant analysé l'efficacité d'élimination de produits pharmaceutiques dans les STEP ont comparé divers types de traitements, et notamment la comparaison d'un traitement conventionnel à boues activées (CAS) avec un traitement de filtration sur membrane (MBR).

L'étude de (CLARA, et al., 2005) n'a pourtant observé aucune différence significative entre les deux techniques de traitement. Il semble que la filtration sur membrane ne permet pas réellement une rétention supplémentaire des antibiotiques. Généralement, les membranes utilisées sont des membranes de microfiltration, or, pour retenir des molécules d'antibiotiques, des membranes à porosité plus fine comme les membranes de nanofiltration sont plus efficaces. Ces résultats sont

corroborés par l'étude de (VERGEYNST, et al., 2015) dont les résultats de la comparaison des deux traitements indiquent qu'il n'existe qu'une différence marginale. L'étude de (SIPMA, et al., 2010) confirme cette hypothèse.

Efficacité des traitements

Le tableau montre que la plupart des antibiotiques ne sont que partiellement éliminés après le traitement des eaux usées. Selon les onze études analysées, les taux d'abattement de chaque molécule varient de (minimum-maximum) :

- *Sulfaméthoxazole (SMX)* : -279 à 89% (**médiane : 50%**)
- *Triméthoprim (TMP)* : -5 à 79% (**médiane : 50%**)
- *Erythromycine (ERY)* : -133 à 78% (**médiane : 4%**)
- *Roxithromycine (ROX)* : -80 à 57% (**médiane : 40%**)
- *Ciprofloxacine (CIP)* : 31% à 100% (**médiane : 71%**)
- *Ofloxacine (OFL)* : 14% à 89% (**médiane : 60%**)
- *Tétracycline (TC)* : 17% à 90% (**médiane : 45%**)

Les fluoroquinolones (CIP et OFL) et les sulfamides (SMX et TMP) représentent les plus grands taux de dégradation.

L'élimination des antibiotiques en STEP est principalement due au traitement secondaire, et notamment au phénomène de sorption dans les boues plus qu'à la biodégradation, notamment pour les cyclines (GAO, et al., 2012). L'étape de la floculation peut entraîner l'absorption des antibiotiques dans les floccs et permettre leur élimination (ZORITA, et al., 2009). Cependant, la biodégradation est un processus important dans l'élimination des sulfamides lors du traitement par boues activées (GAO, et al., 2012).

Concernant les macrolides (érythromycine et roxithromycine), leur taux d'abattement est souvent très bas. Cela peut s'expliquer par le fait qu'ils sont principalement excrétés dans la bile et les matières fécales. De ce fait, les molécules sont bloquées dans les particules de fèces et ne sont libérées que lors du traitement biologique, leur concentration est donc sous-estimée dans les mesures d'eaux usées non traitées (SIPMA, et al., 2010).

Bien que, de manière générale, une bonne efficacité d'élimination en STEP est observée, des résidus d'antibiotiques se retrouvent toujours dans les eaux finales rejetées dans le milieu naturel. L'élimination de résidus d'antibiotiques dans des eaux est un processus très complexe qui fait appel à de nombreux mécanismes d'élimination difficiles à prévoir, tels que la dégradation biotique/abiotique ou la sorption (ROBERTS & THOMAS, 2005).

3.1.3.4. Concentration d'antibiotiques dans les boues d'épuration

En sortant de STEP, les boues d'épuration peuvent être chargées en antibiotiques et gènes de résistance. Les boues d'épuration peuvent être utilisées à plusieurs fins : être brûlées, mises en décharge ou utilisées comme amendement en agriculture. Dans le cas d'une mise en décharge ou d'une utilisation comme amendement, une contamination du sol par les antibiotiques peut avoir lieu. Dans le sol, les antibiotiques subissent des phénomènes de sorption/désorption et différentes transformations (biotiques ou abiotiques), qui influent sur leur persistance et leur devenir. La polarité (présence de groupes fonctionnels ionisables comme les carboxyles ou hydroxyles), l'hydrophobicité et la solubilité dans l'eau des produits influencent leur devenir dans l'environnement. Les antibiotiques présents dans le sol peuvent être transportés en profondeur, ou horizontalement vers des sites non pollués. Ils peuvent également se retrouver dans des plantes agricoles par la réutilisation des eaux usées qui contiennent encore des traces de médicaments. (CHRISTOU, et al., 2017). Il existe moins d'études sur la présence d'antibiotiques dans les boues d'épuration que sur les effluents de STEP.

(ZUCCATO, et al., 2010) ont étudié la présence d'antibiotiques dans des boues d'épuration en Italie. Les résultats montrent que la ciprofloxacine présente une concentration de 2090 ng/kg et l'ofloxacine 3407 ng/kg.

Une autre étude menée par (GAO, et al., 2012) a analysé les boues d'épuration dans une STEP américaine. Les résultats montrent une concentration moyenne totale d'environ 1.000 µg/kg de cyclines (OTC, DOC, CTC et TC) et une concentration totale moyenne d'environ 100 µg/kg pour les sulfamides (SDZ, SMZ et SMX).

3.2. Élevage

Tout comme chez l'être humain, une grande partie des antibiotiques utilisés en élevage n'est pas métabolisé et se retrouve dans les excréments/urine ou dans le lisier. Ce lisier peut ensuite être utilisé pour l'épandage, être mis en décharge ou brûlé.

Lorsque le lisier chargé de résidus d'antibiotiques est utilisé comme amendement, les antibiotiques peuvent se propager dans les sols ou les eaux. Une fois dans le sol ou l'eau, ces médicaments peuvent s'accumuler, être absorbés par les plantes et se retrouver, in fine, dans la chaîne alimentaire, affectant à la fois les animaux, l'humain et l'environnement (PAN, et al., 2011).

Les antibiotiques se propagent dans le milieu naturel par plusieurs voies, comme le montre la Figure 12.

- *Déjections des animaux en pâture (entrée directe)* : le ruissellement ou la lixiviation¹⁸ peut polluer les nappes phréatiques ou les zones d'eau environnantes
- *Épandage du lisier utilisé comme amendement (entrée indirecte)*

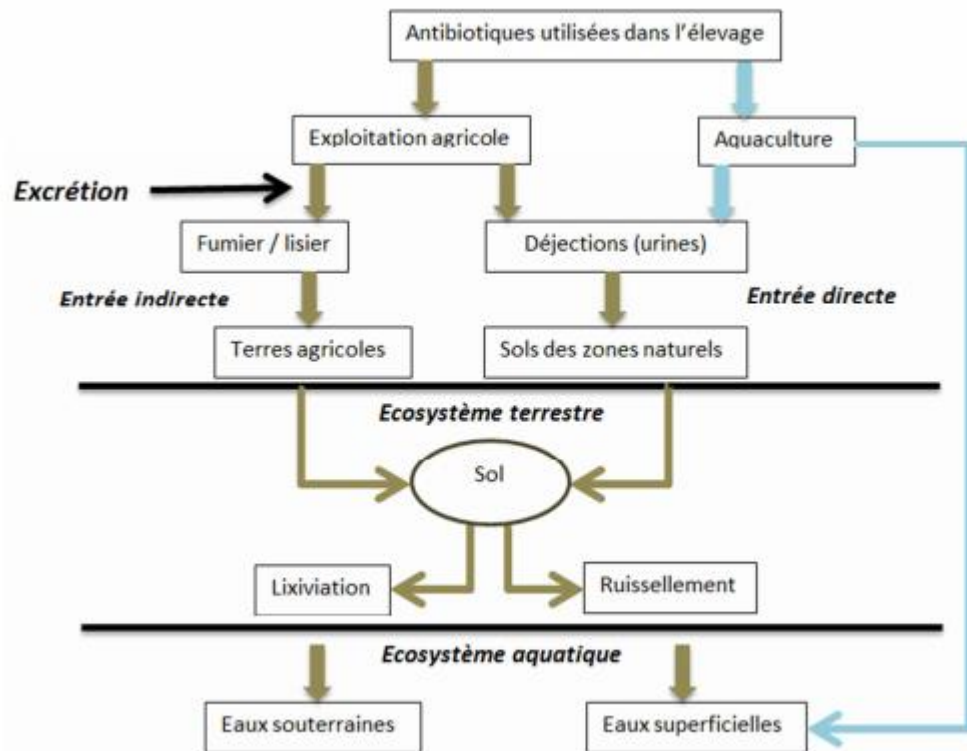


Figure 12 : Schéma représentant les voies d'entrée des antibiotiques utilisés dans l'élevage dans le milieu naturel. Source : ARCHUNDIA PERALTA, 2016.

La famille d'antibiotiques retrouvée le plus fréquemment dans du lisier est la famille des cyclines. Chez les bovins, 75% des chlortétracyclines ingérées par l'animal sont retrouvées dans le fumier et 72% des cyclines ingérées par les porcs se retrouvent dans leurs excréments. Ceci concorde avec de nombreuses études européennes qui confirment la présence de cyclines dans le lisier : entre 0,1 et 46 mg/kg en Autriche (CARBALLO, et al., 2007), 0,1 à 4 mg/kg en Allemagne (HAMSCHEER, et al., 2002) et 0,1 à 24,4 mg/kg au Danemark (JACOBSEN & HALLING-SORENSEN, 2006).

3.3. Aquaculture

Tout comme pour les humains et l'élevage, les antibiotiques non consommés par les poissons ressortent par les excréments, l'urine ou d'autres sécrétions.

La dispersion de résidus d'antibiotiques en aquaculture a lieu de deux manières :

¹⁸ **Lixiviation** : Percolation lente de l'eau à travers le sol permettant la dissolution des matières solides qui y sont contenues. Le liquide résultant est appelé lixiviat.

Tout d'abord, des résidus d'antibiotiques non métabolisés sont excrétés par les branchies et les fèces des organismes aquatiques preneurs d'antibiotiques.

Ensuite, par des granulés non ingérés qui sont directement dispersés dans l'environnement. En effet, la nourriture chargée de médicaments n'est souvent pas consommée en totalité par les organismes aquatiques (cela peut aller jusqu'à 30% de produits non consommés). Les résidus tombent par gravité et se déposent sur les sédiments des enclos d'élevage. Ensuite, dû à des courants d'eau, ces résidus antibiotiques peuvent être transportés en dehors des zones aquacoles, dans le milieu naturel (CABELLO, 2006 ; CABELLO, et al., 2013 ; GAW, et al., 2014).

En se basant sur plusieurs études, (CABELLO, et al., 2013) ont montré que des traces d'oxytétracycline biologiquement active, des quinolones non dégradables, sulfamides (dont la triméthoprime) peuvent persister dans les sédiments durant plusieurs mois après l'injection de nourriture chargé d'antibiotiques dans la production aquacole. Une fois dans le milieu naturel, ces résidus d'antibiotiques peuvent être consommés par des poissons sauvages ou des organismes aquatiques (mollusques et crustacés).

En résumé, nous pouvons retenir...

Les STEP représentent la principale voie de dispersion des antibiotiques dans le milieu naturel. Elles traitent différents types d'eaux usées, dont les concentrations en antibiotiques varient.

Pour les **eaux usées domestiques**, l'analyse de onze études scientifiques indiquent que la concentration maximale pour tous les antibiotiques étudiés est d'environ 5 000 ng/L.

Dans les **eaux hospitalières**, les concentrations en fluoroquinolones sont souvent plus importantes. Cela varie entre environ 4000 et 14 000 ng/L.

Afin d'obtenir des données sur les concentrations d'antibiotiques dans les eaux usées brutes et les eaux traitées ainsi que sur l'efficacité d'élimination des résidus d'antibiotiques en STEP, onze études scientifiques européennes ont été analysées. Les résultats indiquent que l'efficacité de traitement varie **entre 4% et 71%**. Les STEP ne permettent pas un abattement complet des résidus d'antibiotiques, mais elles participent partiellement à leur élimination.

Les concentrations d'antibiotiques dans les STEP dépendent en grande partie du débit. En fonction d'une modification de débit entre l'amont et l'aval de la STEP, les antibiotiques peuvent être plus ou moins dilués et la concentration varie.

D'autres voies d'émissions ont été relevées :

Etant donné que les STEP ne permettent pas un abattement complet des antibiotiques, ceux-ci peuvent se retrouver dans les boues d'épuration et contaminer le sol ou les eaux souterraines.

L'élevage joue également un rôle dans la dispersion d'antibiotiques dans le milieu naturel aquatique. Les déjections d'animaux preneurs d'antibiotiques, ou l'épandage du lisier chargé en antibiotiques peut ruisseler et finir sa course dans le milieu aquatique. Le lisier est généralement chargé en cyclines (entre 0,1 et 46 mg/kg).

Pour finir, la production aquacole nécessite souvent l'ajout d'antibiotiques dans la nourriture des organismes élevés. Ces antibiotiques peuvent être mal assimilés et conduire à une accumulation dans les sédiments ou dans d'autres organismes naturels.

CHAPITRE 4 : PRÉSENCE D'ANTIBIOTIQUES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES NATURELS

Ce chapitre a pour but de déterminer si des antibiotiques sont réellement présents dans les milieux aquatiques naturels et si oui, à quelles concentrations moyennes ? De nombreux chercheurs se sont penchés sur la présence d'antibiotiques dans divers milieux aquatiques à travers le monde : rivières, lacs, fleuves mais aussi zones marines, eaux souterraines et eaux potables. Toutes les classes d'antibiotiques ont été retrouvées.

Ce chapitre offre un tour d'horizon de différentes études déjà menées sur le sujet. Les concentrations diffèrent considérablement d'une étude à l'autre et d'un endroit à l'autre, car cela dépend des modes de consommation, des conditions environnementales et du traitement en STEP. Par exemple, les pays en voie de développement présentent une grande concentration d'antibiotiques à faible coût. De nombreuses études proviennent de Chine, où l'accroissement démographique conséquent entraîne une utilisation massive d'antibiotiques, ce qui engendre des concentrations beaucoup plus importantes que dans nos régions européennes.

Le devenir des antibiotiques dépend de plusieurs facteurs : les propriétés de la molécule antibiotique, les propriétés physico-chimiques (solubilité, potentiel d'adsorption, volatilisation, etc.) et les propriétés biologiques du milieu. Des différences marquées de concentrations ont été observées, et cela en raison des différences de sources, d'intensité de décharge et du comportement spécifique des antibiotiques.

4.1. Facteurs qui influencent la présence et la persistance d'antibiotiques

Les études se concentrent souvent sur les concentrations à court terme des antibiotiques présents dans l'environnement naturel. Mais à long terme, les antibiotiques peuvent subir des transformations biotiques ou abiotiques décrites ici. Les résidus peuvent s'adsorber sur des matières en suspension dans l'eau ou sur des sédiments. Le devenir des antibiotiques et leur persistance dans l'environnement dépend ainsi des propriétés biologiques et physico-chimiques (pH, salinité, matières organiques, température), mais également de l'emplacement géographique et du temps de demi-vie¹⁹ (SHARMA, et al., 2016 ; CHENG, et al., 2014 ; GAW, et al., 2014).

4.1.1. Bioaccumulation

La bioaccumulation des produits pharmaceutiques, et plus spécifiquement des antibiotiques, dans les chaînes trophiques est un sujet encore peu exploré. Le peu d'études existantes s'accordent à dire

¹⁹ **Temps de demi-vie** : il s'agit du temps mis par l'antibiotique pour perdre la moitié de son activité pharmacologique. La fraction de médicament éliminée au cours du temps dépend donc de sa demi-vie.

que cette bioaccumulation existe. Elle est calculée en effectuant le rapport entre la concentration du produit en question dans le biote et sa concentration dans le milieu environnant (sol, eau, etc.) (PUCKOWSKI, et al., 2016).

4.1.2. Sorption²⁰

Les capacités de sorption des antibiotiques varient fortement. « *L'augmentation des phénomènes de sorption sur la phase solide provoque la diminution du transfert du polluant. De la sorte, les composés à forte sorption auront tendance à s'accumuler, tandis que les composés peu réactifs auront tendance à être transportés par ruissellement et drainage et même s'infiltrer vers les eaux souterraines* » (ARCHUNDIA PERALTA, 2016, p. 25-26).

Par exemple, les sulfamides présentent un grand potentiel de migration dans le sol (faible sorption) et vont donc plus facilement polluer les eaux souterraines (SRINIVASAN & SARMAH, 2014).

4.1.3. Dégradation

La dégradation peut être biotique (biodégradabilité) ou abiotique (photodégradation ou hydrolyse).

La photodégradation dépend de la sensibilité des composés à la lumière. Elle sera plus importante dans un environnement d'eau douce peu profond (étang par exemple) et peu turbide que dans le milieu marin en raison des différences de pénétration de la lumière dans le milieu aquatique.

La biodégradabilité est la décomposition partielle ou complète par des organismes (principalement des bactéries hétérotrophes) en molécules simples (LAROUSSE). Lors d'un traitement en STEP, l'efficacité de la biodégradabilité des antibiotiques pendant le processus de traitement par boues activées est une étape importante afin d'assurer une élimination correcte (VÄLITALO, et al., 2017).

Dans les études menées sur la biodégradabilité de composés antibiotiques, les résultats montrent une faible biodégradabilité de la plupart des composés antibiotiques. Citons l'étude d' (ALEXY, et al., 2004) qui ont étudié la biodégradabilité de dix-huit antibiotiques très répandus. Les résultats montrent que dix-sept antibiotiques sur dix-huit étudiés ne sont pas facilement biodégradables. Certains composés s'éliminent partiellement par d'autres mécanismes (photodégradation), mais cela ne minéralise pas complètement les composés actifs.

(GIRARDI, et al., 2011) ont étudié la biodégradation de la ciprofloxacine et les résultats montrent que ce produit est récalcitrant à la biodégradation.

²⁰ **Sorption** : terme incluant les phénomènes d'adsorption et de désorption. L'adsorption est l'union d'un gaz ou d'un solide à la surface d'une autre substance (généralement un solide). La désorption est un processus dans lequel une substance est libérée de la masse ou de la surface d'une autre substance.

(CHEN, et al., 2015) affirment que le sulfaméthoxazole et le triméthoprim sont des composés peu dégradables.

Il existe à l'heure actuelle encore peu d'études sur la biodégradabilité de tels composés dans le milieu naturel. Il est tout de même important de souligner que la biodégradabilité d'un composé peut fortement varier.

Concernant l'hydrolyse, il s'agit de la destruction d'une substance par l'eau. Les quinolones sont très hydrolisables.

4.1.4. Temps de demi-vie

Le temps de demi-vie varie fortement en fonction de l'antibiotique en question. Par exemple :

Dans un réacteur à boues activées, le temps de demi-vie se situe entre 1,6 et 2,5 jours pour la ciprofloxacine et entre 22 et 41 jours pour le triméthoprim (HALLING-SORENSEN, et al., 2000b).

Dans l'eau, le temps de demi-vie de l'amoxicilline varie de 2 jours en été à 9 jours en hiver (ANDREOZZI, et al., 2004) (LEE, et al., 2008), 7 jours pour la roxithromycine et 24 jours pour l'érythromycine (LEE, et al., 2008).

4.1.5. Hydrosolubilité/liposolubilité

La plupart des antibiotiques sont des molécules solubles, notamment les cyclines et les fluoroquinolones qui s'accumulent facilement dans les sédiments (ARPIN-PONT, et al., 2016).

4.2. Concentration dans les différents milieux aquatiques

Les sources possibles d'antibiotiques ayant été établies (STEP, élevage et aquaculture), il s'agit maintenant d'observer leur présence dans les milieux naturels aquatiques. Dans ce point, plusieurs milieux sont analysés : rivières, zones marines et eaux souterraines/eaux potables.

4.2.1. Contribution des stations d'épuration à la contamination des milieux aquatiques naturels par les antibiotiques

À la suite de l'analyse précédente concernant les STEP, il apparaît que celles-ci représentent la principale source de contamination du milieu aquatique naturel. Plusieurs études démontrent qu'en aval des STEP, les concentrations en antibiotiques dans le milieu aquatique augmentent considérablement. Cela montre l'usage aujourd'hui excessif des antibiotiques, et la problématique d'une élimination incomplète en STEP (OSORIO, et al., 2012).

Dans la rivière Ter (Espagne), (RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015) ont dévoilé que les concentrations d'antibiotiques sont en moyenne multipliées par huit entre la rivière 250m en amont et la rivière

250m en aval d'une STEP recueillant des eaux hospitalières et ménagères de la ville de Gérone et présentant un débit de 46 000 à 56 000 m³/jour.

Au Royaume-Uni, (KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009) ont étudié les concentrations d'antibiotiques dans deux rivières (Taff et Ely) avant et après une STEP (présentant un débit de 17 000 à 123 000 m³/jour). Les concentrations augmentent systématiquement, en général d'un facteur deux ou trois (mais pour le triméthoprim, cela passe d'une moyenne de 1 ng/L en amont à 89 ng/L en aval de la STEP dans la rivière Taff).

Comment expliquer que dans une STEP, la concentration entre l'amont et l'aval augmente alors qu'elle diminue dans une autre ? Plusieurs raisons existent.

Tout d'abord, dans le cas où la concentration dans la rivière réceptrice est inférieure à la concentration de la rivière en amont, comme c'est généralement le cas, plusieurs raisons peuvent l'expliquer. Premièrement, le traitement en STEP engendre l'élimination partielle d'une partie des molécules d'antibiotiques. Deuxièmement, il est possible que les effluents bruts de STEP sont peu chargés en antibiotiques, ce qui n'entraîne pas une augmentation significative des concentrations d'antibiotiques dans le milieu récepteur. Enfin, si le débit de la rivière en aval de la STEP est inférieur au débit de la rivière en amont, les antibiotiques sont fortement dilués et les concentrations n'augmentent pas de façon significative. C'est ce qu'ont observé (GARCÍA-GALÁN, et al., 2011) dans leur étude pour les sulfamides.

Ensuite, dans le cas où le taux d'antibiotiques de la rivière réceptrice augmente après une STEP, cela signifie que la STEP a engendré l'introduction d'une grande concentration d'antibiotiques dans le milieu naturel et que les effluents bruts sont nettement plus chargés en antibiotiques que l'eau de la rivière en amont. D'autres raisons peuvent expliquer une augmentation en aval : la présence de métabolites conjugués, l'accumulation des antibiotiques, la désorption des boues ou des biofilms et l'ajout d'autres sources d'antibiotiques (agriculture, élevage, aquaculture) dans les eaux de surface (VÄLITALO, et al., 2017).

4.2.2. Rivières

Les fleuves et rivières reçoivent une grande partie des eaux chargées de résidus d'antibiotiques en provenance des STEP ou de l'élevage.

Le but ici est d'arriver à poser des données chiffrées sur la présence d'antibiotiques dans le milieu aquatique naturel. En quelles concentrations sont-ils présents ? Quels sont les antibiotiques les plus couramment retrouvés ?

Pour ce faire, le Tableau 2 ci-dessous reprend quinze études scientifiques européennes ayant analysé la concentration d'antibiotiques dans des fleuves ou rivières. La date des études présentées varie entre 2003 et 2016.

Pour tenter d'atteindre une analyse la plus exacte et objective possible, les caractéristiques de chaque étude analysée sont décrites en Annexe 4 (p. 116), c'est-à-dire : lieu d'étude, lieu d'échantillonnage, débit moyen, période d'échantillonnage, points de prélèvement et la méthode d'analyse utilisée pour obtenir les chiffres qui figurent dans le tableau.

4.2.2.1. Tableau de résultats

Afin de faciliter la démarche, seuls les antibiotiques les plus couramment analysés et retrouvés dans les études ont été sélectionnés. Il s'agit de : sulfaméthoxazole (SMX), triméthoprim (TMP), érythromycine (ERY), clarithromycine (CLA), ciprofloxacine (CIP), ofloxacine (OFL), norfloxacine (NOR) et oxytétracycline (OTC). Pour qu'un antibiotique soit sélectionné, il doit avoir été mesuré positivement dans au moins quatre études. Le choix de ces antibiotiques ne signifie pas forcément que ce sont les plus utilisés. Même à un faible taux d'utilisation, si la dégradation du composé est faible, celui-ci peut être retrouvé en concentration importante dans le milieu aquatique.

Les études sont classées par ordre alphabétique du pays. En fonction des données fournies par les auteurs, les valeurs sont des moyennes ou des médianes. Sur les données des quinze études, huit sont représentées par des moyennes et sept par des médianes. La nature de la donnée est spécifiée dans le tableau.

Certaines données sont reprises telles quelles des études, et d'autres sont calculées. Toutes les données brutes, ainsi que les données calculées pour arriver à ce tableau sont fournies en Annexe 5 (p. 120).

Le but de ce tableau est de fournir une idée des concentrations dans le milieu aquatique pour chaque antibiotique. Les différentes études et leurs données sont, de par leur nature, leur méthodologie ou leur lieu d'étude, difficilement comparables. Le but ici n'est donc pas de comparer, ou de donner une concentration exacte pour chaque antibiotique, mais bien de présenter une marge de concentration pour les antibiotiques retrouvés le plus couramment dans les milieux aquatiques en Europe.

Tableau 2 : Tableau des concentrations d'antibiotiques dans différentes rivières d'Europe

Auteurs et année	(MORENO-GONZÁLEZ, et al., 2014)	(GARCÍA-GALÁN, et al., 2011)	(FERNÁNDEZ, et al., 2010)	(OSORIO, et al., 2012)	(RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015)	(VIENO, et al., 2006)	(TAMTAM, et al., 2008)	(FEITOSA-FELIZZOLA & CHIRON, 2009)	(CALAMARI, et al., 2003)
Pays	Espagne					Finlande	France		Italie
Rivière	<i>El Albuñón</i>	<i>Ebro</i>	<i>Henaes-Jarama-Tajo</i>	<i>Llobregat</i>	<i>Ter</i>	<i>Vantaa</i>	<i>Seine</i>	<i>Arc</i>	<i>Po</i>
Nature de la donnée (ng/L)	Moy	Med	Med	Moy	Med	Moy	Med	Med	Moy
Sulfamides									
<i>SMX</i> (13)	9,5	60,1	7,8	162,9	40,2		44	23	
<i>TMP</i> (9)	2		9,4	7,2			18		
Macrolides									
<i>ERY</i> (7)				12,9					4,7
<i>CLA</i> (8)	74			25,7	52,9			300,3	4,7
Fluoroquinolones									
<i>CIP</i> (10)				44	28,8	24,2		4,5	5,1
<i>OFL</i> (4)						2,6	30		
<i>NOR</i> (5)				53,6		24,0	22		
Cyclines									
<i>OTC</i> (4)								58	4,8

LEGENDE : le chiffre entre parenthèse après chaque antibiotique indique le nombre d'études scientifiques analysées ayant obtenu un résultat positif au-delà des limites de quantification.

Auteurs et année	(ZUCCATO, et al., 2010)		(WAGIL, et al., 2014)		(PAÍGA, et al., 2016)	(KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009)		(ROBERTS & THOMAS, 2005)	(BENDZ, et al., 2005)	MINIMUM (ng/L)	MAXIMUM (ng/L)
Pays	Italie		Pologne		Portugal	Royaume-Uni			Suède		
Rivière	<i>Po</i>	<i>Arno</i>	<i>Goscicina</i>	<i>Reda</i>	<i>Lis</i>	<i>Taff</i>	<i>Ely</i>	<i>Tyne</i>	<i>Höje</i>		
Nature de la donnée (ng/L)	Moy	Moy	Med	Med	Med	Moy	Moy	Med	Moy		
Sulfamides											
<i>SMX (13)</i>	2,1	5,3			43	1	0,5		2,8	0,5	162,9
<i>TMP (9)</i>					0,5	45	40,5	8,5	12,8	0,5	45
Macrolides											
<i>ERY (7)</i>	2,9	5,4				28	7,5	4,5		2,9	28
<i>CLA (8)</i>	1,7	25,4			13,4					1,7	<u>300,3</u>
Fluoroquinolones											
<i>CIP (10)</i>	8,8	19	1,7	1,7	88,7					1,7	88,7
<i>OFL (4)</i>	10,9	5								2,6	30
<i>NOR (5)</i>			1,7	1,7						1,7	53,6
Cyclines											
<i>OTC (4)</i>	1,1	1,2								1,1	58

LEGENDE : le minimum et le maximum de chaque antibiotique pour les études analysées sont présentés. Le maximum des maximums est souligné.

4.2.2.2. Limites du tableau

Etant donnée la variation de la nature des données présentées, il est difficile de tirer des conclusions exactes et de fournir une médiane ou une moyenne totale. C'est pourquoi le minimum et maximum sont présentés. Pour ce travail, nous garderons comme valeur que la concentration d'antibiotiques dans les rivières peut atteindre jusqu'à 300 ng/L. Or, une concentration au-delà de 200 ng/L n'a été détectée qu'une seule fois pour le clarithromycine en France.

En outre, tous les antibiotiques n'ont pas été étudiés par le même nombre d'études. Dans ce tableau, certains antibiotiques sont analysés treize fois (sulfaméthoxazole), alors que d'autres ne sont analysés que quatre fois (oxytétracycline).

C'est pourquoi ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

4.2.2.3. Analyse des résultats

En considérant les maximums retrouvés pour les antibiotiques étudiés, ceux dont les concentrations sont les plus importantes dans les rivières européennes sont le clarithromycine, suivi du sulfaméthoxazole et du ciprofloxacine.

Cette analyse d'articles a permis de montrer que des antibiotiques sont présents dans les rivières européennes à une concentration allant jusqu'à **300 ng/L**.

4.2.3. Zones marines

Quand une fraction considérable de résidus d'antibiotiques se jette dans les rivières ou les fleuves, une partie se déverse finalement dans l'environnement marin. A cela s'ajoute le rejet direct des STEP des villes côtières en mer ainsi que l'aquaculture qui est une source supplémentaire, mais non moins négligeable, d'antibiotiques en milieu marin. Les eaux usées des paquebots peuvent également contaminer les eaux marines. De façon plus secondaire, des eaux souterraines côtières contaminées peuvent également polluer les eaux marines côtières. En raison de l'augmentation croissante des activités humaines, les zones côtières subissent de plus en plus de pression concernant la pollution par des produits pharmaceutiques.

Etant donné la dilution très importante de résidus d'antibiotiques en milieu marin, les concentrations, et de ce fait les impacts, sont moins importants que dans les rivières. Plusieurs études ont analysé la présence et les concentrations d'antibiotiques dans ce milieu. Cinq études de 2013 à 2017 ont été retenues dans ce travail et servent de base pour donner une estimation des concentrations retrouvées dans le milieu marin européen.

Pour tenter d'atteindre une analyse la plus exacte et objective possible, les caractéristiques de chaque étude analysée sont décrites en Annexe 6 (p. 133), à savoir : lieu d'étude, date d'échantillonnage et les sites d'échantillonnage.

4.2.3.1. Tableau de résultats

Afin de faciliter la démarche, seuls les antibiotiques les plus couramment analysés et retrouvés dans les études ont été sélectionnés. Il s'agit de : sulfaméthoxazole (SMX), triméthoprim (TMP), clarithromycine (CLA), ofloxacine (OFL) et enrofloxacin (ENR).

Les études sont classées par ordre alphabétique d'auteurs. Tous les nombres présentés sont des valeurs médianes. Certaines valeurs sont reprises telles quelles des études, et d'autres sont calculées. Toutes les données brutes, ainsi que les données calculées pour arriver à ce tableau sont fournies en Annexe 7 (p. 134).

Le but de ce tableau est de fournir une idée des concentrations dans le milieu marin pour chaque antibiotique. Les différentes études et leurs données sont, de par leur nature, leur méthodologie ou leur lieu d'étude, difficilement comparables. Le but ici n'est donc pas de comparer, ou de donner une concentration exacte pour chaque antibiotique, mais bien de présenter une marge de concentration pour les antibiotiques retrouvés le plus couramment dans les milieux marins en Europe.

Tableau 3 : Tableau des concentrations d'antibiotiques dans différentes mers d'Europe

Auteurs et année	(ALYGIZAKIS, et al., 2016)	(BORECKA, et al., 2015)	(BRUMOVSKÝ, et al., 2017)	(LOOS, et al., 2013)	(NÖDLER, et al., 2014)					MAXIMUM (ng/L)
Pays	Grèce	Pologne	Italie		Allemagne	Grèce et Turquie	Italie		Espagne	
Mer	<i>Golfe Saronique et baie d'Elefsis</i>	<i>Baltique</i>	<i>Méditerranée</i>	<i>Adriatique</i>	<i>Baltique</i>	<i>Egée et Dardanelles</i>	<i>Adriatique</i>	<i>Adriatique (Venise)</i>	<i>Baléares</i>	
Nature de la donnée (ng/L)	Med	Med	Med	Med	Med	Med	Med	Med	Med	
Sulfamides										
<i>SMX (9)</i>	0,1	9,5	0,0095	0,4	21	3,8	3,6	6,7	1,3	<u>21</u>
<i>TMP (2)</i>	0,2	2								2
Macrolides										
<i>CLA (6)</i>	0,5				14	16	3,8	8,5	3,8	16
Fluoroquinolones										
<i>OFL (1)</i>	0,8									0,8
<i>ENR (1)</i>		5								5

LEGENDE : le chiffre entre parenthèse après chaque antibiotique indique le nombre d'études scientifiques analysées ayant obtenu un résultat positif au-delà des limites de quantification.

Le maximum de chaque antibiotique pour les études analysées est présenté. Le maximum des maximums est souligné.

4.2.3.2. Limites du tableau

Etant donnée la variation de la nature des données présentées, il est difficile de tirer des conclusions exactes et de fournir une médiane ou une moyenne totale. C'est pourquoi le minimum et maximum sont présentés. Pour ce travail, nous garderons comme valeur que la concentration d'antibiotiques dans les mers européennes peut atteindre environ 20 ng/L.

En outre, tous les antibiotiques n'ont pas été étudiés par le même nombre d'études. Dans ce tableau, certains antibiotiques sont analysés neuf fois (sulfaméthoxazole), alors que d'autres ne sont analysés qu'une fois (ofloxacine et enrofloxacine).

C'est pourquoi ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

4.2.3.3. Analyse des résultats

L'analyse de ces cinq études européennes montre que les deux antibiotiques retrouvés le plus régulièrement et en plus grande concentration dans le milieu marin sont le sulfaméthoxazole et le clarithromycine.

Cette analyse d'articles a permis de montrer que des antibiotiques sont présents dans le milieu naturel marin européen à une concentration allant jusqu'à **environ 20 ng/L**. C'est considérablement inférieur aux concentrations retrouvées dans les rivières (300 ng/L). Cela est principalement dû au facteur de dilution dans le milieu marin.

En Europe, la concentration en milieu marin reste donc très faible. Mais ce n'est pas le cas partout dans le monde. En effet, (ARPIN-PONT, et al., 2016) a réalisé un état de la littérature concernant la présence de produits pharmaceutiques en eau marine en Europe, Amérique du Nord et Asie. Les résultats montrent que les antibiotiques les plus couramment retrouvés sont : l'érythromycine, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime, avec des concentrations variant de 0,24 à 1 900 ng/L (concentration maximale pour l'érythromycine dans un port de Chine où il y a très peu d'échanges d'eau avec l'extérieur) (ARPIN-PONT, et al., 2016).

Les résidus d'antibiotiques dans le milieu marin peuvent également s'accumuler dans les sédiments. En cas de modifications des caractéristiques du milieu (telles que des variations de pH ou de salinité) ou d'évènements climatiques, les résidus peuvent être remis en suspension dans l'eau (GAW, et al., 2014).

4.2.4. Eaux souterraines et eau potable

Les eaux de surface contaminées représentent la plus grande source de pollution des eaux souterraines par les antibiotiques. Les résidus pharmaceutiques sédimentent et se lixivient jusque

dans les eaux souterraines. Les concentrations d'antibiotiques se sont avérées plus importantes dans des sites d'eaux souterraines proches des rivières ou des ruisseaux (YAO, et al., 2015).

Moins d'études sont disponibles concernant les eaux souterraines ou potables par rapport aux eaux de surface ou eaux usées.

Une étude portugaise ayant analysé la présence de composés pharmaceutiques dans l'eau souterraine et l'eau potable de Lisbonne montre que les concentrations d'antibiotiques restent **inférieures à 5 ng/L** (GAFFNEY, et al., 2015).

D'autres études ont tenté de trouver des traces d'antibiotiques dans l'eau potable en Europe, mais peu se sont révélées concluantes, à l'image de l'étude de (RIVA, et al., 2018) qui a analysé divers antibiotiques dans l'eau potable de la région de Milan (Italie). Les résultats montrent que l'eau potable à la sortie de la station de potabilisation ne montre aucune trace d'antibiotiques (mais il y a bien des traces d'autres composés pharmaceutiques). L'efficacité d'élimination des résidus d'antibiotiques en station de potabilisation est un fait appuyé par (GAFFNEY, et al., 2015).

Les concentrations dans les eaux souterraines et l'eau potable restent donc très minimes. Cela peut s'expliquer par la dilution de l'eau contaminée par les antibiotiques avec d'autres masses d'eau et par le temps de séjour des antibiotiques dans l'aquifère. Les concentrations d'antibiotiques diminuent avec la profondeur d'échantillonnage des eaux souterraines (YAO, et al., 2015).

4.3. Variation saisonnière

Tous les résultats énoncés plus haut varient en fonction de la saison. C'est ce qui explique les variations de concentrations.

Dès lors que les intervalles approximatifs de concentrations d'antibiotiques sont fixés dans les différents milieux aquatiques, il est intéressant de s'interroger sur les critères de variation de concentrations. Est-ce que les concentrations d'antibiotiques dans les milieux aquatiques sont constantes au cours du temps ? Existe-t-il une variation saisonnière ? Comment l'expliquer ?

Plusieurs facteurs influencent la présence et la concentration d'antibiotiques : la promiscuité du milieu avec une STEP et le type de traitement, le débit d'effluent, la taille de la population urbaine environnante, la présence d'élevage ou d'aquaculture à proximité, mais également la biodégradation et photodégradation ainsi que les saisons. Dans le milieu marin : le nombre, la taille et le débit du fleuve se déchargeant dans le milieu marin influencent également la présence ou non d'antibiotiques (PAÍGA, et al., 2016).

En fonction de la saison, les concentrations de chaque antibiotique varient. Plusieurs études ont tenté de comprendre ces variations, les raisons sont multiples :

Tout d'abord, la **consommation d'un antibiotique** peut varier au cours de l'année. Par exemple si un antibiotique est utilisé dans le but de contrer une bactérie qui se développe davantage en hiver, les concentrations seront plus importantes à cette saison (CLARA, et al., 2005).

Ensuite, la saison peut engendrer une variation de concentrations par une variation du **débit**. En Europe, différents types de climat existe. Et en fonction du climat de la région, le régime hydrologique varie, ce qui influence le débit du cours d'eau. Le régime hydrologique dépend de plusieurs facteurs tels que le régime des précipitations, la nature du bassin versant, la situation géographique ou le taux d'infiltration. Il existe plusieurs types de régimes hydrologiques en Europe (ECHO, s.d.):

- *Régime glaciaire* : débit très important en été et très faible en hiver
- *Régime nival* : importantes crues au printemps
- *Régime pluvial pur (océanique)* : débit plus important en hiver (ex : la Seine ou la Meuse)

Il existe également des régimes mixtes (avec plusieurs pics de débit). De ce fait, en fonction du régime hydrologique, le débit varie, ce qui peut influencer la concentration des antibiotiques dans l'eau. Plus le débit d'une eau est important, plus l'antibiotique sera dilué et donc présent en concentration moins importante. Il y a ainsi une corrélation négative entre le débit et la concentration, c'est-à-dire que les niveaux de concentrations diminuent quand le débit augmente (OSORIO, et al., 2012).

Enfin, la **biodégradation**, **photodégradation** et la **sorption** jouent un rôle important dans l'élimination de résidus d'antibiotiques dans l'eau. Et l'efficacité de celles-ci varie avec la température (qui dépend de la saison). La sorption augmente quand la température diminue, alors que l'efficacité de la biodégradation et photodégradation diminuent quand la température diminue. Cela signifie qu'en hiver, quand les températures sont plus froides, la dégradation est plus lente, provoquant une augmentation des concentrations. Alors qu'en été, la photolyse et l'activité microbienne augmentent et facilitent la dégradation des résidus de composés pharmaceutiques (LACEY, et al., 2012 ; OSORIO, et al., 2012).

De nombreuses études européennes montrent que, de manière générale, les concentrations sont bien plus importantes en hiver (entre novembre et février) qu'en été : dans une STEP en Irlande, (LACEY, et al., 2012) et dans plusieurs rivières d'Espagne (OSORIO, et al., 2012 ; FERNÁNDEZ, et al., 2010 ; MORENO-GONZÁLEZ, et al., 2014). C'est notamment vrai pour le sulfaméthoxazole.

Il existe des exceptions, comme dans une étude menée en Grèce où l'ampicilline et la ciprofloxacine ont été retrouvées en concentration plus importante en hiver (PAPAGEORGIU, et al., 2016).

Le **triméthoprim** a été retrouvé toute l'année à des concentrations similaires, car c'est un des composés les plus utilisés et il est peu dégradable (PAPAGEORGIU, et al., 2016 ; KOSMA, et al., 2014 ; OSORIO, et al., 2012 ; MORENO-GONZÁLEZ, et al., 2014).

4.4. Impacts des caractéristiques des antibiotiques sur leur présence et leur devenir dans les milieux aquatiques naturels

Les **sulfamides** sont très stables dans l'eau et se dégradent lentement. En raison de leur grande solubilité dans l'eau et de leur faible capacité de sorption, les sulfamides sont susceptibles d'être transportés dans les eaux de surface ou souterraines (DENG, et al., 2016).

Dans l'analyse réalisée dans ce travail, le sulfaméthoxazole présente une concentration maximale de 163 ng/L dans les rivières et de 21 ng/L dans les zones marines.

Les **fluoroquinolones** sont parmi les plus persistants dans l'environnement. En raison de leur forte capacité d'adsorption et de leur faible potentiel de dégradation, elles s'adsorbent sur des particules et s'accumulent facilement, notamment dans les sédiments (CHENG, et al., 2014 ; LI, et al., 2012 ; DENG, et al., 2016 ; GRENNI, et al., 2018). L'étude de (DORIVAL-GARCÍA, et al., 2013) a montré que la sorption sur les boues activées lors du traitement en STEP est la voie d'élimination la plus efficace pour les fluoroquinolones.

Ce n'est pas le cas pour l'ofloxacine, qui subit vraisemblablement une atténuation naturelle dans la rivière, due à une photo ou biodégradation (OSORIO, et al., 2012). La sensibilité des fluoroquinolones à la photodégradation est appuyée par (HALLING-SORENSEN, 2000a).

Dans l'analyse de ce travail, quatre fluoroquinolones ont été étudiées. Les concentrations maximales retrouvées sont de :

- Ciprofloxacine : 88,7 ng/L dans les rivières
- Ofloxacine : 30 ng/L dans les rivières et 0,8 ng/L dans les zones marines
- Norfloxacine : 53,6 ng/L dans les rivières
- Enrofloxacine : 5 ng/L dans les zones marines

Les **cyclines** sont relativement solubles dans l'eau et sont facilement absorbées par les sédiments, ce qui rend leur présence dans l'eau plus rare. Mais lorsque celles-ci sont données en granulé (dans le cas de l'aquaculture), la persistance peut augmenter (TANG, et al., 2015).

Les cyclines sont en effet peu présentes dans l'environnement aquatique comme le montrent les analyses réalisées dans le cadre de ce travail. La cycline la plus souvent retrouvée est l'oxytétracycline (qui a été retrouvée dans seulement quatre études européennes sur les rivières) à une concentration maximale de 58 ng/L. En outre, (ARIKAN, et al., 2008) indiquent que la concentration de cyclines dans une rivière ne peut être due qu'à l'épandage de lisier provenant de l'élevage.

Les **macrolides** sont très persistants et s'accumulent facilement dans les sédiments et les organismes (faible dégradation) (BURRIDGE, et al., 2010) (GRENNI, et al., 2018).

Dans ce travail, les macrolides les plus couramment retrouvés dans les milieux aquatiques européens sont l'érythromycine et la clarithromycine aux concentrations maximales suivantes :

- Erythromycine : 28 ng/L dans les rivières
- Clarithromycine : 300 ng/L dans les rivières et 16 ng/L dans les zones marines

Les **bêta-lactamines** (et notamment l'amoxicilline et la pénicilline) sont sensibles à l'oxydation biologique et physico-chimique car ce sont des métabolites naturels (BURRIDGE, et al., 2010). Elles sont généralement peu retrouvées dans l'eau, cela peut s'expliquer par le fait que celles-ci soient très hydrolysables (ZOU, et al., 2011).

Maintenant que des concentrations chiffrées ont été émises sur la présence d'antibiotiques dans les eaux, et que la variation saisonnière a été comprise et prise en compte, qu'en est-il de l'impact de ces antibiotiques ? Quels problèmes la présence de ces antibiotiques dans le milieu aquatique naturel posent-ils et pourquoi ? Quels sont les impacts au niveau de la santé humaine, animale et du fonctionnement des écosystèmes ?

En résumé, nous pouvons retenir...

Ce chapitre s'est intéressé à la présence d'antibiotiques ou de résidus d'antibiotiques dans les milieux aquatiques naturels.

Certains facteurs influencent la présence ou non d'antibiotiques dans les milieux aquatiques, il s'agit surtout de la bioaccumulation, la sorption, la dégradation, le temps de demi-vie des molécules et parfois de l'hydrosolubilité ou liposolubilité.

Plusieurs études ont été explorées afin de fournir une gamme de concentrations en antibiotiques retrouvés dans les différents milieux aquatiques européens. De façon globale, les concentrations retrouvées par divers scientifiques dans les milieux aquatiques européens sont de l'ordre du ng/L.

Pour les rivières, quinze études ont été analysées. Les résultats montrent une concentration d'antibiotiques jusqu'à 300 ng/L (clarithromycine en France).

Pour les **zones marines** européennes, cinq études ont été analysées. Les résultats montrent une concentration maximale jusqu'à 20 ng/L (sulfaméthoxazole en mer Baltique).

Dans les **eaux souterraines**, les concentrations en antibiotiques sont très basses, voire inexistantes. Les quelques études qui ont trouvées des traces d'antibiotiques en eaux souterraines parlent de concentrations inférieures à 5 ng/L. Les stations de potabilisation éliminent efficacement tous les résidus d'antibiotiques.

Les concentrations en antibiotiques peuvent varier en fonction de la saison à cause de plusieurs facteurs : la consommation, le changement de débit ou la bio/photodégradation.

CHAPITRE 5 : IMPACTS DE LA PRÉSENCE D'ANTIBIOTIQUES DANS LE MILIEU NATUREL

Les impacts causés par la présence d'antibiotiques dans le milieu aquatique sont encore mal connus par le monde scientifique. Depuis quelques années, les études sur le sujet se multiplient. Tant qu'un consensus n'existera pas quant au réel impact des antibiotiques sur les milieux aquatiques, la mise en place de réglementations et de normes restera ardue.

5.1. Évaluation des impacts

5.1.1. Critère d'évaluation des impacts

L'évaluation des impacts est possible grâce à trois critères : *persistance*, *bioaccumulation* et *toxicité* (PBT). Ces critères sont utilisés à l'échelle européenne pour des documents de références concernant l'évaluation et l'autorisation de certaines substances chimiques. Mais il faut garder à l'esprit que si l'évaluation d'un composé par ces trois critères indique que celui-ci est sans danger, ce n'est pas forcément le cas. Par exemple, si un antibiotique faiblement persistant est rejeté continuellement à de petites quantités, cela peut engendrer des impacts très conséquents (TAMTAM, 2008).

La persistance : du fait de leur nature, les antibiotiques doivent être assez stables pour atteindre leur but, mais être éliminés pour ne pas générer d'effets à long terme. Les études réalisées sur la persistance des antibiotiques se sont surtout concentrées sur leur persistance dans les sédiments. Les résultats indiquent souvent une forte persistance de la part des antibiotiques de la famille des fluoroquinolones et des cyclines, qui sont donc peu biodégradables (TAMTAM, 2008).

Bioaccumulation : « *La bioaccumulation correspond à l'accumulation dans l'organisme d'une substance à partir du milieu physique environnant (bioconcentration) et de la nourriture* » (TAMTAM, 2008, p. 37). La bioaccumulation est influencée par la persistance et le potentiel lipophile du composé.

Ecotoxicité : les études de toxicité de produits pharmaceutiques sur des organismes aquatiques s'effectuent en utilisant des organismes indicateurs. En général, des microorganismes témoins sont utilisés pour évaluer la toxicité. Dans le milieu aquatique, il s'agit bien souvent des cyanobactéries, des protéobactéries, des micro-algues ou d'algues vertes (VÄLITALO, et al., 2017). Mais si certaines molécules montrent un seuil de toxicité assez bas, cela ne signifie pas pour autant qu'elles sont inoffensives. En effet, dans le cas où l'exposition aux polluants est chronique et à long terme ou si il existe une exposition simultanée à plusieurs substances, les impacts peuvent se multiplier. Tous les antibiotiques ne sont pas aussi nocifs les uns que les autres. L'écotoxicité dépend de plusieurs

critères : le taux de consommation du produit, la fréquence de détection, la persistance dans l'environnement, le temps d'exposition et les effets toxiques détectés (VÄLITALO, et al., 2017).

5.1.2. Facteurs de toxicité

5.1.2.1. Temps d'exposition

En fonction du temps d'exposition à la présence de l'antibiotique, la toxicité peut être aigüe ou chronique²¹.

Une étude a analysé les différences de toxicité entre une exposition aigüe et chronique à des antibiotiques sur différents organismes (notamment bactéries, crustacés et poissons). Les résultats montrent que les tests chroniques présentent une plus grande toxicité que les tests aigus (ISIDORI, et al., 2005). Dans la plupart des études analysant l'impact d'antibiotiques sur les organismes aquatiques, une exposition chronique est utilisée.

5.1.2.2. Effets conjugués

Les polluants, et notamment les composés pharmaceutiques, se présentent rarement de manière isolée dans une masse d'eau. De ce fait, une exposition simultanée à plusieurs polluants est généralement observée, ce qui provoque des effets conjugués ou synergiques, c'est-à-dire dont les effets sont supérieurs à la somme des effets causés par un polluant isolé (BURRIDGE, et al., 2010).

Certaines études scientifiques analysent l'impact d'un seul antibiotique, mais généralement les auteurs choisissent d'étudier soit plusieurs antibiotiques, soit un cocktail de composés pharmaceutiques. Dans les faits, une masse d'eau contient souvent un grand nombre de contaminants, il est donc plus pertinent d'étudier l'impact d'un groupe de composés, plutôt que l'impact d'un composé ciblé.

5.1.2.3. Concentration efficace médiane

Pour permettre une comparaison de l'impact des différents antibiotiques, plusieurs auteurs utilisent la valeur CE₅₀ (concentration efficace médiane). Il s'agit de « *la concentration du produit chimique (antibiotique) nécessaire pour provoquer une réponse à mi-chemin entre la réponse de base et la réponse maximale* » (VÄLITALO, et al., 2017, p. 561). En d'autres termes, il s'agit de la concentration à laquelle 50% des effets maximaux sont observés.

²¹ **Toxicité aigüe** : à court terme. Il s'agit de l'exposition soudaine à une seule grande dose de polluant, provoquant des effets immédiats.

Toxicité chronique : à long terme. Il s'agit d'une exposition persistante et continue de plusieurs doses de polluants sur un long laps de temps.

5.1.2.4. Toxicité en fonction du mode d'action de l'antibiotique

L'impact des antibiotiques dépend notamment des mécanismes d'action de chaque famille d'antibiotiques précitées. (FU, et al., 2017) ont démontré que les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des protéines (macrolides et cyclines) ou les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des précurseurs des bases de l'ADN (acide folique) tels que les sulfamides présentent un effet particulièrement toxique, notamment sur les algues. Alors que les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi cellulaire (pénicillines) ou de la synthèse des acides nucléiques (quinolones) sont beaucoup moins toxiques.

5.2. Impacts sur le traitement en station d'épuration

La présence d'antibiotiques dans les eaux brutes qui arrivent en STEP peut engendrer des effets négatifs sur le traitement d'épuration, et notamment sur les bactéries qui jouent un rôle dans le traitement biologique.

L'étude de (SCHMIDT, et al., 2012) a analysé la présence de ciprofloxacine, sulfaméthoxazole et triméthoprime. Les résultats montrent qu'un impact sur l'étape de nitrification²² d'une STEP n'est visible qu'à partir de 40 mg/L (40x10⁶ ng/L). Une telle concentration n'a pas été retrouvée dans les études analysées pour ce travail. L'inhibition de la nitrification en STEP peut engendrer l'accumulation de nitrite, un composé azoté très toxique.

Au contraire, l'étude de (DORIVAL-GARCÍA, et al., 2013) n'a montré aucun effet négatif de la présence de quinolones sur l'activité biologique en STEP.

5.3. Impacts environnementaux – Pour la faune et la flore aquatique

La présence d'antibiotiques représente un risque surtout pour les microorganismes, mais également les plantes et tous les organismes aquatiques (TANG, et al., 2015 ; WANG, et al., 2017).

5.3.1. Sur le microbiote²³ ou les bactéries

5.3.1.1. Microcosme aquatique

(CABELLO, 2006) a étudié l'impact de la présence d'antibiotiques dans les sédiments à la suite d'une activité d'aquaculture. Les résultats montrent que ceux-ci provoquent des altérations sur la composition de la microflore et des changements de la diversité du microbiote. À cela s'ajoute un accroissement des bactéries résistantes. Étant donné le rôle capital du microbiote dans l'équilibre trophique aquatique, ces antibiotiques peuvent perturber les équilibres écologiques.

²² **Nitrification** : étape de traitement qui permet d'éliminer l'azote des eaux usées. L'ammonium est d'abord transformé en nitrite, puis celui-ci est transformé en nitrate.

²³ **Microbiote** : ensemble des microorganismes qui peuplent un microbiome (bactéries, levures, virus).

À des concentrations de 0,55 à 3,97 µg/L pour le triméthoprime et de 0,76 à 404,94 µg/L pour le sulfaméthoxazole, des conséquences sur la demande en oxygène dissous²⁴, sur le pH et l'alcalinité²⁵ d'un microsome aquatique de laboratoire ont été révélées. La demande en oxygène et le pH diminue, alors que l'alcalinité augmente lorsque les concentrations en antibiotiques augmentent (BRAIN, et al., 2004).

5.3.1.2. Bactéries

En raison de leur nature procaryote, les bactéries sont supposées être très sensibles aux antibiotiques. Mais (VAN DER GRINTEN, et al., 2010) ont testé l'impact de la présence d'antibiotiques sur des bactéries à des concentrations de 100 à 10⁶ ng/L. Les résultats montrent qu'après seulement trente minutes d'exposition, aucun impact n'a été détecté. Les auteurs de l'étude pensent qu'avec un temps d'exposition plus long, les bactéries subissent des effets notables. (VÄLITALO, et al., 2017) confirment que l'impact d'antibiotiques sur des bactéries est peu présent en-dessous de 5 heures d'exposition.

5.3.2. Sur les microorganismes photosynthétiques²⁶

Les microorganismes photosynthétiques sont représentés par le phytoplancton²⁷ (les cyanobactéries et les microalgues). Ces algues photosynthétiques sont essentielles à la survie d'un écosystème aquatique, elles représentent la base des réseaux trophiques des milieux aquatiques puisqu'elles assurent la production primaire. Elles permettent la production de l'oxygène et des substances organiques nécessaires pour la survie d'autres formes de vie aquatique. Des perturbations dans leurs populations engendreraient des conséquences négatives sur l'équilibre de l'écosystème (appauvrissement en oxygène et baisse de la productivité primaire), et donc sur les niveaux trophiques supérieurs (CARUSSO, et al., 2018). Les microalgues et cyanobactéries sont de très bons indicateurs de pollution et de qualité de l'eau (VÄLITALO, et al., 2017 ; LIU, et al., 2011 ; NIE, et al., 2013).

5.3.2.1. Concentration médiane efficace

Afin d'appréhender la toxicité éventuelle des antibiotiques dans le milieu aquatique, il est intéressant de se focaliser sur la concentration efficace médiane (CE₅₀) de divers antibiotiques sur les microorganismes aquatiques. (VÄLITALO, et al., 2017) ont réalisé une revue de la littérature avec

²⁴ **Oxygène dissous** : la concentration en oxygène dissous est l'un des paramètres les plus importants pour évaluer la qualité d'une masse d'eau. L'oxygène est indispensable à la vie aquatique et aux processus de dégradation (qui permettent notamment l'autoépuration de certains polluants).

²⁵ **Alcalinité** : permet de stabiliser le pH.

²⁶ **Microorganismes photosynthétiques (cyanobactéries et microalgues)** : les cyanobactéries sont des organismes procaryotes, alors que les microalgues sont des organismes eucaryotes.

²⁷ **Phytoplancton** : ensemble des organismes végétaux qui demeurent en suspension dans l'eau, sans pouvoir opposer de résistance effective aux courants, et qui trouvent dans ce milieu leurs conditions normales d'existence. Le phytoplancton est le producteur primaire le plus important dans l'océan, c'est la base de la chaîne alimentaire.

pour but notamment de fournir une valeur CE_{50} à plusieurs antibiotiques. Ses résultats montrent que les médianes totales de CE_{50} sont de :

- Pour les cyanobactéries : 0,09 mg/L
- Pour les algues vertes : 6,8 mg/L
- Pour les protéobactéries : 14,5 mg/L

5.3.2.2. *Cyanobactéries (algues bleues)*

Les cyanobactéries sont des microorganismes procaryotes qui réalisent la photosynthèse. Elles contribuent largement à la présence d'oxygène dans le milieu aquatique et à la fixation du dioxyde de carbone et de l'azote atmosphérique (VÄLITALO, et al., 2017).

À la suite de leur analyse sur la toxicité des antibiotiques et au vu des résultats des CE_{50} de l'étude de (VÄLITALO, et al., 2017), il en résulte que les cyanobactéries sont nettement plus sensibles à la présence d'antibiotiques que les algues vertes ou les protéobactéries. La CE_{50} des cyanobactéries est souvent inférieure à 1mg/L (1.000.000 ng/L), alors qu'elle est généralement supérieure pour les algues vertes et les protéobactéries. Puisque les antibiotiques ont un effet bactériostatique ou bactéricide, ils ont un impact sur la croissance des bactéries, ce qui fait des cyanobactéries (organismes procaryotes) les organismes les plus sensibles aux antibiotiques (VÄLITALO, et al., 2017). La sensibilité plus importante des cyanobactéries est un fait appuyé par (HALLING-SORENSEN, 2000a) et par (VAN DER GRINTEN, et al., 2010), pour autant que la mesure de la croissance soit prise comme critère de sélection. Lorsque le critère photosynthétique est utilisé, seulement 50% des antibiotiques présentent un impact plus important pour les cyanobactéries que pour les algues vertes.

L'impact des antibiotiques sur la croissance des cyanobactéries est appuyé par (POMATI, et al., 2004) qui ont analysé l'impact de l'érythromycine sur une espèce de cyanobactérie. Les résultats montrent que l'érythromycine a provoqué une diminution de la croissance à partir de 10 µg/L (en-deçà, l'antibiotique semble stimuler la croissance).

Les antibiotiques (notamment les fluoroquinolones) peuvent également provoquer, à des concentrations tests variant de 0,002 à 10 mg/L, l'inhibition de la synthèse des protéines des cyanobactéries (HALLING-SORENSEN, 2000a) ou impacter la réplication de leur ADN (LIU, et al., 2011), ce qui impacte la croissance des cyanobactéries.

5.3.2.3. *Microalgues (algues vertes)*

Les scientifiques ayant analysé l'impact de la présence d'antibiotiques sur des microalgues relèvent plusieurs types de dysfonctionnements :

Tout d'abord, l'impact le plus couramment repris est l'affaiblissement ou l'inhibition des mécanismes impliqués dans le métabolisme des chloroplastes (organismes semi-autonomes) et de la **photosynthèse** des algues vertes (VÄLITALO, et al., 2017 ; LIU, et al., 2011). Les antibiotiques peuvent impacter le métabolisme des chloroplastes, ce qui engendre des perturbations sur la photosynthèse, et donc sur la croissance des cellules (LIU, et al., 2011 ; VÄLITALO, et al., 2017). L'efficacité photosynthétique est un critère de jugement important dans la mesure des impacts des antibiotiques sur les organismes aquatiques (VAN DER GRINTEN, et al., 2010).

L'impact des antibiotiques sur la photosynthèse des algues vertes est appuyé par plusieurs études :

L'étude de (LIU, et al., 2011) a mis en contact une algue verte avec de l'érythromycine (concentrations tests de 0,06 à 0,3 mg/L), ciprofloxacine et sulfaméthoxazole (concentrations tests de 0,5 à 2,5 mg/L). Les résultats montrent que la photosynthèse de l'algue verte est très impactée par la présence d'érythromycine, à 0,3 mg/L (soit 300.000 ng/L), le taux de photosynthèse est inférieur à 25%.

(VANNINI, et al., 2011) ont étudié l'impact d'un cocktail de composés pharmaceutiques (dont des antibiotiques) sur une algue verte à des concentrations tests variant de 26 à 249 ng/L (ce qui est beaucoup plus représentatif des concentrations retrouvées dans l'environnement aquatique naturel en Europe). Les résultats montrent que toutes les algues soumises au cocktail gardent des traces, mais aucun effet de perturbation de la croissance des algues ou sur le génome n'a été découvert. Cependant, ils ont remarqué que les chloroplastes des algues sont très sensibles à la présence de médicaments. En effet, ils ont observé une diminution de la chlorophylle a et b.

Ensuite, outre les dysfonctionnements du métabolisme de la photosynthèse, et liés à ceux-ci, des impacts sur la **croissance** même des microalgues ont été révélés. La présence d'antibiotiques peut engendrer une toxicité aiguë ou chronique pour le phytoplancton, et ainsi provoquer une inhibition de la croissance des algues vertes (SONG, et al., 2016). (CARUSSO, et al., 2018) ont analysé l'impact sur des algues vertes en eau douce d'une concentration de trois antibiotiques entre 0,1 et 10 mg/L : chlortétracycline, oxytétracycline et enrofloxacine. Les résultats montrent une inhibition de la croissance des algues vertes.

Enfin, à cause des impacts précités sur les algues vertes, des conséquences sur tout l'écosystème aquatique et sur les processus biogéochimiques ont été découverts (SONG, et al., 2016). (WILSON, et al., 2003) ont étudié l'impact de la présence de ciprofloxacine dans les rivières à une concentration test variant de 15 à 1500 ng/L. Ils ont découvert que les effets sont assez minimes, mais peuvent malgré tout provoquer des impacts sur la structure et le fonctionnement des communautés d'algues des écosystèmes de rivières.

Pour finir, l'étude de (NIE, et al., 2013) ont tenté de comprendre si la **capacité antioxydante** d'une algue verte est impactée par la présence de trois antibiotiques (érythromycine à des concentrations tests de 0,06 à 0,3 mg/L, ciprofloxacine et sulfaméthoxazole à des concentrations tests de 0,5 à 2,5 mg/L). Les résultats montrent que cela affecte la capacité antioxydante, mais à des échelles différentes. L'érythromycine affecte davantage que le ciprofloxacine et le sulfaméthoxazole auxquels l'algue est plus tolérante (SONG, et al., 2016).

Plusieurs études confirment le caractère hautement toxique de l'érythromycine pour les microalgues d'une part, mais également pour les cyanobactéries (ISIDORI, et al., 2005 ; GONZALEZ-PLEITER, et al., 2013). Une autre étude indique que l'azithromycine est l'antibiotique le plus toxique de l'étude (sur treize antibiotiques testés) (FU, et al., 2017). Il apparaît que la famille des macrolides provoque des impacts importants.

Notons que les concentrations tests des études scientifiques analysées dans ce chapitre sont généralement de loin supérieures aux concentrations retrouvées dans milieux aquatiques naturels européens (chapitre 4). En outre, les concentrations tests sont inférieures à la concentration médiane efficace.

5.3.3. Zooplancton²⁸ et organismes aquatiques consommateurs

Il existe moins d'études scientifiques concernant l'impact des antibiotiques sur les organismes aquatiques consommateurs que sur les organismes producteurs. Selon (GAW, et al., 2014), il existe un fossé entre les scientifiques qui s'intéressent aux concentrations d'antibiotiques dans le milieu naturel et ceux qui s'intéressent à l'écotoxicité. Cela s'explique par le fait que, souvent, les antibiotiques retrouvés en grande concentration dans le milieu naturel ne correspondent pas à ceux retrouvés dans les organismes aquatiques. L'absorption de composés pharmaceutiques par des crustacés, mollusques, poissons ou zooplancton dépend du type de composés, de l'espèce dont il est question et de son tissu corporel.

L'aquaculture est l'action qui risque le plus d'engendrer une bioaccumulation d'antibiotiques chez les poissons, mollusques ou crustacés. Les antibiotiques résiduels résultat d'aquaculture peuvent être ingérés par d'autres espèces (CABELLO, 2006). Les organismes aquatiques peuvent ainsi souffrir de la présence de ces produits pharmaceutiques dans leur milieu (TAMTAM, 2008).

Retrouve-t-on réellement des résidus d'antibiotiques dans les organismes aquatiques ? (CHEN, et al., 2015) ont souligné la bioaccumulation de certains antibiotiques dans les muscles des poissons qui sont ensuite mangés par l'homme.

²⁸ **Zooplancton** : ensemble des organismes animaux de très petite taille, qui vivent en suspension dans l'eau et ne possèdent ni cellulose, ni chlorophylle.

L'étude de (ALVAREZ-MUNOZ, et al., 2015) a analysé la présence de composés pharmaceutiques dans des bivalves (moule, palourde et huître) et des poissons européens. Ils ont sélectionné plusieurs deltas ou rivières en Europe qui sont particulièrement touchés par l'activité humaine et représentent ainsi des zones sensibles de pollution. L'azithromycine s'avère être l'antibiotique le plus couramment retrouvé. Dans les bivalves, sa concentration varie de 1,3 ng/g (dans des myes du delta de l'Ebre en Espagne) à 13,3 ng/g de poids sec (dans des moules du delta du Po en Italie). Aucun antibiotique n'a cependant été détecté dans les poissons analysés.

L'étude de (McENEFF, et al., 2014) a étudié la présence de triméthoprime dans des moules d'Irlande. Les résultats montrent qu'un maximum de 4 ng/g de poids sec a été détectée dans les moules.

(GAW, et al., 2014) a analysé quatorze études sur la présence de composés pharmaceutiques dans des crustacés, mollusques ou poissons. Les antibiotiques sont les composés pharmaceutiques les plus régulièrement retrouvés, surtout la ciprofloxacine et l'enrofloxacine.

À une concentration d'oxytétracycline d'environ 0,95 mg/L sur des moules bleues, des traces ont été retrouvées dans les viscères de l'animal, mais également dans les branchies et d'autres parties du corps (LE BRIS & POULIQUEN, 2004).

(ISIDORI, et al., 2005) ont effectué des tests de toxicité sur des crustacés et une espèce de poissons, et les résultats montrent que l'érythromycine affecte les organismes aquatiques en toxicité chronique.

Au contraire, (DONE & HALDEN, 2015) ont indiqué que la quantité d'antibiotiques dans les poissons ingérés par l'être humain reste très faible (en-dessous des réglementations) ou inexistante. Mais même en petite quantité, ces antibiotiques, une fois ingéré, peuvent participer à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques (CHEN, et al., 2015).

Quels sont les impacts sur les organismes aquatiques qui présentent des résidus d'antibiotiques dans leurs tissus ? Les antibiotiques peuvent provoquer du stress oxydatif, des changements dans le système immunitaire des organismes aquatiques, mais également une diminution de la croissance du plancton et des effets phytotoxiques sur différentes espèces d'algues (SONG, et al., 2016). Le plancton représente la base de la pyramide alimentaire d'un milieu aquatique. Une diminution de celui-ci impacte tous les niveaux trophiques supérieurs.

L'impact du triméthoprime, de l'érythromycine (tous deux à des concentrations tests de 0,002 à 100 mg/L) et du sulfaméthoxazole (concentrations tests de 0,003 à 150 mg/L) a été étudié sur des moules. Les résultats montrent que l'érythromycine et le triméthoprime entraînent un impact

immunotoxique par une diminution de l'efficacité de la phagocytose²⁹. Le sulfaméthoxazole entraîne, quant à lui, un stress oxydatif. En ce qui concerne des répercussions sur le génome, le triméthoprim et l'érythromycine ont provoqué des lésions sur l'ADN des moules (LACAZE, et al., 2015).

5.4. Impacts sur l'être humain

L'être humain peut être soumis à la présence de résidus d'antibiotiques par deux biais : l'eau potable ou des produits halieutiques contenant des traces d'antibiotiques. Mais le traitement de l'eau brute en station de potabilisation est généralement très efficace et parvient à une élimination presque complète des antibiotiques. Concernant les organismes aquatiques, ils peuvent effectivement contenir des traces d'antibiotiques, mais à des concentrations très basses (de l'ordre du ng/g).

Malgré tout, une consommation d'antibiotiques résiduels via l'eau potable ou par l'ingestion d'organismes aquatiques contaminés peut engendrer des risques sanitaires, tels des effets secondaires dus à d'éventuelles allergies (notamment aux pénicillines), mais également une modification de la flore intestinale, ce qui augmente la vulnérabilité à diverses infections bactériennes et peut conduire à des diarrhées ou nausées (CABELLO, 2006).

Outre les impacts pour le consommateur de produits aquacoles, le travailleur en industrie aquacole est soumis à un risque élevé de toxicité. En effet, lorsque ceux-ci manipulent des antibiotiques, un contact avec la peau ou une inhalation dans les voies bronchiques ou intestinales peut avoir lieu (CABELLO, 2006).

L'étude de (GAFFNEY, et al., 2015) a trouvé des concentrations de composés pharmaceutiques allant jusqu'à environ 12 ng/L dans des eaux souterraines de Lisbonne (5 ng/L pour les antibiotiques). Mais les auteurs indiquent que même si des résidus sont retrouvés dans l'eau potable, le risque pour l'homme est très minime.

Même si la présence d'un antibiotique n'est pas dangereuse en soi, l'accumulation de plusieurs composés pharmaceutiques peut être beaucoup plus dramatique. Outre les problèmes éventuels liés à l'ingestion directe d'antibiotiques, la principale problématique pour l'homme réside dans le développement d'une antibiorésistance.

²⁹ **Phagocytose** : processus de capture ou de digestion de particules par une cellule.

5.5. L'antibiorésistance

5.5.1. Qu'est-ce que c'est ?

L'antibiorésistance est « *la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique* » (LAROUSSE). Il existe une résistance naturelle et une résistance acquise.

La résistance naturelle

Une antibiorésistance naturelle existe chez certains champignons ou chez certaines bactéries qui ont appris à se défendre contre d'autres bactéries. La résistance se transmet de génération en génération par le biais du chromosome bactérien. La résistance naturelle est un phénomène très stable (LOZNIEWSKI & RABAUDE, 2010).

La résistance acquise

La résistance acquise ne concerne que quelques bactéries d'une même espèce, elle est moins stable et se propage horizontalement. C'est une modification du capital génétique d'une bactérie en particulier, ce qui lui permet d'être résistante à des plus hautes concentrations d'un antibiotique précis. La résistance acquise a toujours existé depuis l'utilisation des antibiotiques, mais avec la généralisation et l'utilisation abusive et excessive de ceux-ci, le phénomène s'est amplifié et des souches résistantes à de multiples antibiotiques apparaissent. La résistance acquise s'obtient de deux façons (LOZNIEWSKI & RABAUDE, 2010) :

Premièrement, la **résistance chromosomique** est le fruit d'une mutation très rare et due au hasard. L'antibiotique détruit les espèces sensibles et sélectionne les bactéries mutantes résistantes. Cela ne concerne souvent qu'un seul antibiotique ou une famille d'antibiotiques. Mais la probabilité que deux mutations se produisent au même moment est minime. Les mutations sont transmissibles à la descendance et sont permanentes. En cas de mutation, la bactérie mutante est souvent plus fragile.

Deuxièmement, la **résistance plasmidique**. Certains plasmides, transposons ou intégrons, peuvent être porteurs de gènes de résistance par la synthèse de protéines additionnelles. Cela n'est pas dû à l'utilisation des antibiotiques, mais ceux-ci contribuent à sélectionner les bactéries résistantes. Certains éléments génétiques transposables du plasmide peuvent migrer horizontalement vers d'autres espèces de bactéries, les rendant résistantes aux antibiotiques. Si des bactéries pathogènes acquièrent une résistance par échange de matériel génétique, cela pose de graves problèmes en santé publique car les traitements antibiotiques contre ces bactéries deviennent inefficaces.

Plusieurs mécanismes de transfert horizontal permettent le transfert de gènes de résistance d'une bactérie à une autre : la transformation, la transduction et la conjugaison. Ces mécanismes sont illustrés à la Figure 13.

Acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques [11]

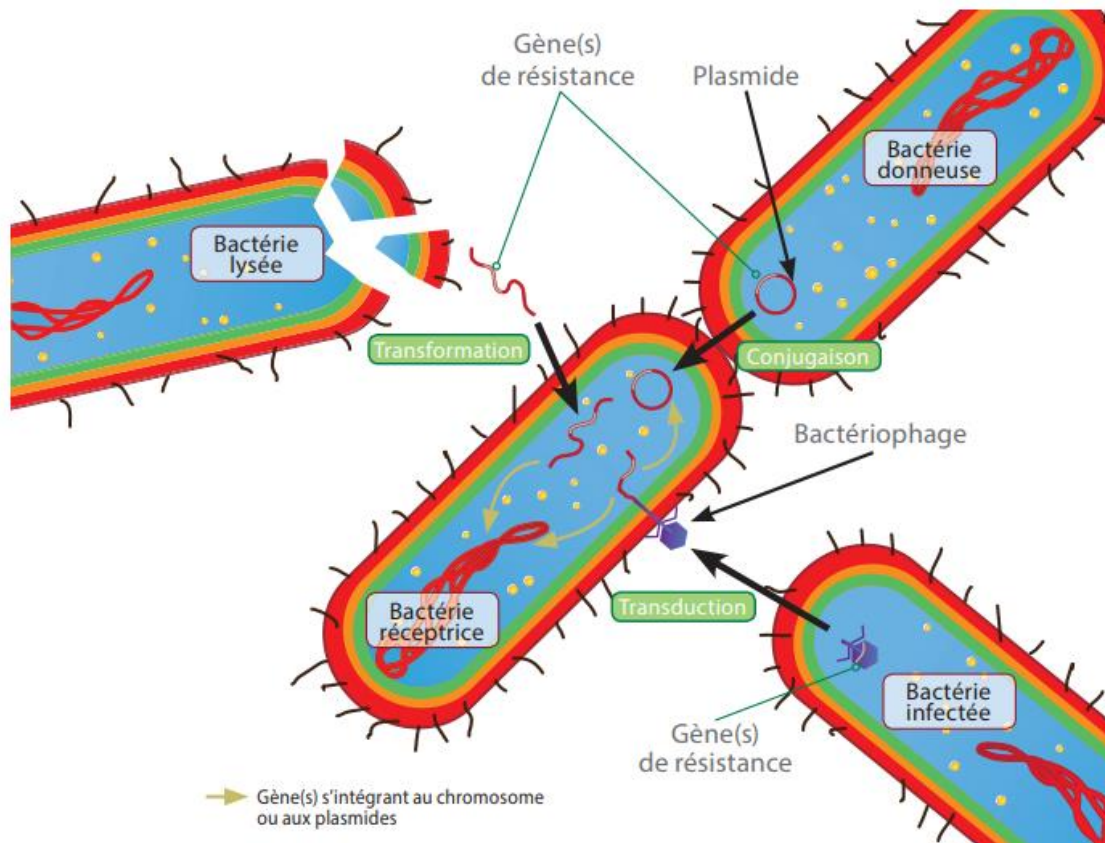


Figure 13 : Figure des méthodes d'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques. Source : CHARDON & BRUGERE, 2014.

La **transformation** est l'incorporation, par une bactérie réceptrice, d'un fragment d'ADN étranger obtenu soit par une cellule viable, soit par la lyse de cellules mortes (BONOT, 2010).

La **transduction** est l'acquisition d'un fragment d'ADN étranger par l'intermédiaire d'un vecteur viral ou à la suite d'une infection par un bactériophage (BONOT, 2010).

La **conjugaison** est le transfert d'un fragment d'ADN entre deux bactéries par l'intermédiaire d'un contact. Plusieurs éléments peuvent être transférés d'une bactérie à l'autre, dont un plasmide porteur de gènes de résistance. La conjugaison est le mécanisme le plus courant et le plus efficace dans le développement de l'antibiorésistance (BONOT, 2010 ; CHARDON & BRUGERE, 2014).

Pour réaliser un transfert horizontal, l'ADN de la bactérie donneuse est transféré à la bactérie réceptrice. Ensuite, cette nouvelle séquence d'ADN s'intègre sur le génome ou sur le plasmide. Une fois en place, les gènes de résistances peuvent s'exprimer.

La résistance plasmidique est contagieuse. Elle représente 80% des résistances acquises (CALERO-CACERES, et al., 2017 ; LOZNIIEWSKI & RABAUD, 2010).

En ajoutant ou en perdant des déterminants de résistance, les plasmides peuvent perdre ou gagner des gènes de résistance. Cela entraîne une multi-résistance (une bactérie multirésistante est une « *bactérie qui, du fait de l'accumulation de résistances naturelles ou acquises, n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique* ») (LOZNIIEWSKI & RABAUD, 2010).

Les ARG (gènes de résistance aux antibiotiques) et ARB (bactéries résistantes aux antibiotiques) se développent beaucoup. Du fait qu'ils peuvent se transmettre d'une bactérie à l'autre, ils sont considérés généralement comme des contaminants environnementaux (SHARMA, et al., 2016).

Au 21^{ème} siècle, les antibiotiques à large spectre sont souvent utilisés. Cette dernière décennie, les bactéries résistantes se sont multipliées, révélant un réel problème de santé publique, comme l'indique l'OMS, qui a classé le problème de la résistance des bactéries aux antibiotiques comme une des plus grandes menaces du 21^{ème} siècle (siècle qui, selon l'OMS, sera une ère « post-antibiotique »). En effet, leur utilisation en médecine humaine ou vétérinaire est excessive, créant une pression de sélection de souches résistantes. C'est une réelle impasse thérapeutique.

Par exemple, une résistance aux antibiotiques utiles pour traiter le choléra est apparue à cause d'une trop grande utilisation, ce qui rend les épidémies plus abondantes (CABELLO, 2006).

Retenons que les antibiotiques n'induisent pas d'eux-mêmes une résistance. Mais à force d'utilisation, ils provoquent l'émergence de souches résistantes, tuant celles qui sont sensibles. Au plus nous utilisons d'antibiotiques, au plus les bactéries résistantes sont isolées et se disséminent (LOZNIIEWSKI & RABAUD, 2010).

5.5.2. Voies d'émission des gènes et des bactéries de résistance aux antibiotiques

Une fois qu'une bactérie est résistante chez un individu, il y a des risques d'épidémie et la bactérie résistante peut s'étendre dans les flores bactériennes du malade ou de son entourage (LAROUSSE MEDICAL, 2006). Les ARG peuvent être considérés comme des polluants émergents. Ils parviennent facilement dans le milieu aquatique, mais il est très difficile de les éliminer. Quand il n'y a plus d'antibiotiques, il peut toujours y avoir des ARG, même après un long laps de temps (ZHANG, et al., 2009).

Dans l'environnement aquatique

Lorsque des bactéries ou gènes de résistance se retrouvent dans le milieu aquatique, ils peuvent se propager. Prenons l'exemple du saumon qui, quand il est élevé, est manipulé afin de passer d'une eau douce à une eau salée, ce qui augmente le contact avec d'autres espèces. A force de donner des antibiotiques aux saumons, ceux-ci peuvent développer des bactéries résistantes. Lors du transport entre deux environnements, le contact avec d'autres espèces de poissons augmente et les gènes de résistance peuvent se propager (CABELLO, et al., 2013).

Chez les humains

L'être humain peut être contaminé par des gènes ou des bactéries antibiorésistantes via plusieurs biais qui sont décrits ci-dessous.

Tout d'abord, **dans le cadre médical**, lorsqu'un patient ingère un antibiotique, cela détruit toutes les bactéries sensibles à celui-ci. Quand le patient arrête la prise d'antibiotiques avant la fin du traitement, ou ne respecte pas la posologie imposée par son médecin, toutes les bactéries ciblées ne sont pas supprimées et celles qui restent sont les plus résistantes. Ces dernières peuvent se multiplier et la prochaine fois que le patient sera atteint de la même maladie, l'antibiotique sera nettement moins efficace. Autrefois, la résistance bactérienne n'était visible qu'à l'hôpital, mais cela s'étend aujourd'hui au dehors du milieu hospitalier.

Ensuite, par le biais de **la nourriture provenant d'aquaculture**. En effet, l'insertion d'antibiotiques dans le milieu naturel engendre la prolifération de gènes de résistance. Ceux-ci affectent d'abord les bactéries aquatiques, mais sont ensuite diffusés dans les agents pathogènes humains et animaliers. De plus, l'utilisation abusive et prophylactique d'antibiotiques en aquaculture peut, in fine, provoquer l'effet inverse : cela peut amener à développer des bactéries résistantes, et donc des infections non traitables. L'être humain mange ensuite des organismes aquatiques issus d'élevage utilisant de façon excessive des antibiotiques. Cela peut mener à une contamination par des gènes ou bactéries antibiorésistantes (CABELLO, et al., 2013).

Enfin, **les eaux de baignade** (eau douce ou salée) peuvent contenir des bactéries résistantes aux antibiotiques, dont la plus connue est certainement *Escherichia coli* (*E. coli*). Plusieurs études ont étudié la prévalence de résistance antimicrobienne chez *E. coli*. Les résultats montrent que 42% des *E. coli* présents dans les eaux des rivières du bassin de la Seine (France) sont résistants à au moins un antimicrobien (SERVAIS & PASSERAT, 2009). Une contamination par des bactéries résistantes *E. coli* peut conduire à une fermeture de la zone de baignade.

Une étude a analysé la concentration d'*E. coli* résistantes aux antibiotiques dans deux sites de baignade situés en Italie. Les scientifiques ont obtenu des concentrations moyennes entre 0,65 et 176,68 UFC/100mL³⁰ (O'FLAHERTY, et al., 2019). Une autre étude menée en Irlande a trouvé un résultat entre 6 et 193 UFC/100mL d'eau de baignade (HARRIS, et al., 2014).

Pour finir, l'être humain peut être soumis à la présence de gènes ou de bactéries antibiorésistantes via **l'eau potable**. Des scientifiques ont montré que certains antibiotiques peuvent résister aux étapes de chloration dans les stations de potabilisation (MOJICA & AGA, 2011).

5.5.3. Impacts sanitaires et de santé publique

La contamination par des bactéries ou des gènes de résistance aux antibiotiques peut provoquer de graves conséquences pour un patient. En cas d'infection bactérienne, les antibiotiques pourraient ne plus agir correctement et devenir inutiles. Il n'existe alors aucun autre moyen pour aider le patient à combattre l'infection. Cela diminue le potentiel d'action dans la lutte contre les pathogènes.

La bactérie *E. coli* est connue dans les sites de baignade. Certaines souches provoquent une infection intestinale, accompagnée de diarrhée, infection des voies urinaires, méningite, péritonite, septicémie et pneumonie bactérienne. Si un patient est soumis à des bactéries résistantes aux antibiotiques d'*E. coli*, lorsqu'il sera atteint de l'infection, l'antibiotique aura moins, voire aucun effet.

L'antibiorésistance est un frein à la santé publique et provoque une grande mortalité due à des infections bactériennes non traitables. C'est donc le développement démographique entraînant une consommation accrue d'antibiotiques, et également un mauvais usage et une surutilisation des antibiotiques qui ont provoqué l'accroissement du taux de résistance aux antibiotiques (CALERO-CACERES, et al., 2017). D'autant qu'il est de moins en moins rentable pour les industriels pharmaceutiques de continuer la recherche des molécules et de produire des antibiotiques.

Selon l'EMA, 25 000 personnes meurent chaque année en UE à la suite d'une infection due aux cinq bactéries **multirésistantes** les plus courantes.

5.6. Conclusion

En conclusion, les concentrations auxquelles des impacts ont été relevés sont généralement beaucoup plus élevées que les concentrations retrouvées dans les milieux naturels européens. Cela signifie qu'avec les concentrations retrouvées en Europe, peu d'impacts sont attendus. Le risque ici est surtout lié à une exposition chronique à différents composés pharmaceutiques (ARPIN-PONT, et al., 2016).

³⁰ **UFC/ml** : « Unité Formant Colonie ». C'est une mesure de la concentration dans un prélèvement qui permet de dénombrer les bactéries vivantes. Un UFC équivaut à une colonie de bactéries.

Mais ce n'est pas le cas partout dans le monde. Qu'est-ce qui est mis en place afin de diminuer les concentrations d'antibiotiques dans les milieux naturels aquatiques ? Qu'est-ce qui peut être fait ? Quels sont les moyens de gestion possibles ?

En résumé, nous pouvons retenir...

L'impact d'un antibiotique dépend de multiples facteurs : sa persistance dans l'environnement, sa bioaccumulation et sa toxicité. La toxicité varie elle-même en fonction du temps d'exposition au polluant, du mode d'action de l'antibiotique, aux éventuels effets conjugués avec d'autres composés pharmaceutiques et de la concentration efficace médiane.

En **STEP**, les antibiotiques peuvent perturber le traitement secondaire d'épuration.

Ensuite, dans le milieu naturel, ils peuvent impacter la **microflore et le microbiote**, et ainsi provoquer des dysfonctionnements sur l'équilibre trophique aquatique.

Les **organismes photosynthétiques** ont été étudiés (cyanobactéries et microalgues). La concentration médiane efficace (CE_{50}) des cyanobactéries est d'environ 0,09 mg/L et celles des algues vertes de 6,8 mg/L. Les cyanobactéries sont donc plus sensibles que les algues vertes aux antibiotiques.

Sur les **cyanobactéries**, les antibiotiques provoquent divers impacts : inhibition de la synthèse des protéines, dysfonctionnement de la réplication de l'ADN et, in fine, des impacts sur la croissance.

Sur les **microalgues**, les antibiotiques provoquent principalement une inhibition du métabolisme des chloroplastes et de la photosynthèse. D'autres conséquences ont été relevées : impacts sur la croissance, stress oxydatif et modification des processus biogéochimiques.

Sur les **organismes aquatiques consommateurs**, quelques études ont trouvé des résidus d'antibiotiques qui peuvent provoquer diverses conséquences : stress oxydatif, modification du système immunitaire et diminution de la croissance.

Les macrolides, et spécifiquement l'érythromycine s'est avérée être l'un des antibiotiques les plus couramment retrouvés dans les organismes aquatiques et l'un des plus toxiques.

Les êtres humains peuvent être soumis aux antibiotiques par le biais d'une eau potable ou d'organismes aquatiques contaminés. Peu d'études se sont intéressées à ce sujet, tant les concentrations sont faibles. Le principal risque d'ingestion de résidus d'antibiotiques réside dans l'antibiorésistance. Mais le plus grand danger des antibiotiques pour l'être humain est le développement d'une antibiorésistance. L'homme peut entrer en contact avec des ARG ou ARB par plusieurs biais : par le milieu médical, en ingérant des produits aquacoles chargés en antibiotiques, par les eaux de baignade ou via l'eau potable. Une fois qu'un être humain ingère des ARG ou ARB, les antibiotiques deviennent inutiles et les infections bactériennes deviennent impossibles à soigner. L'antibiorésistance est un réel challenge de santé publique.

CHAPITRE 6 : COMMENT RÉDUIRE LES CONCENTRATIONS EN ANTIBIOTIQUES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES NATURELS ?

Pour parvenir à réduire la présence des antibiotiques dans les milieux aquatiques naturels, la première solution est de diminuer la consommation de ceux-ci. Ce chapitre s'intéresse à la médecine humaine et vétérinaire. Pour ces deux domaines, les réglementations en vigueur sont expliquées, et des moyens de gestion sont proposés.

6.1. En médecine humaine

6.1.2. Réglementations

De nombreux plans d'action, projets ou réglementations existent pour lutter contre la résistance antimicrobienne. Citons par exemple :

- Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens de l'OMS (OMS, 2016)
- TATFAR : Groupe de travail transatlantique sur la résistance aux antibiotiques (CDC, 2018)
- Projet ARNA : Antimicrobial resistance and causes of non-prudent use of antibiotics (PAGET, et al., 2017)
- Le Plan d'action santé contre la résistance aux antimicrobiens adopté par l'UE en 2017 (European Commission, 2017)

En 2015, la Commission Européenne a établi une liste de substances à surveiller qui pourraient présenter un risque pour l'environnement aquatique. Les antibiotiques érythromycine, clarithromycine et azithromycine sont inclus dans cette liste (Commission Européenne, 20 mars 2015). Cela coïncide avec les résultats de ce travail qui montrent que les antibiotiques de la famille des macrolides engendrent les conséquences les plus importantes.

6.1.1. Information et prévention

Pour parvenir à diminuer la consommation d'antibiotiques en médecine humaine, l'information et la prévention sont les deux clés. Afin d'y parvenir, la sensibilisation doit toucher plusieurs publics : les prescripteurs d'antibiotiques, les milieux hospitaliers et établissements de santé et le grand public. La sensibilisation peut passer par plusieurs biais, dont les médias. Ceux-ci peuvent jouer un grand rôle dans la sensibilisation à la pollution des eaux par les antibiotiques. Que ce soit par des publicités, des films, des animations ou des forums de discussion. Un média ne touchera qu'un public bien ciblé. Il faut veiller à varier les types de médias utilisés et à mettre à jour les informations (TASHO & CHO, 2016).

Actuellement, les médias sociaux prennent de plus en plus d'importance dans la communication au grand public (Facebook, Twitter ou LinkedIn représentent des plateformes avec un grand nombre d'abonnés qui peuvent être sensibilisés) (EAAD, 2012).

En 2011/2012, l'EAAD (European Antibiotic Awareness Day) a écrit un rapport sur le pouvoir et l'intérêt des médias sociaux à promouvoir l'utilisation prudente des antibiotiques.

En 2015, l'OMS a organisé pour la première fois une semaine de sensibilisation aux antibiotiques. Le but a été d'informer les citoyens sur l'impact de l'utilisation des antibiotiques, et à les pousser à devenir vigilant avec leur utilisation (TASHO & CHO, 2016).

Europe

L'Europe a mis en place l'ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network). Il s'agit d'un réseau européen de surveillance qui réalise l'inventaire de la consommation des antibiotiques par les humains en secteur hospitalier et ambulatoire. L'ECDC publie chaque année un rapport sur la consommation d'antibiotiques à usage humain en Europe (ECDC, s.d.).

Chaque année, l'ECDC organise le 18 novembre la « *Journée Européenne de sensibilisation aux antibiotiques* » (EAAD). Le site internet fournit plusieurs outils à destination des médecins, des établissements de santé ou du grand public. De nombreux rapports sont disponibles (ECDC, 2018).

Belgique

En Belgique, le site internet de la Commission belge de coordination de la politique antibiotique existe (BAPCOC). En 2012, la BAPCOC a écrit un « *Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire* » dont l'introduction discute du bon usage des antibiotiques, en donnant plusieurs conseils afin de limiter l'émergence d'une antibiorésistance (BAPCOC, 2012).

Plusieurs campagnes de sensibilisation sont organisées depuis 2000 sous les slogans « *Les antibiotiques : à utiliser moins souvent et mieux* » et « *Sauvez les antibiotiques, car ils peuvent vous sauver la vie* ». Le site internet de la BAPCOC fournit de nombreux conseils sur l'utilisation des antibiotiques (BAPCOC, s.d.). Citons :

- Suivre minutieusement la prescription et la posologie indiquée par le médecin
- Ne pas arrêter la prise d'antibiotiques à mi-chemin même en cas de rétablissement
- Rapporter les antibiotiques restant chez le pharmacien (ne surtout pas les jeter dans la toilette)

Plusieurs idées reçues sur les antibiotiques sont également abordées. Les antibiotiques :

- N'agissent pas contre des virus (ils sont inutiles contre les gripes, rhumes ou bronchites)

- N'accélèrent pas la guérison
- Ne provoquent pas d'effet préventif
- Ne diminuent pas la fièvre
- Ne sont pas automatiques : certaines infections bactériennes guérissent spontanément grâce à notre système immunitaire

Le site internet propose également des jeux et activités pédagogiques (coloriage ou plateforme de jeux) pour sensibiliser les plus jeunes à l'utilisation adéquate des antibiotiques (BAPCOC, s.d.).

6.2. En médecine vétérinaire

6.1.2. Réglementations

Concernant les antibiotiques dans le bétail, tous les additifs autorisés dans l'alimentation animale (dont les antimicrobiens) sont fixés par un règlement européen de 2003.

Ce règlement propose d'accorder des autorisations d'additifs limités dans le temps, afin de réexaminer l'injection d'additifs dans l'alimentation en vue des nouvelles données scientifiques. Rappelons qu'en 1999, le comité scientifique européen a déclaré que « *l'utilisation en tant que facteurs de croissance d'antimicrobiens appartenant aux catégories utilisées en médecine humaine ou vétérinaire ou susceptibles de l'être (c'est-à-dire lorsqu'il existe un risque de sélection d'une résistance croisée aux agents de traitement des infections bactériennes) devrait être réduite le plus vite possible et, à terme, proscrite* » (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, 18.10.2003). En 2001, le comité scientifique a confirmé sa déclaration et affirme qu'il est important de trouver le plus vite possible des substituts aux antibiotiques. Le but de l'UE est donc de parvenir, lentement mais sûrement, à interdire l'utilisation d'antimicrobiens comme facteur de croissance et toute nouvelle utilisation d'antibiotiques dans le futur (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, 18.10.2003).

Dans le but de protéger la santé humaine et l'alimentation pour les animaux, l'UE a décidé de mettre en place un nouveau règlement en 2005 (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, 08.02.2015). Celui-ci fixe de nombreux principes, dont notamment le fait que la sécurité alimentaire du bétail incombe à l'exploitant et que les aliments doivent provenir d'établissements agréés (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, 08.02.2015).

Depuis le 1^{er} janvier 2006, l'Europe a interdit l'utilisation d'antibiotiques à des fins non thérapeutiques pour les animaux (c'est-à-dire principalement une interdiction de les utiliser comme facteur de croissance). Cela fait suite à la création par l'EMA du projet « *European Surveillance of*

Veterinary Antimicrobial Consumption » dont le but est d'avoir un regard sur toutes les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire dans les pays de l'UE.

Cette loi qui débute en 2006 concerne les quatre dernières substances qui étaient encore autorisées : monensine, salinomycine-soium, avilamycine et lavophospholipol (Commission Européenne, 22/12/2005)

Mais une interdiction est-elle réellement la solution ? Pour la mener à bien, cela nécessite une bonne surveillance. De plus, le rôle réel d'un antibiotique n'est pas toujours aisé à déterminer. En interdire totalement l'utilisation peut être grave, surtout si cela permet de sauver des troupeaux entiers. Prohiber une mauvaise utilisation est plus adéquat (HOLLIS & AHMED, 2013).

6.1.1. Moyens de gestion

Selon (VAN BOECKEL, et al., 2017), trois moyens de gestion sont envisageables pour réduire l'utilisation d'antibiotiques dans la nourriture animale :

La première solution est de prévoir des **règlementations** pour limiter l'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Limiter l'utilisation générale semble compliqué car les antibiotiques sont utilisés pour éviter un taux de mortalité élevé. Mais il est possible de limiter l'utilisation d'antibiotiques à des fins non thérapeutiques. C'est ce qu'a réalisé l'UE pour l'élevage en 2006 en imposant une limite de 50 mg/kg, ce qui permettrait de réduire de 64% la consommation d'antibiotiques

Une deuxième solution est de parvenir à diminuer le besoin de bétail et donc à **réduire notre consommation de produits animaux**. Si tout le monde ne mangeait que 40g de viande par jour, cela réduirait la consommation d'antibiotiques pour le bétail de 66%. Mais en 2015, les habitants des Etats-Unis mangeaient en moyenne 260g de viande par jour. L'Europe projette une consommation européenne de 165g de viande par jour, ce qui permettrait une diminution de 22% de la consommation d'antibiotiques (VAN BOECKEL, et al., 2017).

Une dernière option, qui semble être la plus appropriée, consiste à **imposer des frais d'utilisation**. Si les éleveurs devaient payer 50% plus cher que le prix actuel, cela pourrait provoquer une diminution de la consommation des antibiotiques de 31% (VAN BOECKEL, et al., 2017).

C'est une solution efficace pour plusieurs raisons : premièrement, c'est relativement aisé à mettre en place car les frais sont payés dès la fabrication ou l'importation. Deuxièmement, des frais d'utilisation encouragent les éleveurs à n'utiliser des antibiotiques qu'en cas de grande nécessité. Troisièmement, les recettes que ces frais d'utilisation vont générer peuvent être investies dans la recherche et offrir des primes aux entreprises qui développent de nouveaux antibiotiques ou qui subventionnent la

recherche. Pour finir, ce système de frais d'utilisation est facilement reproductible dans le monde entier (HOLLIS & AHMED, 2013). Toutefois, pour ne pas nuire aux petits éleveurs, cette mesure doit obligatoirement être accompagnée d'aides et de moyens de gestion pour parvenir à élever du bétail en utilisant moins de médicaments (VAN BOECKEL, et al., 2017).

Ces propos sont illustrés dans la Figure 14 ci-dessous :

Antimicrobial consumption in food animals by 2030

Business as usual and intervention policies are shown. Revenue ranges are estimated for different fee rates (TR) and price elasticities of demand (PED). For 3C, 3D, and 3E, PEDs are derived from time series of imports of veterinary antimicrobials in each country (Protocol S4); the global average PED was -0.95. See supplementary materials for discussions of uncertainty in all estimates shown in figures. PCU, population correction unit.

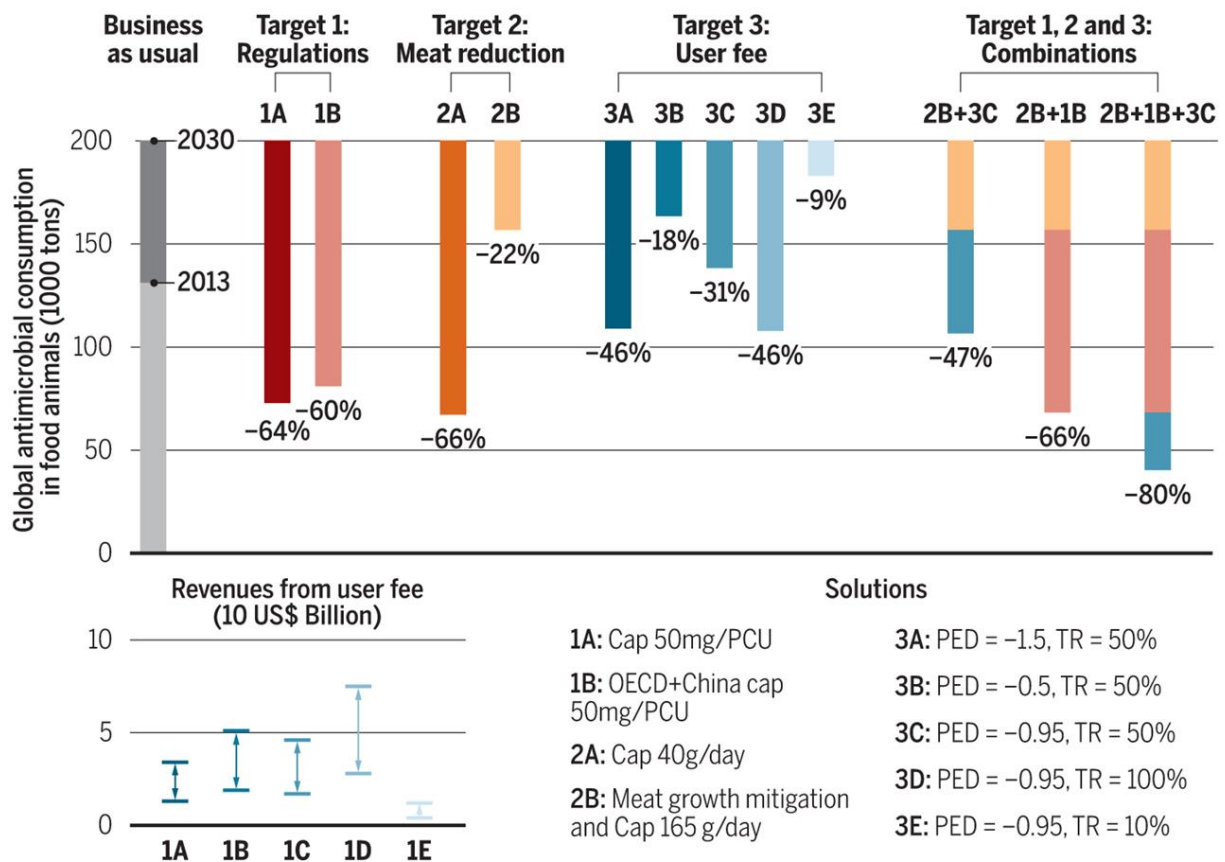


Figure 14 : Graphique des moyens de gestion envisageables afin de diminuer la consommation d'antibiotiques dans le bétail

Source : VAN BOECKEL, et al., 2017.

D'autres moyens de gestion peuvent exister tels que : distribuer des antibiotiques uniquement en cas de conditions spécifiques préalablement établies ; fournir des licences ; donner des primes aux éleveurs qui n'utilisent pas d'antibiotiques ou réduire le besoin en antibiotiques en améliorant les conditions d'hygiène et de santé des animaux (TASHO & CHO, 2016).

La création de label certifié « sans antibiotiques » peut également être une solution. En 2007, deux fermes d'élevage de poulet ont créé un label « *Raised Without Antibiotics* » (RWA). Mais il s'est avéré, après examen, que l'élevage utilisait des ionophores³¹ sur les poulets et ne respectait donc pas le label. Le problème est que la production sans antibiotiques est difficilement identifiable par le consommateur final. Cela provoque une asymétrie de l'information. Le label peut donc être une bonne idée, mais il doit être bien encadré et bénéficier d'une vérification poussée et régulière (BOWMAN, et al., 2016).

En résumé, nous pouvons retenir...

La diminution de l'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la médecine humaine et vétérinaire se déroule tout d'abord par le biais de réglementations. De nombreux projets et plans d'action existent pour lutter contre l'antibiorésistance. En 2015, l'UE a reconnu le risque des macrolides pour l'environnement aquatique. Mais l'information et la prévention sont des éléments primordiaux et peuvent largement contribuer à une prise de conscience afin de freiner l'évolution de l'antibiorésistance. Que ce soit au niveau national, européen ou mondial, des campagnes de sensibilisation sont mises en œuvres.

Au niveau de la médecine vétérinaire, l'UE s'engage, déjà depuis 1999, à limiter l'utilisation d'antibiotiques en tant que facteur de croissance dans l'élevage, et à réduire toute nouvelle utilisation d'antibiotiques dans le futur. En 2006, l'utilisation d'antibiotiques à des fins non thérapeutiques est officiellement interdite.

En plus de ces interdictions par réglementations, des moyens de gestion peuvent être mis en place, comme imposer des frais d'utilisation, limiter fortement la distribution d'antibiotiques, fournir des licences, donner des primes ou créer des label « produit sans antibiotiques », mais tous ces moyens de gestion sont souvent difficiles à mettre en œuvre et à contrôler.

³¹ **Ionophore** : antibiotique utilisé pour lutter contre la coccidiose aviaire, une maladie parasitaire qui provoque une grande mortalité des volailles (exemple : Monensin et Narasin).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Comme nous l'avons lu et constaté au travers de ce travail, les antibiotiques sont utilisés dans de nombreux domaines, ce qui entraîne leur introduction dans l'environnement naturel aquatique par le biais des STEP, de l'élevage et de l'aquaculture. Les antibiotiques les plus régulièrement retrouvés dans les milieux aquatiques naturels ont été étudiés. Ceux-ci font partie de cinq familles : fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, enrofloxacine et ofloxacine), sulfamides (sulfaméthoxazole et triméthoprime), cyclines (tétracycline et oxytétracycline), bêta-lactamines (pénicilline) et macrolides (érythromycine, roxithromycine et clarithromycine).

Leur présence peut engendrer des impacts environnementaux importants, notamment des perturbations des équilibres trophiques, une diminution de la photosynthèse des producteurs primaires, du stress oxydatif et une diminution de la croissance des organismes aquatiques. Mais les concentrations auxquelles ces impacts ont été découverts ne sont pas ou peu retrouvées dans les milieux aquatiques européens. Au vu des concentrations assez faibles et l'efficacité du traitement des stations de potabilisation, l'impact de la présence même d'antibiotiques sur les humains est limité.

Cependant, nous pouvons affirmer que si la concentration d'antibiotiques augmente, de par une utilisation de plus en plus excessive, cela pourrait engendrer des impacts conséquents sur la faune et la flore aquatique et sur l'être humain. Actuellement, aux concentrations d'antibiotiques dans le milieu naturel européen identifiées par ce travail, le risque est surtout lié aux effets synergiques engendrés par la présence de multiples polluants, notamment des polluants pharmaceutiques et à l'existence de bactéries et de gènes codant pour une résistance aux antibiotiques. En effet, les ARB et ARG peuvent attaquer toutes les chaînes trophiques et induisent des impacts dramatiques en santé publique puisqu'ils provoquent une inefficacité des antibiotiques.

L'utilisation des antibiotiques n'est pas un problème en soi, la problématique réside dans leur surutilisation et l'utilisation à mauvais escient. Ils sont utilisés pour soigner les humains ou les animaux, mais à force d'utilisation, ils peuvent nuire à toute la population.

L'attention portée aux antibiotiques doit rester au cœur du débat, les règles doivent devenir plus strictes, des limites doivent être établies et les contrôles doivent être plus fréquents, afin d'éviter les conséquences citées dans ce travail. Les antibiotiques peuvent, et doivent encore être utilisés afin de soigner les maladies bactériennes mortelles, mais il faut veiller à les utiliser avec parcimonie.

De nombreux plans d'action nationaux, européens ou mondiaux existent pour lutter contre les risques de l'antibiorésistance. L'information et la sensibilisation à une bonne utilisation des antibiotiques en médecine humaine sont primordiales. Des campagnes sont régulièrement mises en œuvre, elles rappellent l'importance de respecter la posologie imposée par le médecin ou de ne pas jeter ses antibiotiques dans la toilette. Au niveau de l'élevage, l'UE a fait un grand pas en 2006 en interdisant l'utilisation des antibiotiques pour des raisons non thérapeutiques. Plusieurs moyens de gestion doivent être envisagés : imposer des frais d'utilisation, donner des licences pour utiliser des antibiotiques ou fournir des primes aux éleveurs qui n'en utilisent pas. Des recherches sur les moyens de gestion possibles afin de réduire l'utilisation d'antibiotiques dans le domaine de l'élevage seraient très intéressantes.

Ce mémoire a permis de déterminer si des résidus d'antibiotiques sont présents ou non dans le milieu aquatique naturel européen. La réponse est oui, mais aux concentrations retrouvées, peu d'impacts sont à déplorer. À noter qu'en Asie par exemple, les concentrations sont nettement plus élevées, et donc les impacts beaucoup plus importants.

Ce travail fait office d'introduction, bien d'autres questions sous-jacentes peuvent se poser et faire l'objet de travaux futurs, tels que :

- Quelles sont les possibilités d'élimination des bactéries et gènes de résistance aux antibiotiques dans l'eau et dans les STEP ?
- Quelles alternatives aux antibiotiques comme facteur de croissance existent-ils pour l'élevage ?
- Quels sont les meilleurs moyens de gestion afin de diminuer, voire d'arrêter totalement, l'utilisation d'antibiotiques en élevage et en aquaculture ?
- Les êtres humains ingèrent-ils des antibiotiques par le biais de la viande ?
- Quelles sont les concentrations d'antibiotiques dans les milieux aquatiques d'Asie ou des Etats-Unis ? Quels sont les impacts ? Comparaison avec l'Europe.

BIBLIOGRAPHIE

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2017. *La consommation d'antibiotiques en France en 2016*, Saint-Denis : s.n.

AIVE, 2009. *Visite des stations d'épuration*, Arlon: s.n.

ALEXY, R., KÜMPEL, T. & KÜMMERER, K., 2004. Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere*, 57(6), pp. 505-512.

ALVAREZ-MUNOZ, D. et al., 2015. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environmental Research*, 143(B), pp. 56-64.

ALYGIZAKIS, N. et al., 2016. Occurrence and spatial distribution of 158 pharmaceuticals, drugs of abuse and related metabolites in offshore seawater. *Science of The Total Environment*, Volume 541, pp. 1097-1105.

ANDREOZZI, R. et al., 2004. Antibiotic in the Environment: Occurrence in Italian STPs, Fate, and Preliminary Assessment on Algal Toxicity of Amoxicillin. *Environmental Science & Technology*, Volume 38, pp. 6832-6838.

ARIKAN, O. A., RICE, C. & CODLING, E., 2008. Occurrence of antibiotics and hormones in a major agricultural watershed. *Desalination*, Volume 226, pp. 121-133.

ARPIN-PONT, L., JESUS MARTINEZ BUENO, M., GOMEZ, E. & FENET, H., 2016. Occurrence of PPCPs in the marine environment: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(6), pp. 4978-4991.

BAPCOC, 2012. *Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire*, Bruxelles: s.n.

BAPCOC, s.d. *Les antibiotiques.* [En ligne] Available at: <https://www.usagecorrectantibiotiques.be/fr> [Accès le 25-04-2019].

BENDZ, D., PAXÈUS, N. A., GINN, T. R. & LOGE, F. J., 2005. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials*, Volume 122, pp. 195-204.

BONOT, S., 2010. *Persistence et dissémination du plasmide pB10, vecteur de gènes de résistance aux antibiotiques, dans des biomasses issues de stations d'épuration d'eaux usées urbaines*, Nancy-Université: Ecole Doctorale BioSE.

BORECKA, M. et al., 2015. Contamination of the southern Baltic Sea waters by the residues of selected pharmaceuticals: Method development and field studies. *Marine Pollution Bulletin*, Volume 94, pp. 62-71.

BOWMAN, M., MARSHALL, K. K., KUHLER, F. & LYNCH, L., 2016. Raised Without Antibiotics: Lessons from Voluntary Labeling of Antibiotic Use Practices in The Broiler Industry. *American Journal of Agricultural Economics*, 98(2), pp. 622-642.

BRAIN, R. A. et al., 2004. Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. *Aquatic Toxicology*, 70(1), pp. 23-40.

- BRUMOVSKÝ, M. et al., 2017. Contaminants of emerging concern in the open sea waters of the Western Mediterranean. *Environmental Pollution*, Volume 229, pp. 976-983.
- BURRIDGE, L. et al., 2010. Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and possible environmental effects. *Aquaculture*, 306(1-4), pp. 7-23.
- CABELLO, F. C., 2006. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology*, 8(7), pp. 1137-1144.
- CABELLO, F. C. et al., 2013. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental Microbiology*, 15(7), pp. 1917-1942.
- CALAMARI, D. et al., 2003. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in Northern Italy. *Environment Science & Technology*, Volume 37, pp. 1241-1248.
- CALERO-CACERES, W., MENDEZ, J., MARTIN-DIAZ, J. & MUNIESA, M., 2017. The occurrence of antibiotic resistance genes in a Mediterranean river and their persistence in the riverbed sediment. *Environmental Pollution*, Volume 223, pp. 384-394.
- CARBALLO, E., BARREIRO, C., SCHARF, S. & GANS, O., 2007. Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environmental Pollution*, Volume 148, pp. 570-579.
- CARUSSO, S., JUAREZ, A., MORETTON, J. & MAGDALENO, A., 2018. Effects of three veterinary antibiotics and their binary mixtures on two green alga species. *Chemosphere*, Volume 194, pp. 821-827.
- CAVALIE, P. & HIDER-MLYNARZ, K., 2017. *L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015*, Saint-Denis: Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).
- CDC, 2018. *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR)*. [En ligne] Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html> [Accès le 25-04-2019].
- CHARDON, H. & BRUGERE, H., 2014. *Usage des antibiotiques en élevage et filières viandes*, s.l.: Centre d'Information des Viandes.
- CHENG, D. et al., 2014. Seasonal variation and sediment–water exchange of antibiotics in a shallower large lake in North China. *Science of the Total Environment*, 476-477(1), pp. 266-275.
- CHEN, H. et al., 2015. Antibiotics in typical marine aquaculture farms surrounding Hailing Island, South China: Occurrence, bioaccumulation and human dietary exposure. *Marine Pollution Bulletin*, 90(1-2), pp. 181-187.
- CHRISTOU, A. et al., 2017. The potential implications of reclaimed wastewater reuse for irrigation on the agricultural environment: The knowns and unknowns of the fate of antibiotics and antibiotic resistant bacteria and resistance genes – A review. *Water Research*, Volume 123, pp. 448-467.
- CLARA, M. et al., 2005. Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Research*, Volume 39, pp. 4797-4807.

Commission Européenne, 20 mars 2015. *Décision d'exécution (UE) 2015/495 de la Commission établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE*, s.l.: Journal officiel de l'Union européenne.

Commission Européenne, 22/12/2005. *Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux*. [En ligne] Available at: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_fr.htm?locale=FR [Accès le 27/09/18].

DENG, W., LI, N., ZHENG, H. & LIN, H., 2016. Occurrence and risk assessment of antibiotics in river water in Hong Kong. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Volume 125, pp. 121-127.

DONE, H. Y. & HALDEN, R. U., 2015. Reconnaissance of 47 antibiotics and associated microbial risks in seafood sold in the United States. *Journal of Hazardous Materials*, Volume 282, pp. 10-17.

DORIVAL-GARCÍA, N. et al., 2013. Removal and degradation characteristics of quinolone antibiotics in laboratory-scale activated sludge reactors under aerobic, nitrifying and anoxic conditions. *Journal of Environmental Management*, Volume 120, pp. 75-83.

EAAD, 2012. *Boîte à outils pour s'investir dans les médias sociaux en vue de promouvoir l'utilisation prudente des antibiotiques*, s.l.: s.n.

ECDC, 2018. *European Antibiotic Awareness Day 2018*. [En ligne] Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/european-antibiotic-awareness-day-2018> [Accès le 25-04-2019].

ECDC, June 2018. *Annual Epidemiological Report for 2014 : Antimicrobial Consumption*, Stockholm: Surveillance Report.

ECDC, s.d. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*. [En ligne] Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net> [Accès le 25-04-2019].

ECDC, November 2018. *Annual Epidemiological Report for 2017 : Antimicrobial consumption*, Stockholm: Surveillance Report.

ECHO, s.d. *Chapitre 9 : Les régimes hydrologiques*. [En ligne] Available at: <http://echo2.epfl.ch/e-drologie/chapitres/chapitre9/chapitre9.html>

EMA, 2018. *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)*. [En ligne] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac> [Accès le 22-02-2019].

EMA, 2018. *Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016*, London: Eight ESVAC report.

European Commission, 2017. *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance*, s.l.: s.n.

European Commission, 2017. *Antimicrobial resistance and causes of non-prudent use of antibiotics in human medicine in the EU*, Bruxelles: European Commission.

European Commission, 2018. *Facts and figures on the common Fisheries Policy*, Luxembourg : Basic statistical data .

FAO, 2018. *La situation mondiale des pêches et de l'aquaculture*, Rome: s.n.

FEITOSA-FELIZZOLA, J. & CHIRON, S., 2009. Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France). *Journal of Hydrology*, Volume 364, pp. 50-57.

FERNÁNDEZ, C. et al., 2010. Occurrence of pharmaceutically active compounds in surface waters of the henares-jarama-tajo river system (Madrid, Spain) and a potential risk characterization. *Science of the Total Environment*, Volume 408, pp. 543-551.

FU, L. et al., 2017. Toxicity of 13 different antibiotics towards freshwater green algae *Pseudokirchneriella subcapitata* and their modes of action. *Chemosphere*, Volume 168, pp. 217-222.

GAFFNEY, V. d. J. et al., 2015. Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Research*, Volume 72, pp. 199-208.

GAO, P., MUNIR, M. & XAGORARAKI, I., 2012. Correlation of tetracycline and sulfonamide antibiotics with corresponding resistance genes and resistant bacteria in a conventional municipal wastewater treatment plant. *Science of The Total Environment*, Volume 421-422, pp. 173-189.

GARCÍA-GALÁN, M. J., DÍAZ-CRUZ, M. S. & BARCELÓ, D., 2011. Occurrence of sulfonamide residues along the Ebro river basin Removal in wastewater treatment plants and environmental impact assessment. *Environment International*, Volume 37, pp. 462-473.

GAW, S., THOMAS, K. V. & HUTCHINSON, T. H., 2014. Sources, impacts and trends of pharmaceuticals in the marine and coastal environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, Volume 369.

GIRARDI, C. et al., 2011. Biodegradation of ciprofloxacin in water and soil and its effects on the microbial communities. *Journal of Hazardous Materials*, Volume 198, pp. 22-30.

GOBEL, A. et al., 2005. Occurrence and Sorption Behavior of Sulfonamides, Macrolides, and Trimethoprim in Activated Sludge Treatment. *Environmental Science & Technology*, Volume 39, pp. 3981-3989.

GONZALEZ-PLEITER, M. et al., 2013. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. *Water Research*, 47(6), pp. 2050-2064.

GRENNI, P., ANCONA, V. & BARRA CARACCILO, A., 2018. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchemical Journal*, Volume 136, pp. 25-39.

GROS, M., RODRIGUEZ-MOZAZ, S. & BARCELO, D., 2013. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, Volume 1292, pp. 173-188.

HALLING-SORENSEN, B., 2000a. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere*, 40(7), pp. 731-739.

HALLING-SORENSEN, B., HOLTEN LÜTZHOFT, H.-C., ANDERSEN, H. & INGERSLEV, F., 2000b. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(S1), pp. 53-58.

HAMSCHEER, G., SCZESNY, S., HÖPER, 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*, Volume 74, pp. 1509-1518.

HAN, H., XIAO, H. & LU, Z., 2016. Short-term toxicity assessments of an antibiotic metabolite in Wistar rats and its metabonomics analysis by ultra-high performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Volume 293, pp. 1-9.

HARRIS, S. et al., 2014. Antimicrobial resistant *Escherichia coli* in the municipal wastewater system: Effect of hospital effluent and environmental fate. *Science of The Total Environment*, Volume 468-469, pp. 1078-1085.

HOLLIS, A. & AHMED, Z., 2013. Preserving Antibiotics, Rationally. *The New England Journal of Medicine*, 369(26), pp. 2474-2476.

INRS, 2013. *Station d'épuration des eaux usées*, Paris: ED 6152.

ISIDORI, M. et al., 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of The Total Environment*, 346(1-3), pp. 87-98.

JACOBSEN, A. & HALLING-SØRENSEN, B., 2006. Multi-component analysis of tetracyclines, sulfonamides and tylosin in swine manure by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Volume 384, pp. 1164-1174.

KASPRZYK-HORDEN, B., DINSDALE, R. M. & GUWY, A. J., 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*, Volume 43, pp. 363-380.

KOSMA, C. I., LAMBROPOULOU, D. A. & ALBANIS, T. A., 2014. Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece : Occurrence, removal and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, Volume 466-467, pp. 421-438.

LACAZE, E. et al., 2015. Genotoxic and immunotoxic potential effects of selected psychotropic drugs and antibiotics on blue mussel (*Mytilus edulis*) hemocytes. *Environmental Pollution*, Volume 202, pp. 177-186.

LACEY, C., BASHA, S., MORRISSEY, A. & TOBIN, J. M., 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater process streams in Dublin, Ireland. *Environmental Monitoring and Assessment*, 184(2), pp. 1049-1062.

LAROUSSE MEDICAL, 2006. [En ligne] Available at: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/69> [Accès le 28/08/2018].

LAROUSSE, s.d. *Encyclopédie*. [En ligne] Available at: <https://www.larousse.fr/encyclopedie> [Accès le 22-04-2019].

LE BRIS, H. & POULIQUEN, H., 2004. Experimental study on the bioaccumulation of oxytetracycline and oxolinic acid by the blue mussel (*Mytilus edulis*). An evaluation of its ability to bio-monitor antibiotics in the marine environment. *Marine Pollution Bulletin*, 48(5-6), pp. 434-440.

Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, 08.02.2015. *REGLEMENT (CE) N° 183/2005 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 12 janvier 2005 établissant des exigences en matière d'hygiène des aliments pour animaux*, s.l.: Journal officiel de l'Union européenne.

Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, 18.10.2003. *REGLEMENT (CE) N° 1831/2003 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux*, s.l.: Journal officiel de l'Union européenne.

LEE, Y.-J., LEE, S.-E., LEE, D. S. & KIM, Y.-H., 2008. Risk assessment of human antibiotics in Korean aquatic environment. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Volume 26, pp. 216-221.

LIU, B.-Y. et al., 2011. Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole on photosynthetic apparatus in *Selenastrum capricornutum*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(4), pp. 1027-1035.

LI, W. et al., 2012. Occurrence of antibiotics in water, sediments, aquatic plants, and animals from Baiyangdian Lake in North China. *Chemosphere*, Volume 89, pp. 1307-1315.

LOOS, R. et al., 2013. Analysis of polar organic contaminants in surface water of the northern Adriatic Sea by solid-phase extraction followed by ultrahigh-pressure liquid chromatography-QTRAP MS using a hybrid triple-quadrupole linear ion trap instrument. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(18), pp. 5875-5885.

LOZNIEMSKI, A. & RABAUD, C., 2010. *Résistance bactérienne aux antibiotiques*, s.l.: CHU Lyon.

McENEFY, G. et al., 2014. A year-long study of the spatial occurrence and relative distribution of pharmaceutical residues in sewage effluent, receiving waters and marine bivalves. *Science of The Total Environment*, Volume 476-477, pp. 317-326.

MOJICA, E.-R. & AGA, D., 2011. Antibiotics Pollution in Soil and Water: Potential Ecological and Human Health Issues. *Encyclopedia of Environmental Health*, pp. 97-110.

MORENO-GONZÁLEZ, R. et al., 2014. Input of pharmaceuticals through coastal surface watercourses into a Mediterranean lagoon (Mar Menor, SE Spain) : Sources and seasonal variations. *Science of the Total Environment*, Volume 490, pp. 59-72.

NIE, X.-P. et al., 2013. Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole exposure to the antioxidant system in *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental Pollution*, Volume 172, pp. 23-32.

NÖDLER, K., VOUTSA, D. & LICHA, T., 2014. Polar organic micropollutants in the coastal environment of different marine systems. *Marine Pollution Bulletin*, Volume 85, pp. 50-59.

O'FLAHERTY, E., SOLIMINI, A., PANTANELLA, F. & CUMMINS, E., 2019. The potential human exposure to antibiotic resistant-*Escherichia coli* through recreational water. *Science of The Total Environment*, 650(1), pp. 786-795.

OMS, 2016. *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens*, Genève: s.n.

OSORIO, V. et al., 2012. Occurrence and modeling of pharmaceuticals on a sewage-impacted Mediterranean river and their dynamics under different hydrological conditions. *Science of the Total Environment*, Volume 440, pp. 3-13.

PAÍGA, P. et al., 2016. Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of the Total Environment*, Volume 573, pp. 164-177.

- PAN, X., QIANG, Z., BEN, W. & CHEN, M., 2011. Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China. *Chemosphere*, 84(5), pp. 695-700.
- PAPAGEORGIOU, M., KOSMA, C. & LAMBROPOULOU, D., 2016. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. *Science of the Total Environment*, Volume 543, pp. 547-569.
- POMATI, F., NETTING, A. G., CALAMARI, D. & NEILAN, B. A., 2004. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology*, 67(4), pp. 387-396.
- PUCKOWSKI, A. et al., 2016. Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 127, pp. 232-255.
- RADJENOVIC, J. et al., 2007. Membrane Bioreactor (MBR) as an advanced wastewater treatment technology. *Environmental Chemistry*, 5(Part S/2), pp. 37-101.
- RIVA, F. et al., 2018. Monitoring emerging contaminants in the drinking water of Milan and assessment of the human risk. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(3), pp. 451-457.
- ROBERTS, P. H. & THOMAS, K. V., 2005. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface water of the lower Tyne catchment. *Science of the Total Environment*, Volume 356, pp. 143-153.
- RODRIGUEZ-MOZAZ, S. et al., 2015. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water Research*, Volume 69, pp. 234-242.
- ROSAL, R. et al., 2010. Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Research*, Volume 44, pp. 578-588.
- SCHMIDT, S., WINTER, J. & GALLERT, C., 2012. Long-Term Effects of Antibiotics on the Elimination of Chemical Oxygen Demand, Nitrification, and Viable Bacteria in Laboratory-Scale Wastewater Treatment Plants. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 63(3), pp. 354-364.
- SENTA, I., TERZIC, S. & AHEL, M., 2013. Occurrence and fate of dissolved and particulate antimicrobials in municipal wastewater treatment. *Water Research*, Volume 47, pp. 705-714.
- SERVAIS, P. & PASSERAT, J., 2009. Antimicrobial resistance of fecal bacteria in waters of the Seine river watershed (France). *Science of The Total Environment*, 408(2), pp. 365-372.
- SHARMA, V. K. et al., 2016. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Chemosphere*, Volume 150, pp. 702-714.
- SIPMA, J. et al., 2010. Comparison of removal of pharmaceuticals in MBR and activated sludge system. *Desalination*, Volume 250, pp. 653-659.
- SONG, C. et al., 2016. Occurrence of antibiotics and their impacts to primary productivity in fishponds around Tai Lake, China. *Chemosphere*, Volume 161, pp. 127-135.

- SRINIVASAN, P. & SARMAH, A. K., 2014. Assessing the sorption and leaching behaviour of three sulfonamides in pasture soils through batch and column studies. *Environment*, Volume 493, pp. 535-543.
- TAMTAM, F., 2008. *Sources et devenir des antibiotiques dans le bassin versant de la Seine*. Paris: Thèse de Doctorat Université Pierre et Marie Curie.
- TAMTAM, F. et al., 2008. Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Science of the Total Environment*, Volume 393, pp. 84-95.
- TANG, J. et al., 2015. The occurrence and distribution of antibiotics in Lake Chaohu, China: Seasonal variation, potential source and risk assessment. *Chemosphere*, Volume 122, pp. 154-161.
- TASHO, R. P. & CHO, J. Y., 2016. Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: A review. *Science of The Total Environment*, Volume 563-564, pp. 366-376.
- VÄLITALO, P., KRUGLOVA, A., MIKOLA, A. & VAHALA, R., 2017. Toxicological impacts of antibiotics on aquatic micro-organisms: A mini-review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(3), pp. 558-569.
- VAN BAMBEKE, F., 2008. *Prophylaxie antibiotique*, s.l.: Université Catholique de Louvain.
- VAN BOECKEL, T. et al., 2017. Reducing global antimicrobial use in food animals. *Science*, 357(6358), pp. 1350-1353.
- VAN BOECKEL, T. P. et al., 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), pp. 5649-5654.
- VAN BOECKEL, T. P. et al., 2014. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Infectious Diseases*, 14(8), pp. 742-450.
- VAN DER GRINTEN, E. et al., 2010. Comparing the sensitivity of algal, cyanobacterial and bacterial bioassays to different groups of antibiotics. *Chemosphere*, 80(1), pp. 1-6.
- VANNINI, C. et al., 2011. Effets d'un mélange complexe de médicaments thérapeutiques sur les algues unicellulaires *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Toxicologie aquatique*, 101(2), pp. 459-465.
- VERGEYNST, L. et al., 2015. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography–magnetic sector mass spectrometry: Method quality assessment and application in a Belgian case study. *Chemosphere*, Volume 119, pp. S2-S8.
- VERLICCHI, P., GALLETTI, A., PETROVIC, M. & BARCELÒ, D., 2010. Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options. *Journal of Hydrology*, 389(3-4), pp. 416-428.
- VIENO, N. M., TUHKANEN, T. & KRONBERG, L., 2006. Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection. *Journal of Chromatography*, Volume 1134, pp. 101-111.
- WAGIL, M. et al., 2014. Development of sensitive and reliable LC-MS/MS methods for the determination of three fluoroquinolones in water and fish tissue samples and preliminary environmental risk assessment of their presence in two rivers in northern Poland. *Science of the Total Environment*, Volume 493, pp. 1006-1013.

- WANG, Q., WANG, P. & YANG, Q., 2018. Occurrence and diversity of antibiotic resistance in untreated. *Science of the Total Environment*, Volume 621, pp. 990-999.
- WANG, Z. et al., 2017. Occurrence and ecological hazard assessment of selected antibiotics in the surface waters in and around Lake Honghu, China. *Science of The Total Environment*, Volume 609, pp. 1423-1432.
- WILSON, B. A., SMITH, V. H., DENOYELLES, F. & LARIVE, C. K., 2003. Effects of Three Pharmaceutical and Personal Care Products on Natural Freshwater Algal Assemblages. *Environmental Science & Technology*, Volume 37, pp. 1713-1719.
- XU, J. et al., 2015. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere*, Volume 119, pp. 1379-1385.
- YAO, L. et al., 2015. Seasonal variation of antibiotics concentration in the aquatic environment: a case study at Jiangnan Plain, central China. *Science of The Total Environment*, Volume 527-528, pp. 56-64.
- ZHANG, X.-X., ZHANG, T. & FANG, H. H. P., 2009. Antibiotic resistance genes in water environment. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 82(3), pp. 397-414.
- ZORITA, S., MARTENSSON, L. & MATHIASSEN, L., 2009. Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. *Science of the Total Environment*, Volume 407, pp. 2760-2770.
- ZOU, S. et al., 2011. Occurrence and distribution of antibiotics in coastal water of the Bohai Bay, China: Impacts of river discharge and aquaculture activities. *Environmental Pollution*, 159(10), pp. 2913-2920.
- ZUCCATO, E. et al., 2010. Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, Volume 179, pp. 1042-1048.

ANNEXE 1 : DONNÉES BRUTES DES CONCENTRATIONS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES EFFLUENTS HOSPITALIERS

Dans toutes les annexes, les données en noir sont celles qui sont reprises telles quelles dans les études. Les données qui figurent en bleu sont des données LOD/2 ou LOQ/2. Les données dans les cases rouges sont celles qui figurent dans les tableaux de résultats présentés dans ce travail.

Auteurs et année	(GROS, et al., 2013)	
Lieu d'étude	Girone (Espagne)	
Type	Hospital wastewater	
Période d'échantillons	nov-11	Dec 2011
Unité	<i>ng/L</i>	
Fluoroquinolones		
<i>OFL</i>	10368	2978
<i>CIP</i>	7494	5329
<i>ENR</i>	3,79	3,79
<i>NOR</i>	327	14,375
Penicillines		
<i>AMX</i>	15,815	218
Macrolides		
<i>AZY</i>	113	85
<i>CLA</i>	113	973
<i>ROX</i>	4,25	4,25
Cyclines		
<i>TC</i>	12,15	12,15
Sulfamides		
<i>SMX</i>	65	200
<i>SPD</i>	5,075	1,525
<i>TMP</i>	216	50

Auteurs et année	(RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015)			
Lieu d'étude	Effluents hospitaliers de Gérone (Espagne)			
Echantillons	Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 3	Moyenne des 3 sites
Unité	<i>ng/L</i>			
Fluoroquinolones				
<i>CIP</i>	8372,9	8305,1	13779,7	10152,6
<i>OFL</i>	14377,8	5700	4750	8275,9
Bêta-Lactamines				
<i>CEF</i>	83,4	44,4	blq.	63,9
<i>CFM</i>	143,7	240,4	236,8	207,0
Macrolides				
<i>AZY</i>	20,1	59,9	59,9	46,6
<i>CLA</i>	167,3	941,1	ND	554,2
Sulfamides				
SMX	751,7	190,2	4816,7	1919,5
TMP	594,3	136,3	38,26	256,3

ANNEXE 2 : CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES ÉTUDES ANALYSÉES POUR LE TABLEAU DE COMPARAISON DES CONCENTRATIONS ET DES TAUX D'ABATTEMENT DANS PLUSIEURS STEP EUROPÉENNES (CHAPITRE 3)

	Pays d'étude	Station d'épuration	Provenance des eaux usées	Type de traitement	Equivalent habitant	Débit journalier des eaux brutes	Période échantillons	Lieu d'échantillons	Méthode d'analyse
(CLARA, et al., 2005)	Autriche		Eaux usées domestiques d'une petite communauté rurale d'Autriche	STEP 1 : STEP conventionnelle avec ajout d'un procédé de bioréacteur membranaire	STEP 1 (pilote MBR) : 7.000	STEP 1 : +- 240 m ³ /jour		Eaux brutes et effluents directs de la STEP	STEP 1 : traitement MBR non pris en compte dans le calcul du taux d'abattement. La moyenne des 3 échantillons des « Influent » et « Effluent » a été utilisée.
				STEP 2 et 3 : traitement conventionnel (à boues activées)					
(VERGEYNST, et al., 2015)	Belgique	STEP 1 à Schilde	Eaux usées domestiques	STEP 1 : traitement conventionnel à boues activées	STEP 1 : 28.000	STEP 1 : 12.775 m ³ /jour	STEP 1 : mars 2013		Les taux d'abattement sont pour la plupart fournis par l'étude

		STEP 2 à Aalst		STEP 2 : boues activées + bioréacteurs à membrane	STEP 2 : 100.000	STEP 2 : 20.846 m ³ /jour	STEP 2 : août 2013		
(ROSAL, et al., 2010)	Espagne	STEP à Alcalá de Henares (Madrid)	Mélange d'eaux usées urbaines et industrielles	Traitement biologique avec dénitrification et élimination du phosphore		72.000m ³ /jour	Tous les mois pendant un an	- Eaux brutes - Effluents après traitement secondaire	Taux d'abattement mesurés sur base des moyennes fournies par l'étude
(GROS, et al., 2013)	Espagne	STEP 1 à Gironne	Eaux usées urbaines et hospitalières (hôpital Josep Trueta)	STEP 1, 2 et 3 : Traitement primaire et secondaire à boues activées	STEP 1 : 206.250		STEP 1 : décembre 2011		Taux d'abattement réalisés sur les trois STEP. Pour la STEP 2, le % est calculé entre les eaux brutes et les eaux après traitement tertiaire.
		STEP 2 à Celrà's	Eaux usées urbaines et industrielles	STEP 2 et 3 : traitement tertiaire avec radiation UV (mais pour la STEP 2 cela ne sert qu'en recirculation interne)	STEP 2 : 18.900		STEP 2 : janvier 2012		

		STEP 3 à Castell-Platja d'Aro (Costa Brava)	Eaux usées municipales	STEP 3 : installation pilote de procédé de bioréacteur membranaire	STEP 3 : 175.000		STEP 3 : décembre 2011		
(RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015)	Gérone (Espagne)	STEP de Gironne	Eaux usées domestiques, industrielles et hospitalières			1 000 à 1500m ³ /jour d'eaux hospitalières et 45 000 à 55 000 m ³ /jour d'eaux usées urbaines	3 campagnes d'échantillons	Eaux usées et effluents directs de la STEP	Taux d'abattement réalisé à partir des moyennes des 3 échantillons pour chaque molécule
(PAPAGEORGI OU, et al., 2016)	Grèce	STEP de Volos	Eaux usées urbaines, hospitalières et industrielles.	Traitement biologique avec dénitrification et élimination du phosphore			4 campagnes d'échantillons : printemps, été, automne et hiver 2013-2014.	Eaux usées et effluents directs de la STEP	La moyenne des 4 saisons est fournie par l'étude pour chaque molécule. Le taux d'abattement se base sur cette moyenne.

(ROBERTS & THOMAS, 2005)	Royaume-Uni	STEP Howdon (rejet dans la rivière Tyne)	Eaux usées municipales et industrielles	Traitement à boues activées et traitement UV avant rejet		230.000m ³ /jour		Campagne de 3 échantillons : - Eaux brutes - Avant traitement UV - Effluent final	Taux d'abattement effectués sur base de la moyenne des 3 échantillons pour chaque molécule
(KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009)	Royaume-Uni	STEP 1 : Cilfynydd (rejet dans la rivière Taff)	STEP 1 : eaux usées domestiques	STEP 1 : traitement biologique + lit filtrant	STEP 1 : 111.000	STEP 1 : +/- 21.000 à 50.000 m ³ /jour		Eaux usées et effluents directs de la STEP	Taux d'abattement calculé pour chaque STEP sur base des moyennes fournies par l'étude pour chaque molécule
		STEP 2 : Coslech (rejet dans la rivière Ely)	STEP 2 : eaux usées domestiques et industrielles	STEP 2 : traitement biologique à boues activées	STEP 2 : 30.000	STEP 2 : +/- 12.500 à 26.500 m ³ /jour			
(BENDZ, et al., 2005)	Suède	Källby STEP qui se jette dans la rivière Höje.		Traitement secondaire à boues activées, élimination chimique du phosphore et sédimentation finale avant rejet		77.760m ³ /jour	Octobre 2002	Eaux brutes non traitées et eaux effluentes	IDEM

(ZORITA, et al., 2009)	Suède	STEP de Kristianstad		<ul style="list-style-type: none"> - Traitement primaire, - Traitement secondaire biologique conventionnel - Traitement chimique pour éliminer le phosphore 	150.000	20.000m ³ /jour	Antibiotiques mesurés en avril 2008	<ul style="list-style-type: none"> - STP 1 : eaux usées brutes - STP 2 : après traitement mécanique - STP 3 : après traitement biologique - STP 4 : après traitement chimique - STP 5 : effluent final après filtration sur sable 	Taux d'abattement calculés en fonction des moyennes fournies par l'étude pour chaque molécule. Influent = STP1 et Effluent = STP 5
(GOBEL, et al., 2005)	Suisse	STEP 1 : Kloten-Opfirkon à Zurich		STEP 1 : traitement secondaire à boues activées et filtration sur sable avant rejet	STEP 1 : 55.000	STEP 1 : 16.500 m ³ /jour	STEP 1 : mars 2002, février 2003 et novembre 2003	<ul style="list-style-type: none"> - Eaux brutes après tamisage - Effluents primaires - Effluents secondaires après 	Taux d'abattement réalisés sur base des médianes (fournies par l'étude) des effluents après traitement tertiaire et des eaux brutes

		STEP 2 : Altenrhein à St. Gall		STEP 2 : <i>IDEM</i> + réacteur à lit fixe	STEP 2 : 80.000	STEP 2 : 21.000 m ³ /jour	STEP 2 : septembre 2002 et mars 2003	traitement par boues activées - Effluents tertiaires après filtration sur sable	
--	--	--------------------------------------	--	--	--------------------	--	---	--	--

ANNEXE 3 : DONNÉES BRUTES DU TABLEAU DE RÉSULTAT POUR LES STEP (CHAPITRE 3)

Auteurs et année	(CLARA, et al., 2005)																	
Lieu d'étude	Station d'épuration en Autriche																	
Echantillons	STEP 1									STEP2			STEP3					
	1er échantillon			2ème échantillon			3ème échantillon			Moyenne Influent (ng/L)	Moyenne Effluent (ng/L)	% d'abattement réalisé sur base des moyennes calculées	Influent	Effluent	% d'abattement	Influent	Effluent	% d'abattement
Type de données	Influent	Effluent	MBR effluent	Influent	Effluent	MBR effluent	Influent	Effluent	MBR effluent									
Nature des données et unité	Moy (ng/L)			Moy (ng/L)			Moy (ng/L)			%	Moy (ng/L)	%	Moy (ng/L)	%				
Sulfamides																		
SMX	145	50	56	5	18	5	5	5	5	51,67	24,33	-53%	24	91	279%	75	51	-32%
Macrolides																		
ROX	26	41	5	64	36	42	117	69	31	69,00	48,67	-29%	78	57	-27%	25	45	80%

Auteurs et année	(VERGEYNST, et al., 2015)					
Lieu d'étude	STEP à boues activées (CAS) à Schilde (Belgique)			STEP boues activées + filtration sur membrane (CAS + MBR) à Aalst (Belgique)		
Types de données	Influent CAS	Effluent CAS	Pourcentage d'abattement	Influent CAS + MBR	Effluent CAS + MBR	Pourcentage d'abattement
Nature des données et unité	<i>Moy (ng/L)</i>			<i>Moy (ng/L)</i>		
Sulfamides						
<i>SMX</i>	429	250	-32%	245	121	-50%
<i>TMP</i>	228	29,5	> -79%	158	29,5	> -62%
Fluoroquinolones						
<i>CIP</i>	978	104	> -97%	278	107	-62%
<i>LEV</i>	335	70	> -94%	28,5	34	19%
<i>MOX</i>	688	1253	82%	149	62	56-62%
Cyclines						
<i>TC</i>	1658	80,5	> - 90%	147,5	80,5	-45%

Auteurs et année	(ROSAL, et al., 2010)						
Lieu d'étude	STEP à Madrid (Espagne)						
Type de données	Influent			Effluent			% d'abattement
Nature des données	Max	Min	Moy	Max	Min	Moy	
Unité	ng/L						
Quinolones							
<i>CIP</i>	13625	160	5524	5692	5	2378	-57%
<i>OFL</i>	5286	848	2275	1651	16,5	816	-64%
Macrolides							
<i>ERY</i>	2310	49,5	346	760	49,5	331	-4%
Sulfamides							
<i>SMX</i>	530	162	279	370	104	231	-17%
<i>TMP</i>	197	78	104	148	14,5	99	-5%

Auteurs et année	(GROS, et al., 2013)									
Lieu d'étude	Gironne (Espagne)									
STEP	STEP 1			STEP 2				STEP 3		
Type de données	Influent	Effluent	% d'abattement	Influent	Traitement biologique secondaire	Traitement tertiaire	% d'abattement entre Influent et traitement tertiaire	Influent	Effluent	% d'abattement
Unité	ng/L		%	ng/L			%	ng/L		%
Quinolones										
<i>OFL</i>	524	67	-87%	162	96	101	-38%	73	63	-14%
<i>CIP</i>	613	2,775	-100%	445	133	147	-67%	185	54	-71%
<i>ENR</i>	3,865	4,21	9%	58	12,88	52	-10%	3,865	4,21	9%
<i>NOR</i>	27,555	38,855	41%	385	149	107	-72%	27,555	38,855	41%
Penicillines										
<i>AMX</i>	1,66	1,325	-20%	1,66	216	258	15442%	1,66	1,325	-20%
Macrolides										
<i>AZY</i>	437	403	-8%	1,63	225	184	11188%	299	592	98%
<i>CLA</i>	632	172	-73%	185	201	194	5%	241	229	-5%
<i>ROX</i>	2,9	4,355	50%	9,665	4,355	4,355	-55%	9,665	4,355	-55%
Cyclines										
<i>TC</i>	27,09	22,365	-17%	8,125	6,71	6,71	-17%	27,09	6,71	-75%
Sulfamides										
<i>SMX</i>	528	198	-63%	43	32	27	-37%	180	19	-89%
<i>SPD</i>	32	59	84%	7,215	1,395	1,395	-81%	159	98	-38%
<i>TMP</i>	178	108	-39%	17,095	3,92	3,92	-77%	67	69	3%

Auteurs et année	(RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015)								
Lieu d'étude	STEP de Gérone (Espagne)								
Types de données	Eaux usées brutes (moyenne ng/L)				Eaux usées effluentes (moyenne ng/L)				% d'abattement réalisé à partir des moyennes calculées
Echantillons	Echan. 1	Echan. 2	Echan. 3	Moyenne	Echan. 1	Echan. 2	Echan. 3	Moyenne	
Fluoroquinolones (ng/L)									
<i>CIP</i>	639,1	1307	851,6	932,57	108	135,2	174,8	139,33	-85%
<i>OFL</i>	592,9	581,7	1564,6	913,07	82	60,9	171,8	104,90	-89%
<i>NOR</i>	575,16	475,5	338,1	462,92	blq.	blq.	blq.		
Bêta-Lactamines									
<i>CEF</i>	94,7	146,6	116,2	119,17	14,6	22,1	24,8	20,50	-83%
<i>CFM</i>	363,5	252,8	340,5	318,93	229,2	207,9	223,4	220,17	-31%
Macrolides									
<i>AZY</i>	ND	189	214,5	201,75	75,5	134,1	135	114,87	-43%
<i>ERY</i>	blq.	blq.	4,08	4,08	14,49	9,22	4,75	9,49	133%
<i>ROX</i>	55,77	54,41	61,85	57,34	blq.	blq.	blq.		
<i>CLA</i>	460,9	551,3	471,3	494,50	92,3	129	115,1	112,13	-77%
Sulfamides									
<i>SMX</i>	330,7	417,4	401,6	383,23	64,9	73	56,2	64,70	-83%
<i>TMP</i>	87,8	122,9	179,5	130,07	97,2	107,6	124,9	109,90	-16%

Auteurs et année	(PAPAGEORGIU, et al., 2016)						% d'abattement
Type de données	MOYENNE INFLUENT			MOYENNE EFFLUENT			
Nature des données	Min	Max	Moy	Min	Max	Moy	
Unité	ng/L						%
Quinolones							
<i>CIP</i>	9,2	591	152	7,35	591	199	31%
<i>MOX</i>	9,4	773	425	7,25	298	85	-80%
Macrolides							
<i>ERY</i>	16,4	320	54,1			12,15	-78%
<i>ROX</i>	13,15	43,4	28,275			12,2	-57%
Sulfamides							
<i>SDZ</i>	13,8	846	45,5	9,2	194	303,5	567%
<i>SMX</i>	2,35	507	87,7	1,6	80	20,2	-77%
<i>TMP</i>	5,85	200	138	1,2	95,8	46,7	-66%
Bêta-Lactamines							
<i>AMX</i>	12,35	1805	1243	10,65	498	151	-88%

Auteurs et année	(ROBERTS & THOMAS, 2005)								
Lieu d'étude	STEP Howdon (Royaume-Uni)								
Type de données	Influent			Moy	Effluent			Moy	% d'abattement
Echantillons	1	2	3		1	2	3		
Unité	ng/L							%	
Sulfonamides (ng/L)									
<i>TMP</i>	213	262	300	258,33	322	271	218	270,33	5%
Macrolides									
<i>ERY</i>	113	71	141	108,33	290	145	202	212,33	96%

Auteurs et année	(KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009)													
Lieu d'étude	STEP au Royaume-Uni													
Type de données	Station d'épuration de Cilfynydd							Station d'épuration de Coslech						
	Influent			Effluent			% d'abattement	Influent			Effluent			% d'abattement
Nature des données	Min	Max	Moy	Min	Max	Moy		Min	Max	Moy	Min	Max	Moy	
Unité	ng/L						%	ng/L						%
Sulfamides														
TMP	464	6796	2192	625	3052	1152	-47%	1514	4673	2925	385	1218	876	-70%
SMX	3	150	29	3	23	10	-66%	20	274	115	4	44	19	-83%
Phénicoles														
CMP	4	319	14	6		6	-57%	150	452	248	6	69	21	-92%
Macrolides														
ERY	242	6755	1609	292	2841	1385	-14%	144	10025	2530	23	2772	696	-72%

Auteurs et année	(BENDZ, et al., 2005)		
Lieu d'étude	STEP Kallby en Suède		
Type de données	Influent	Effluent	% d'abattement
Nature des données et unité	<i>Moy (ng/L)</i>		
Sulfonamides (ng/L)			
<i>SMX</i>	20	70	250%
<i>TMP</i>	80	40	-50%

Auteurs et année	(ZORITA, et al., 2009)		
Lieu d'étude	STEP Kristianad, sud de la Suède		
Type de données	Influent	Effluent	% d'abattement
Unité	ng/L		%
Quinolones			
<i>OFL</i>	22,5	10	-56%
<i>NOR</i>	18	2,75	-85%
<i>CIP</i>	320	31,5	-90%

Auteurs et année	(GOBEL, et al., 2005)												
Lieu d'étude	STEP en Suisse												
Type de données	RAW INFLUENT			PRIMARY EFFLUENT			SECONDARY EFFLUENT			TERTIARY EFFLUENT			% abattement entre Influent et traitement tertiaire (%)
Unité	CONCENTRATION (ng/L)												
Nature des données	MEDIAN	MIN	MAX	MEDIAN	MIN	MAX	MEDIAN	MIN	MAX	MEDIAN	MIN	MAX	
Sulfamides													
SPD	90	60	150	130	90	230	70	20	230	90	40	350	0%
SMX	430	230	570	430	90	640	280	130	840	290	211	860	-33%
N4AcSMX	1400	850	1600	890	570	1200	40	10	150	10	10	180	-99%
SMX + N4AcSMX	1700	940	1900	1200	720	1600	380	190	880	400	210	880	-76%
TMP	290	210	440	230	80	340	200	80	400	70	20	310	-76%
Macrolides													
AZY	170	90	380	150	80	320	140	40	380	160	80	400	-6%
ERM	70	60	190	80	40	190	80	50	140	70	60	110	0%
CLA	380	330	600	330	160	440	260	150	460	240	110	350	-37%
ROX	20	10	40	20	10	50	20	10	30	10	10	30	-50%

ANNEXE 4 : CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES ÉTUDES ANALYSÉES POUR LE TABLEAU DES CONCENTRATIONS DANS LES RIVIÈRES D'EUROPE

	Lieu d'étude (pays)	Lieu d'échantillonnage	Débit moyen au moment des échantillonnages	Période d'échantillons	Point de prélèvement	Méthode d'analyse dans le tableau
(MORENO-GONZÁLEZ, et al., 2014)	Espagne	Rivière Albuñón (se jette dans le lagon Mar Menor)	5-11 hm ³ /an	Été, hiver, printemps et automne 2010	7 sites d'échantillonnage et 6 campagnes : 3 sites situés dans un canal où se jette les effluents d'une STEP ; un site avant le rejet du canal dans la rivière ; 2 sites après l'embouchure du canal ; et le dernier site là où la rivière se jette dans le lagon	Les données prises en compte pour la comparaison sont les données du dernier site (avant que la rivière finisse sa course dans la mer). Les moyennes des moyennes pour chaque saison sont utilisées.
(GARCÍA-GALÁN, et al., 2011)	Espagne	Rivière Ebro		Octobre 2007 et juillet 2008	2 campagnes de prélèvement (2007 et 2008) sur 14 sites situés le long du bassin de la rivière Ebro, qui compte plusieurs STEP	Médiane des médianes entre 2007 et 2008
(FERNÁNDEZ, et al., 2010)	Espagne	Rivière Henares-Jarama-Tajo (Madrid)		Février, mai, septembre et décembre 2008	10 sites d'échantillonnage en amont et en aval des villes et zones industrielles importantes	Médiane de toutes les données des 10 sites
(OSORIO, et	Espagne	Rivière Llobregat	4,16-215,09	Octobre 2009 à	4 périodes d'échantillons (à	Moyenne des moyennes de

al., 2012)		(Catalogne)	m ³ /sec	juillet 2010	chaque saison) sur 2 sites	toutes les données (4 saisons) sur les 2 sites
(RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015)	Gérone (Espagne)	Rivière Ter		Novembre et décembre 2011 et janvier 2012	À 250m en amont et 250m en aval de la STEP de Girone – 3 échantillons par site	Médiane des 2 sites. Si 50% des données sont « en-dessous des limites de quantification » ou « non détecté », l'antibiotique n'a pas été pris en compte
(VIENO, et al., 2006)	Finlande	Rivière Vantaa		Novembre 2004	Rivière qui reçoit les eaux d'une STEP – 5 échantillons	Moyenne des 5 sites
(TAMTAM, et al., 2008)	France	Rivière Seine		Janvier à juin 2006	5 sites échantillonnés le long de la Seine : Poses, Bouille, Tancarville, Caudebec et Honfleur.	Médiane des 5 sites
(FEITOSA-FELIZZOLA & CHIRON, 2009)	France	Rivière Arc	5-8 m ³ /sec	Hiver 2007/2008 (novembre à février) et printemps 2008 (mai)	3 sites situés après la STEP d'Aix-en-Provence.	Médiane des médianes des 3 sites de 2007 et 2008
(CALAMARI, et al., 2003)	Italie	Rivière Po et Lambro	+ - 1.000 m ³ /seconde	Octobre 2001	8 sites : 3 échantillons pris dans le Po, 1 échantillon dans le Lambro et 4 échantillons pris dans le Po après que le Lambro s'y soit	Moyenne des 8 sites

					jeté	
(ZUCCATO, et al., 2010)	Italie	Rivière Po	606-984m ³ /sec		4 points d'échantillonnage pour chaque rivière	Moyennes fournies par l'étude
		Rivière Arno	4-10m ³ /sec			
(WAGIL, et al., 2014)	Pologne	Rivière Goscicina		Automne 2012	13 échantillons	Médiane de tous les échantillons. A noter que plus de 60% des données ont été obtenues à partir des méthodes de quantification et détection limite
		Rivière Reda		Automne 2013	8 échantillons	
(PAÍGA, et al., 2016)	Portugal	Rivière Lis		Août 2013 à Juin 2014	5 échantillons : un à la source de la rivière, deux en amont des STEP et deux en aval des STEP	Médianes fournies par l'étude
(KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009)	Royaume-Uni	Rivière Taff	Taff : entre 0,7 et 14,3 m ³ /sec		Rivière Taff : - 1km en amont de la STEP - 2km en aval de la STEP	Moyenne des 2 échantillons pour chaque rivière
		Rivière Ely	Ely : entre 0,2 et 7,1 m ³ /sec		Rivière Ely : - 7 km en amont - 3,5 km en aval de la STEP	
(ROBERTS & THOMAS, 2005)	Royaume-Uni	Rivière Tyne		Juin 2004	6 sites d'échantillonnage : 5 en amont de la STEP d'Howdon, et 1 en aval de la STEP. Pour chaque site, 3	Médiane des différents échantillons des 6 sites

					échantillons.	
(BENDZ, et al., 2005)	Suède	Rivière Lambro	0,9m ³ /sec	Octobre 2001	- En amont d'une STEP - En aval à 283, 4021 et 7543 m du point de décharge des effluents de la STEP	Moyenne des 4 échantillons

ANNEXE 5 : DONNÉES BRUTES POUR LE TABLEAU DE RÉSULTATS DES RIVIÈRES D'EUROPE (CHAPITRE 4)

Auteurs et année	(MORENO-GONZÁLEZ, et al., 2014)												
Lieu d'étude	Rivière El Albuñòn (Espagne)												
Période d'échantillons	Eté 2010			Hiver 2010			Printemps 2010			Automne 2010			Moyenne des Moyennes
Nature des données	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moy</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moy</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moy</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moy</i>	
Unité	ng/L												
Macrolides													
<i>AZY</i>	ND	1272	83,8	blq.	454,5	65,7	ND	11205	996,1	ND	162,9	27,1	293,2
<i>CLA</i>	ND	308,6	39,4	blq.	710,5	105,7	ND	522,4	146,7	ND	16,9	4,1	74,0
Sulfamides													
<i>SMX</i>	1,1	14,8	5,1	1,3	18,2	11	3,3	13,6	8	ND	20,7	13,8	9,5
<i>TMP</i>	1,2	2,4	1,8	1,4	5,7	2,3	1,1	3,3	2	15,1	2,9	1,9	2

Auteurs et année	(GARCÍA-GALÁN, et al., 2011)								
Lieu d'étude	Rivière Ebro (Espagne)								
Période d'échantillons	2007				2008				Med des Med (ng/L)
Nature des données	<i>Moy</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moy</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
Unité	ng/L								
Sulfamides									
<i>SMR</i>	47	32,9	13,1	42,2	6,4	8,9	1	35,4	20,9
<i>SQX</i>	72,1	72,7	4,5	40,4	3,9	13,3	5,9	27,9	43,0
<i>SDZ</i>	3,9	3,5	1,3	6,4	0,1	0,7	0,7		2,1
<i>SDX</i>	3,6	3,2	1	23,1	3,4	1,1	0,5		2,2
<i>SMZ</i>	18,5	15,9	3	65,2	5,3	3,7	2,5		9,8
<i>SMT</i>	5,1	1,3	2,3	4,6	0,2	2,7	2,7		2,0
<i>SMX</i>	89,2	89,8	1,9	35,6	25,5	30,3	0,2		60,1
<i>SPD</i>	11	7,4	1,1	42,5	2,7	0,8	0,1		4,1
<i>STZ</i>	3,5	3,5	1	9,6	1,8	10,1	1,5		6,8
<i>SIZ</i>	10,5	3,8	0,1	0,7	0,9	12,5	12,5		8,2

Auteurs et année	(FERNÁNDEZ, et al., 2010)																																								
Lieu d'étude	Rivière Henares-Jarama-Tajo																																								
Sites	Site 1				Site 2				Site 3				Site 4				Site 5				Site 6				Site 7				Site 8				Site 9				Site 10				Mediane (ng/L)
Période d'échantillons	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	<i>Fev</i>	<i>Mai</i>	<i>Sep</i>	<i>Déc</i>	
Sulfamides																																									
<i>SDX</i>	0,4	4,65	2,6	0,7	0,4	4,65	2,3	0,7	0,4	4,65	3	0,7	0,5	4,65	2,3	1	0,5	4,65	2,1	1	0,6	4,65	2	4,65	7	4,65	2,9	4,65	0,5	4,65	2,5	0,4	0,4	4,65	2,7	4,65	0,4	4,65	2,5	0	2,4
<i>SMX</i>	18,8	18,8	6,8	1,2	18,8	18,8	6,6	0,1	2,4	1	7,1	0,3	3	1,6	9,3	0,3	10	0,9	10,4	1,6	9,8	4,7	15,4	5,4	23,7	4,3	14,2	10,9	10,1	6	11,6	7,4	15,4	4,3	8,9	8,3	14,7	4,9	8,1	8,4	7,8
<i>TMP</i>	9,4	0,4	10,2	9,4	9,4	0,6	9,5	9,4	2,2	3	12,3	9,4	6,4	5,2	23,3	9,4	19,1	9,2	22,3	9,4	16,9	14,8	22,1	9,4	9,4	11,5	20,8	9,4	14,4	7,8	17,8	9,4	12	5,2	12,8	9,4	13,2	5,2	14	9,4	9,4

Auteurs et année	OSORIO et al., 2012																											
Lieu d'étude	Rivière Llobregat (Espagne)																											
Sites	Site A (ABR)												Site B (SJD)												Moy totale			
Débit (m³/sec)	6,48			5,38			25,01			215,09			5,82			4,16			25,98			111,72						
Période d'échantillons	Oct-Nov 2009			Nov-Déc 2009			Mar-Avr 2010			Juin-Juil 2010			Oct-Nov 2009			Nov-Déc 2009			Mar-Avr 2010			Juin-Juil 2010						
Nature des données	Moy	Max	Min	Moy	Max	Min	Moy	Max	Min	Moy	Max	Min	Moy	Max	Min	Moy	Max	Min	Moy	Max	Min	Moy	Max	Min		Moy	Max	Min
Unité	ng/L																											
Macrolides																												
ERM	3,4	8,7	1,1	0,3	0,9	0,0	6,4	19,4	3,3	9,4	57,7	0,5	14,1	45,2	0,1	2,1	12,8	0,0	9,3	29,7	3,3	58,1	362,5	12,3	12,9			
AZY	7,0	7,1	6,9	7,7	12,3	4,4	nq	nq	nq				6,3	7,2	0,0	16,0	37,5	6,5	nq	nq	nq	nq	nq	nq	9,3			
ROX	0,5	0,8	0,3	0,1	0,4	0,0	0,8	3,0	0,2	ND	ND	ND	3,2	8,1	0,5	0,5	1,2	0,1	1,0	3,1	0,5	1,0	2,3	0,4	1,0			
CLA	31,1	48,1	9,3	16,2	24,8	8,9	9,1	19,6	3,7	1,5	5,2	0,0	102,3	232,1	16,3	27,0	37,1	16,0	16,9	38,3	4,7	1,6	6,2	0,1	25,7			
Sulfamides																												
SMX	194,6	284,4	96,8	112,8	141,6	81,6	13,5	30,1	4,9	5,9	18,8	0,2	615,3	1500	134,8	301,8	782,4	139,2	33,9	150,9	5,8	25,2	109,5	3,4	162,9			
SDZ	14,9	62,7	1,5	2,1	3,7	1,3	8,0	30,0	3,5	1,6	6,1	0,1	29,4	75,2	5,2	24,7	106,7	2,8	12,9	41,1	5,5	2,6	9,5	0,2	12,0			
SMZ	nq	nq	nq	2,0	9,6	0,0	5,4	13,5	2,6	0,1	0,5	0,0	nq	nq	nq	54,5	280,9	2,2	30,3	198,3	2,7	1,7	6,8	0,2	15,7			
TMP	5,4	7,4	2,7	5,4	7,3	0,0	3,3	4,8	0,5	1,7	5,8	0,0	20,0	35,6	6,4	11,9	33,7	0,0	7,9	20,5	0,7	2,0	7,0	0,1	7,2			
Quinolones																												
OFL	20,2	31,9	9,4	73,9	159,7	35,9	nq	nq	nq	<LOQ	<LOQ	<LOQ	134,0	296,2	11,0	301,9	488,4	168,9	nq	nq	nq	ND	ND	ND	132,5			
CIP	25,5	40,2	18,4	44,5	79,0	24,3	nq	nq	nq	3,3	7,4	0,6	76,5	187,9	24,0	103,1	271,0	34,4	nq	nq	nq	11,5	23,8	3,5	44,0			
ENR	4,0	10,5	1,7	11,0	23,6	0,0	18,8	52,5	5,7	2,3	5,3	0,0													9,0			
NOR	nq	nq	nq	170,4	404,8	42,8	32,0	64,8	9,4	33,9	86,1	4,2	nq	nq	nq	46,2	313,2	6,8	27,1	47,1	5,4	12,3	24,4	2,0	53,6			
Cyclines																												
TC	15,1	48,6	3,7	22,7	42,6	2,3	nq	nq	nq	nq	nq	nq	196,9	712,4	13,7	23,5	60,8	9,0	nq	nq	nq	ND	ND	ND	64,6			
OTC	nq	nq	nq	11,8	47,8	0,0	nq	nq	nq	ND	ND	ND	nq	nq	nq	23,6	81,6	1,5	nq	nq	nq	6,6	16,3	1,0	14,0			

Auteurs et année	(RODRIGUEZ-MOZAZ, et al., 2015)						
Lieu d'étude	Rivière Ter (Espagne)						
Site	Rivière en amont (250 m avant)			Rivière en aval (250 m après)			Med (ng/L)
Echantillons	Echan. 1	Echan. 2	Echan. 3	Echan. 1	Echan. 2	Echan. 3	
Unité	ng/L						
Fluoroquinolones (ng/L)							
<i>CIP</i>	8,1	9,4	4,7	50	72,4	48,2	28,8
<i>OFL</i>	blq.	blq.	blq.	100,7	137,6	131	
<i>ENR</i>	17,48	109,18	blq.	blq.	3,15	blq.	
<i>NOR</i>	ND	ND	ND	41,23	76,23	48,64	
Bêta-Lactamines							
<i>CEF</i>	8,4	6,6	10,5	8,4	7,9	3,4	8,2
<i>CFM</i>	93,1	68,5	67,98	147,5	130,8	165,6	112,0
Macrolides							
<i>AZY</i>	ND	ND	ND	55,9	70,7	115,5	
<i>CLA</i>	35,4	35,8	44,7	61,3	96,3	61,1	52,9
<i>ERY</i>	ND	ND	ND	17,14	13,96	5,74	
<i>ROX</i>	2,86	2,98	2,98	22,74	23,03	25,09	12,9
Sulfamides							
<i>SMX</i>	blq.	3,9	7	40,2	64,8	71,8	40,2
<i>TMP</i>	ND	blq.	blq.	50,7	70,5	92,7	

Auteurs et année	(VIENO, et al., 2006)					
Lieu d'étude	Rivière Vantaa (Finlande)					
Nature des données	<i>Moy (ng/L)</i>					
Echantillons	1	2	3	4	5	Moyenne des moyennes
Quinolones						
<i>CIP</i>	24	24	24	25	24	24,2
<i>NOR</i>	24	24	24	24	24	24
<i>OFL</i>	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6

Auteurs et année	TAMTAM et al., 2008															Med des Med (ng/L)
Lieu d'étude	Rivière Seine, France															
Echantillons	Site 1 : Poses			Site 2 : La Bouille			Site 3 : Caudebec			Site 4 : Tancarville			Site 5 : Honfleur			
Nature des données	Max (ng/L)	Moy (ng/L)	Med (ng/L)	Max (ng/L)	Moy (ng/L)	Med (ng/L)	Max (ng/L)	Moy (ng/L)	Med (ng/L)	Max (ng/L)	Moy (ng/L)	Med (ng/L)	Max (ng/L)	Moy (ng/L)	Med (ng/L)	
Sulfamides																
<i>SMZ</i>	10			10			10			10			10			
<i>SMX</i>	93	40	27	72	44	53	121	54	44	82	37	23	544	140	69	
<i>TMP</i>	45	16	11	16	12	14	23	17	18	27	27	27	31	20	22	
Fluoroquinolones																
<i>ENO</i>	10			10			11,0			10			10			
<i>NOR</i>	60,0	31,0	23,0	13,0			163,0	46,0	8,0	34,0	22,0	22,0	13,0		22,0	
<i>OFL</i>	55	30	30	10			10			10			10		30	
<i>CIP</i>	10			10			10			10			10			
<i>LOM</i>	10			10			10			10			10			
<i>DAN</i>	19	19	19	10			10			10			10		19	
<i>ENR</i>	10			10			10			10			10			
<i>SAR</i>	10			10			10			10			10			
<i>DIF</i>	10			10			10			10			10			

Auteurs et année	(FEITOSA-FELIZZOLA & CHIRON, 2009)												
Lieu d'étude	France												
Période d'échantillons	Hiver (Novembre 2007 et Février 2008)						Printemps (Mai 2008)						MEDIANE TOTALE HIVER + PRINTEMPS
Sites	Site 1		Site 2		Site 3		Site 1		Site 2		Site 3		
Nature des données	Med	Max	Med	Max	Med	Max	Med	Max	Med	Max	Med	Max	
Unité	ng/L												
Quinolones													
<i>CIP</i>	4,5	2950	4,5	1310	4,5	370	4,5	9660	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Sulfamides													
<i>SMX</i>	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
Macrolides													
<i>AZY</i>	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
<i>CLA</i>	600	1560	790	1830	740	2330	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	300,3
Cyclines													
<i>OTC</i>	6	6	6	6	6	6	320	650	280	680	110	320	58

Auteurs et année	CALAMARI et al., 2003								
Lieu d'étude	River Po et Lambro, Nord de l'Italie								Moyenne (ng/L)
Nature des données	Moy (ng/L)								
Echantillons	Rivière Po 1	Rivière Po 2	Rivière Po 3	Embouchure avec rivière Lambro	Po après rejet Lambro	Po après rejet Lambro	Po après rejet Lambro	Rivière Lambro	
Fluoroquinolones									
<i>CIP</i>	26,15	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	14,36	5,1
Macrolides									
<i>ERM/ERY</i>	15,90	3,92	3,24	4,56	1,41	1,40	2,75	4,50	4,7
<i>CLA</i>	20,30	1,24	1,56	3,38	0,49	0,80	1,67	8,31	4,7
Tétracyclines									
<i>OTC</i>	19,20	4,50	0,01	0,01	0,01	0,01	0,19	14,35	4,8
Beta-lactamines									
<i>AMX</i>	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,9

Auteurs et année	ZUCCATO et al., 2010									
Lieu d'étude	River Po				Mean +- SD	River Arno				Mean +- SD
Nature des données	Moy (ng/L)					Moy (ng/L)				
Echantillons	<i>Mezzana corti</i>	<i>Monticelli PV</i>	<i>Piacenza</i>	<i>Cremona</i>		<i>Rignano sull'Arno</i>	<i>Limit sull'Arno</i>	<i>Castelfranco</i>	<i>Pisa</i>	
Pénicillines										
<i>AMX</i>	2,08	2,08	2,08	2,08	2,1	3,57	3,77	5,57	9,91	5,7
Quinolones										
<i>CIP</i>	2,24	1,32	16	15,5	8,8	10,55	1,8	26,89	37,5	19,0
<i>OFL</i>	11,48	0,65	18,06	13,3	10,9	1,68	1,4	10,88	6,7	5,0
Macrolides										
<i>CLA</i>	1,78	0,89	2,19	1,89	1,7	6,7	16,55	33,59	44,76	25,4
<i>ERM</i>	0,78	3,51	4,62	2,82	2,9	3,91	2,88	6,81	8,12	5,4
<i>ERM-H2O</i>	1,66	4,27	5,31	3,63	3,7	13,96	9,68	17,29	30,52	17,9
Sulfamides										
<i>SMX</i>	1,83	2,39	2,26	2,11	2,1	1,79	11,4	3,93	3,97	5,3
Cyclines										
<i>OTC</i>	1,19	1,19	1,82	1,23	1,1	1,19	1,19	1,19	1,19	1,2

Auteurs et année	(WAGIL, et al., 2014)																						
Lieu d'étude	Pologne : rivière Goscicina													Rivière Reda									
Echantillons	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Med	1	2	3	4	5	6	7	8	Med
Unité	ng/L																						
Quinolones																							
NOR	5,1	1,7	1,7	36,6	30,2	1,7	1,7	147	39,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
CIP	1,65	1,65	1,65	40,7	5,05	1,65	1,65	1,65	34	1,65	1,65	1,65	1,65	1,7	1,65	2745	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65
ENR	5,05	5,05	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	5,05	1,65	1,65	1,65	1,65	1,7	18	249	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65

Auteurs et année	PAÍGA et al., 2016		
Lieu d'étude	Rivière Lis, Portugal		
Nature des données	Min (ng/)	Max (ng/L)	Med (ng/L)
Fluoroquinolones			
CIP	0,60	88,70	88,7
Sulfamides			
SPD	0,15	0,15	0,2
SMZ	0,11	123,00	45,4
SMX	0,15	43,00	43,0
TMP	0,51	0,51	0,5
Macrolides			
CLA	0,04	26,80	13,4
AZY	0,02	29,60	14,8

Auteurs et année	(KASPRZYK-HORDEN, et al., 2009)													
Lieu d'étude	Rivière Taff et Ely (Royaume-Uni)													
Rivière	Rivière Taff							Rivière Ely						
Site	1km en amont (AC) de la STEP Cilfynydd			2 km en aval (PD)			Moy des Moy	7 km en amont (TG) de la STEP Coslech			3,5 km en aval (PSE)			Moy des Moy
Nature des données	Min	Max	Moy	Min	Max	Moy		Min	Max	Moy	Min	Max	Moy	
Unité	ng/L													
Sulfamides														
TMP	0,5	7	1	30	120	89	45	50	90	19	10	183	62	40,5
SMX	0,5	1	0	0,5	8	2	1	0,5	1	0	0,5	4	1	0,5
Phénicoles														
CMP			2			2	2			2	2	40	5	5
Macrolides														
ERY	0,5	20	4	11	121	52	28	0,5	2	0	0,5	72	15	7,5

Auteurs et année	(ROBERTS & THOMAS, 2005)																		
Lieu d'étude	Rivière Tyne (Royaume-Uni)																		
Sites	Lemington Point			Derwenthaugh Marina			Elswich Riverside			River Team Tributary			Mariners Wharf			Downstream WTW			Mediane (ng/L)
Echantillons	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Unité	<i>ng/L</i>																		
Sulfamides																			
<i>TMP</i>	9	9	9	7	12	9	8	9	11	12	19	8	4	5	4	7	7	8	8,5
Macrolides																			
<i>ERY</i>	4	4	4	4	4	4	4	6	6	70	43	26	5	4	9	7	4	6	4,5

Auteurs et année	BENDZ et al., 2005				
Lieu d'étude	Rivière Høje (Suède)				
Echantillons	Amont de la STEP	Aval STEP : à 283 m	Aval STEP : 4021 m	Aval STEP : 7543 m	Moyenne des 4 sites
Nature des données	<i>Moy (ng/L)</i>				
Sulfamides					
<i>SMX</i>	1	0	0	10	2,8
<i>TMP</i>	1	20	20	10	12,8

ANNEXE 6 : CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES ÉTUDES ANALYSÉES POUR LE TABLEAU DES CONCENTRATIONS DANS LES ZONES MARINES D'EUROPE (CHAPITRE 4)

	Pays d'étude	Mer	Date échantillonnage	Sites d'échantillonnage	Méthode d'analyse dans le tableau
(BORECKA, et al., 2015)	Pologne	Mer Baltique	2012	22 échantillons sur différentes profondeurs (de 5 à 111m)	Médiane des médianes des 22 sites
(NÖDLER, et al., 2014)	Italie, Espagne, Allemagne, Grèce et Turquie	- Mer Baltique (Allemagne) - Mer Egée et Dardanelles (Grèce et Turquie) - Mer Adriatique (Italie) - Mer Baléares (Espagne)	Mai 2009 à 2011	- Mer Baltique : 30 échantillons - Mer Egée : 53 - Dardanelles : 3 - Nord de la Mer Adriatique : 7 - Mer Adriatique à Venise : 5 - Mer Baléares : 2	Médianes fournies par l'étude par antibiotique. Attention, seules les concentrations au-dessus des limites de quantification ont été prises en compte pour le calcul des médianes par les auteurs. De ce fait, les médianes sont certainement surestimées
(LOOS, et al., 2013)	Italie	Mer Adriatique	Février, mars, mai et juin 2011	4 périodes d'échantillonnage à 16 km de Venise	Médiane des médianes des 4 échantillons
(ALYGIZAKIS , et al., 2016)	Grèce	Golfe Saronique et baie d'Elefsis	Décembre 2013	22 échantillons pris sur 9 sites	Médiane des médianes des 22 sites
(BRUMOVSKÝ, et al., 2017)		Mer Méditerranée	Automne 2014	10 sites	Médiane des médianes des 10 sites

ANNEXE 7 : DONNÉES BRUTES POUR LE TABLEAU DE RÉSULTATS DES ZONES MARINES (CHAPITRE 4)

Auteurs et année	(ALYGIZAKIS , et al., 2016)																						Mediane (ng/L)
Pays	Grèce																						
Mer	Golfe Saronique et Baie d'Elefsis																						
Echantillons	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Unité	ng/L																						
Sulfamides																							
TMP	3.4	0,2	0,6	0,6	0,6	0,6	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
SMX	0,05	6.1	0,05	6.3	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
SDZ	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	2.0	1.4	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Fluoroquinolones																							
OFL	0,8	0,8	0,8	0,8	2,35	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Bêta-Lactamines																							
AMX	18.1	25.8	21.4	33.4	81.9	7,5	127.8	55.0	47.2	40.4	39.5	24.1	40.3	41.3	27.5	7,5	51.6	37.7	69.4	15.2	2,5	2,5	5,0
Macrolides																							
CLA	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Auteurs et année	(BORECKA, et al., 2015)																						Médiane (ng/L)	
Pays	Pologne																							
Mer	Mer Baltique																							
Unité	ng/L																							
Echantillons	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
Sulfamides																								
<i>TMP</i>	14	1,1	1,4	1,2	2	2,2	8,6	1,6	1,6	1,2	1,4	0,1	1,9	4,6	2,8	1,7	2,2	2,9	2,8	12	1,3	4	2,0	
<i>SMX</i>	42	21	10	18	11	5,4	70	21	0,9	0,9	20	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	15	47	26	8,5	9,5	
Fluoroquinolones																								
<i>ENR</i>	18	5	5	5	5	5	5	5	5	1,7	5	1,7	1,7	1,7	5	1,7	1,7	1,7	5	5	5	5	5	

Auteurs et année	(BRUMOVSKÝ, et al., 2017)										Médiane (ng/L)	
Pays	Italie											
Rivière	Mer Méditerranée (ng/L)											
Echantillons	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Unité	ng/L											
Sulfamides												
<i>SMX</i>	0,014	0,01	0,01	0,008	0,009	0,009	0,009	0,017	0,007	0,011	0,0095	

Auteurs et année	(LOOS, et al., 2013)				Mediane (ng/L)
Pays	Italie				
Mer	<i>Mer Adriatique</i>				
Période d'échantillons	10/02/2011	6/05/2011	15/09/2011	13/03/2011	
Unité	<i>ng/L</i>				
Sulfamides					
<i>SMM</i>	0,115	0,452	0,209	0,548	0,3
<i>SMX</i>	0,405	1,017	0,349	0,265	0,4

Auteurs et année	(NÖDLER, et al., 2014)									
Pays	Allemagne		Grèce et Turquie		Italie		Italie		Espagne	
Mer	<i>Mer Baltique</i>		<i>Mer Egée et Dardanelles</i>		<i>Mer Adriatique</i>		<i>Mer Adriatique (Venise)</i>		<i>Mer Baléares</i>	
Nature des données	Max	Med	Max	Med	Max	Med	Max	Med	Max	Med
Unité	<i>ng/L</i>									
Sulfamides										
<i>SMX</i>	42	21	11	3,8	4,1	3,6	7,2	6,7	1,3	1,3
Macrolides										
<i>CLA</i>	14	14	16	16	3,75	3,75	8,7	8,5	3,75	3,75
<i>ERY</i>	3,75	3,75	3,75	3,75	5,8	5,8	3,75	3,75	3,75	3,75
<i>ROX</i>	16	16	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75