

Université de CAEN

ANNEE 2011

U.F.R
DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES

N°

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR

Charlotte EDARD

SUJET : CONTAMINATION DU MILIEU HYDRIQUE PAR LES RESIDUS DE MEDICAMENTS HUMAINS ET VETERINAIRES : APPLICATION A L'ETUDE DE LA PRESENCE DE FLUOROQUINOLONES A USAGE HUMAIN ET VETERINAIRE DANS L'EAU.

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE VENDREDI 28 OCTOBRE 2011

JURY :	M. F. SICHEL	PRESIDENT
	M. G. SAINT-LORANT	EXAMINATEUR
	Mme. C. OHAYON-COURTES	EXAMINATEUR
	M. R. TRACOL	EXAMINATEUR

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui m'ont soutenue tout au long de mes études universitaires et qui m'ont aidée à la réalisation de ce travail.

Je tiens d'abord à remercier l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie (représentée par Monsieur Michel Paris et Monsieur Raphaël Tracol) et l'Agence de l'Eau Seine-Normandie (représentée par Monsieur Jean Duchemin) pour le financement de cette étude.

Je remercie Monsieur François Sichel, Directeur de cette thèse et Professeur de toxicologie, pour la confiance qu'il m'a accordée dans la réalisation de ce travail,

Je remercie également le Docteur Guillaume Saint-Lorant, Praticien Hospitalier, pour m'avoir soutenue pendant toute la durée de mon travail et pour avoir su me conseiller pour la rédaction de cette thèse.

Je remercie aussi le Professeur Céline Ohayon-Coutès, responsable pédagogique du Master « Eau-Santé-Environnement » de l'Université de Bordeaux pour avoir toujours été disponible pour répondre à mes questions et m'avoir soutenue dans certains moments de doute.

Je remercie Monsieur Raphaël Tracol, ingénieur de génie sanitaire à la direction de la santé publique de l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie, qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, et a toujours été disponible pour me guider et m'aider durant les six mois de mon stage.

Je remercie Monsieur Michel Paris, ingénieur au sein de la direction de la santé publique de l'Agence Régionale de Santé de Basse-Normandie pour avoir participé à la réalisation de mon projet.

Je remercie Monsieur Jean Duchemin, chargé de mission Eau et Santé à la direction du développement durable à l'Agence de l'Eau Seine-Normandie, pour avoir pris le temps de répondre à mes questions et m'avoir toujours orienté vers les personnes compétentes.

Je remercie également Monsieur Jean Bodin, responsable de la Cellule Eau Potable à la DDASS de Saint-Lô, pour m'avoir apporté son aide lors des prélèvements réalisés dans le département de la Manche et pour avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions.

Je remercie Mesdames Laurence Amalric et Charlotte Coureau, travaillant au sein du laboratoire chimie-environnement du BRGM d'Orléans, pour avoir accepté de me recevoir au sein de leurs établissements et pour avoir bien voulu répondre à l'ensemble de mes questions.

Je remercie Madame Fleur Chaumet, Directrice adjointe des affaires administratives et commerciales du LERES, pour son aide et sa disponibilité.

Je remercie l'ensemble des autres interlocuteurs, avec qui j'ai pu être en contact durant ce travail et notamment Monsieur Balland, Monsieur Chainé, Monsieur Donnemand, Monsieur Drans, Monsieur Durand, Monsieur Gadenne, Monsieur Gaudré, Monsieur Lemate, Monsieur Morisseau, Monsieur Poudou, Monsieur Rimeur, Monsieur Souty, et Monsieur Thauay, pour m'avoir accompagné et permis de réaliser les prélèvements sur leurs sites de travail et pour m'avoir apporté de nombreuses informations précieuses à la réalisation de cette thèse, me permettant ainsi d'accroître mes connaissances sur ce sujet.

Je remercie également tous mes autres interlocuteurs, contactés par mail ou par téléphone, et notamment Monsieur Sanders, Directeur du laboratoire de l'ANSES à Fougères, Monsieur Munoz, responsable du laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'ANSES et Monsieur Rosin, adjoint chef d'unité chimie des eaux de ce même laboratoire, Monsieur Cavalié, responsable de la mission « études statistiques et indicateurs de qualité » à la direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides à l'AFSSAPS et Madame Bouglé, pharmacien hospitalier à l'ARS de Basse-Normandie.

Je tiens aussi à remercier toute ma famille pour sa patience et son soutien tout au long de mes études, pour avoir cru en moi et pour m'avoir donné les moyens de réussir dans mes différents projets.

Enfin, je remercie tous mes ami(e)s du lycée, de la fac de Caen et de la fac de Bordeaux, pour avoir toujours été présents, dans les bons moments... comme dans les mauvais!

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	23
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	25
1. Description du cycle de l'eau.....	27
1.1. Le « grand cycle » de l'eau : le cycle naturel	27
1.1.1. L'évaporation et l'évapotranspiration.....	28
1.1.2. La condensation	29
1.1.3. Les précipitations	30
1.1.4. Le ruissellement et l'infiltration.....	30
1.2. Le « petit cycle » de l'eau : le cycle lié aux usages agricoles, industriels et domestiques.....	31
1.2.1. Le prélèvement.....	32
1.2.1.1. Origine des prélèvements	32
1.2.1.2. Répartition sectorielle des prélèvements.....	33
1.2.1.3. La qualité des eaux prélevées.....	34
1.2.2. La production d'eau potable	35
1.2.2.1. La prétraitement.....	37
1.2.2.2. La clarification	38
1.2.2.3. L'affinage	40
1.2.2.4. La désinfection.....	41
1.2.3. Le traitement des eaux usées	44
1.2.3.1. La collecte des eaux usées et pluviales.....	44
1.2.3.2. Les étapes de l'assainissement collectif.....	44
1.3. Conclusion.....	56

2. Les résidus médicamenteux dans l'environnement.....	59
2.1. Les sources de pollution environnementale	59
2.1.1. La pollution humaine.....	60
2.1.2. La pollution industrielle	61
2.1.3. La pollution agricole.....	62
2.2. Les voies de contamination environnementale.....	64
2.3. La présence des résidus médicamenteux dans l'environnement	66
2.3.1. Généralités.....	66
2.3.2. Les antibiotiques.....	72
2.4. Les principaux risques liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans l'environnement.....	76
2.4.1. Les impacts environnementaux	76
2.4.2. Les impacts sur la santé humaine	79
3. La consommation de médicaments en médecine humaine et vétérinaire ..	83
3.1. Les médicaments utilisés en médecine humaine	83
3.1.1. Généralités.....	83
3.1.1.1. La consommation médicamenteuse au niveau mondial	83
3.1.1.2. La consommation médicamenteuse au niveau européen.....	85
3.1.1.3. La consommation médicamenteuse au niveau français.....	87
3.1.2. La consommation d'antibiotiques.....	90
3.2. Les médicaments utilisés en médecine vétérinaire	92
3.2.1. Généralités.....	92
3.2.2. La consommation d'antibiotiques.....	95
3.3. Conclusion.....	97

4. L'étude des fluoroquinolones	99
4.1. Propriétés des fluoroquinolones.....	99
4.1.1. Généralités.....	99
4.1.2. Structure générale.....	101
4.1.3. Propriétés physico-chimiques	103
4.1.4. Relation structure activité	104
4.1.5. Mécanisme d'action	105
4.2. Intérêts de l'étude des fluoroquinolones dans l'environnement	108
4.2.1. Place des fluoroquinolones dans l'antibiothérapie	108
4.2.1.1. La consommation des fluoroquinolones en médecine humaine	108
4.2.1.2. La consommation des fluoroquinolones en médecine vétérinaire	111
4.2.2. Les fluoroquinolones dans l'environnement.....	112
4.2.3. Risques sanitaires et environnementaux liés à la présence des fluoroquinolones dans le milieu naturel	115
 5. Conclusion	 119
 PARTIE EXPERIMENTALE	 123
 1. Matériels et méthodes	 125
1.1. Les prélèvements	125
1.1.1. Les sites de prélèvements.....	125
1.1.1.1. Prélèvements effectués dans le département du Calvados.....	128
1.1.1.2. Prélèvements effectués dans le département de l'Orne	130

1.1.1.3. Prélèvements effectués dans le département de la Manche	132
1.1.2. Le planning des prélèvements	137
1.2. Traitement des échantillons.....	139
1.2.1. Préparation des échantillons.....	139
1.2.2. Analyse des échantillons	143
1.2.2.1. Méthode séparative (UPLC)	144
1.2.2.2. Méthode spectrométrique (MS/MS)	145
1.2.2.3. Méthodes analytiques réalisées au cours de l'étude	146
2. Résultats et discussions	149
2.1. Les fluoroquinolones vétérinaires.....	149
2.2. Les fluoroquinolones humaines	152
2.2.1. Résultats des prélèvements réalisés dans la Manche.....	158
2.2.2. Résultats des prélèvements réalisés dans le Calvados.....	161
2.2.3. Résultats des prélèvements réalisés dans l'Orne	165
3. Conclusion	167
CONCLUSION GENERALE	169

GLOSSAIRE

ADEME	Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
ADN	Acide Desoxyribonucléique
AEP	Alimentation en Eau Potable
AESN	Agence de l'Eau Seine Normandie
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BRGM	Bureau de Recherches Géologiques et Minières
CAG	Charbon Actif en Grain
CAP	Charbon Actif en Poudre
CET	Centre d'Enfouissement Technique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
DCE	Directive Cadre sur l'Eau

DCI	Dénomination Commune Internationale
DDJ	Dose Définie journalière
DJA	Dose Journalière Admissible
DT50	Temps de demi-vie
ESO	Eau Souterraine
ESU	Eau de Surface
HAP	Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
ICPE	Installation Classée pour la Protection de l'Environnement
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INFOSAN	Réseau International des Autorités de Sécurité Sanitaire des Aliments
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
JH	Journée d'Hospitalisation
LERES	Laboratoire d'Etude et de Recherche en Environnement et Santé
LD	Limites de Détection
LQ	Limites de Quantification
MES	Matières en Suspensions
MNU	Médicaments Non Utilisés
MS	Matière Sèche

NPP	Nombre le Plus Probable
NPPUC	Nombre le Plus Probable d'Unités Cytopathiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PCB	Polychlorobiphényle
SIMVR	Syndicat de l'Industrie du Médicaments Vétérinaire et Réactif
SM	Spectromètre de Masse
SNC	Système Nerveux Centrale
SOeS	Service de l'Observation et des Statistiques
SPE	<i>Solid Phase Extraction</i>
STEP	Station d'Epuration des eaux usées
UPLC	<i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i>
UV	Ultraviolet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

FIGURES

FIGURE 1	Le grand cycle de l'eau.....	28
FIGURE 2	Le petit cycle de l'eau	31
FIGURE 3	Répartition des volumes prélevés par usage en 2007 (en milliard de m ³).	33
FIGURE 4	Principales étapes du processus de production d'eau potable.....	37
FIGURE 5	Principales étapes d'une station d'épuration biologique	45
FIGURE 6	Devenir des boues – Répartition selon les différentes voies d'élimination / valorisation	54
FIGURE 7	Voies de contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques	64
FIGURE 8	Niveaux de concentrations cumulés de résidus de médicaments dans les eaux brutes	70
FIGURE 9	Niveaux de concentrations cumulés de résidus de médicaments dans les eaux traitées.....	70
FIGURE 10	Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2009 (en % du marché mondial).....	83
FIGURE 11	Evolution de la consommation d'antibiotiques (1000 habitants/jour)	91

FIGURE 12	Répartition des ventes (exprimé en tonnage de principe actif) par catégorie d'animaux en 2009	96
FIGURE 13	Pharmacophore « antibiotique » type des quinolone	102
FIGURE 14	Structure moléculaire générale des quinolones.....	102
FIGURE 15	Structure moléculaire générale des fluoroquinolones	103
FIGURE 16	Activité antibactérienne des fluoroquinolones en fonction des substituants.....	105
FIGURE 17	Carte des différents sites de prélèvements de l'étude réalisée en Basse-Normandie	126
FIGURE 18	Photographie de la rivière de l'Orne où l'usine d'AEP de Louvigny prélève ses eaux brutes.....	129
FIGURE 19	Dégrilleur servant à éliminer les principaux résidus de l'eau de l'Orne, prélevée pour l'usine d'AEP de Louvigny.....	130
FIGURE 20	Photographie de la rivière de l'Orne où l'usine d'AEP de Putanges prélève ses eaux brutes.....	132
FIGURE 21	Dégrilleur servant à éliminer les principaux résidus de l'eau de l'Orne, prélevée pour l'usine d'AEP de Putanges.....	132
FIGURE 22	Photographie d'un procédé d'ultrafiltration par membranes.....	134
FIGURE 23	Dégrilleur servant à éliminer les principaux résidus de l'eau de la Vire, prélevée pour l'usine d'AEP de Saint-Lô.....	134
FIGURE 24	Principaux équipements nécessaires aux prélèvements.....	137

FIGURE 25	Collecteur de type extraction en phase solide.....	140
FIGURE 26	Cartouches avec disques d'extraction utilisées pour l'extraction en phase solide.....	141
FIGURE 27	Ensemble des étapes réalisées lors de l'extraction en phase solide.....	142
FIGURE 28	Appareil de chromatographie liquide ultra performante	144
FIGURE 29	Principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse	146
FIGURE 30	Fréquences de détection des molécules lors des deux campagnes d'analyses réalisées	155
FIGURE 31	Fréquences de détection des fluoroquinolones humaines en entrée et en sortie de STEP (hors effluents du CHU de Caen)	157
FIGURE 32	Fréquences de détection des fluoroquinolones humaines en entrée et en sortie d'AEP (hors effluents du CHU de Caen)	157
FIGURE 33	Bilans massiques de composées organiques des eaux usées	160
FIGURE 34	Concentrations en fluoroquinolones des effluents du CHU de Caen (1 ^{ère} campagne)	162
FIGURE 35	Concentrations en fluoroquinolones des effluents du CHU de Caen (2 ^{ème} campagne)	162

TABLEAUX

TABLEAU 1	Origine des ressources en eau prélevées par usage en 2007 (en million de m ³ et %)	34
TABLEAU 2	Fréquence de détection et de quantification des différentes molécules dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes	68
TABLEAU 3	Concentrations maximales de médicaments vétérinaires rapportées avant 2006 dans plusieurs compartiments de l'environnement	74
TABLEAU 4	Persistance des médicaments dans le purin	75
TABLEAU 5	Répartition des achats de médicaments par les pharmacies dans le monde en 2006 en millions de \$ selon les indications	84
TABLEAU 6	Principales classes thérapeutiques en 2009 (classification ATC de niveau 3, en % de la demande mondiale de médicaments)	85
TABLEAU 7	Evolution des volumes de médicaments consommés par habitant sur les 8 classes observées entre 2006 et 2009	86
TABLEAU 8	Classes ATC niveau 1 les plus vendues, en valeur, sur le marché hospitalier	88
TABLEAU 9	Classes ATC niveau 1 les plus vendues, en valeur, sur le marché officinal	88
TABLEAU 10	Classes ATC niveau 1 les plus vendues, en quantité, sur le marché officinal	89

TABLEAU 11	Utilisation de différentes classes de médicaments vétérinaires dans les 25 pays de l'Union Européenne en 2004	93
TABLEAU 12	Evolution du marché global entre 2009 et 2010.....	94
TABLEAU 13	Répartition de chaque famille d'antibiotiques par catégorie d'animaux (en tonnes de matière active)	96
TABLEAU 14	Liste des fluoroquinolones utilisées en médecine humaine, en France et au CHU de Caen	100
TABLEAU 15	Liste des fluoroquinolones utilisées en médecine vétérinaire.....	101
TABLEAU 16	Ventes des fluoroquinolones en France sur l'année 2009	110
TABLEAU 17	Consommation au CHU de Caen des trois fluoroquinolones les plus utilisées sur l'année 2010 (en nombre d'unité vendue et en kilogramme de principe actif)	111
TABLEAU 18	Taux d'élimination rénale des principales classes de fluoroquinolones	113
TABLEAU 19	Tableau de synthèse des six fluoroquinolones étudiées.....	114
TABLEAU 20	Recensement des sites et des eaux prélevées.....	127
TABLEAU 21	Etapes de traitement réalisées dans les stations d'épuration	135
TABLEAU 22	Etapes de traitement réalisées dans usines de production d'eau potable	136
TABLEAU 23	Planning des prélèvements réalisés pendant les deux campagnes d'analyses	138

TABLEAU 24	Résultats d'analyses obtenus pour les trois fluoroquinolones humaines (1 ^{ère} campagne)	153
TABLEAU 25	Résultats d'analyses obtenus pour les trois fluoroquinolones humaines (2 ^{ème} campagne)	154

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, les préoccupations suscitées par la sauvegarde de l'environnement ont permis de mettre en évidence l'existence de nombreuses pollutions anthropiques liées à la présence de substances xénobiotiques (étrangères aux organismes vivants) dans le milieu naturel.

Parmi ces pollutions, celles d'origine médicamenteuse ont fait et font encore l'objet d'une attention particulière. En effet, depuis les années 1990, la présence de substances médicamenteuses dans l'environnement a été constatée à l'échelle mondiale. Entamées en 1992 avec la découverte d'acide clofibrique (métabolites d'un médicament destiné à diminuer le taux de cholestérol) dans les eaux usées de différentes stations d'épuration, les études sur ce sujet se sont par la suite élargies à de nombreux composés pharmaceutiques différents. En outre, bien qu'elles aient le plus souvent été réalisées sur des eaux brutes (superficielles et souterraines), des eaux usées et des eaux potables, ces recherches ont parfois pu se porter sur des matrices plus complexes, telles les boues d'épuration ou les sols agricoles ayant subi un épandage.

Néanmoins, malgré l'intérêt suscité par cette problématique et les efforts entrepris par de nombreux pays, la question de la rémanence des résidus médicamenteux dans l'environnement et de leur impact sur les organismes vivants reste aujourd'hui encore complexe à résoudre du fait du caractère trop partiel des données récoltées.

Dans ce contexte, l'objectif de mon travail sera dans un premier temps d'évaluer le degré de pollution médicamenteuse de l'environnement puis, dans un second temps,

de déterminer si cette pollution relève davantage des médicaments à usage humain ou vétérinaire.

Mon travail se décomposera en deux parties distinctes :

- La première, la partie bibliographique, consistera d'abord en une description des différents cycles de l'eau, puis nous analyserons les différentes sources de pollution de l'eau en dressant plus particulièrement un état des lieux de la pollution médicamenteuse. Une étude de la consommation des médicaments humains et vétérinaires permettra d'envisager leurs importances respectives. Au sein des médicaments nous verrons la part particulière des fluoroquinolones.

- La seconde partie de mon travail sera constituée d'une étude expérimentale portant sur six molécules différentes de la famille des fluoroquinolones, qui comportera une description techniques des différentes étapes de l'étude (prélèvements, analyses, etc.) suivie d'une synthèse des résultats obtenus. Ces résultats seront ensuite discutés. Enfin, une conclusion générale de ce travail sera réalisée confrontant les données bibliographiques aux données expérimentales.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Description du cycle de l'eau

L'eau se renouvelle en permanence en parcourant deux cycles complémentaires :

- le "grand cycle" de l'eau, celui de la ressource (lacs, rivières, cours d'eau, nappes souterraines, mer, océans, glaces, nuages), qui est rythmé par les phénomènes naturels.
- le "petit cycle" de l'eau, celui des usages agricoles, industriels et domestiques et qui est rythmé par les utilisateurs qui prélèvent sur la ressource puis rejettent dans le milieu naturel.

1.1. Le "grand cycle" de l'eau : le cycle naturel

Dans l'air, sur terre ou en profondeur, l'eau représente environ 70 % de la surface de notre planète. Son volume total est estimé à 1 400 millions de milliards de mètres cubes. Malgré ce chiffre élevé, il est important de noter que seule une infime partie de cette eau est disponible pour l'homme, essentiellement sous forme de lacs, de rivières, de cours d'eau et de nappes phréatiques. L'eau du globe est en effet constituée à 97 % d'eau salée et à 3 % d'eau douce. Plus des deux tiers de cette eau existent sous forme solide (glaces polaires et neiges éternelles) et un peu moins d'un tiers est constitué de nappes souterraines profondes ainsi que d'humidité présente dans les sols. Le reste de l'eau planétaire est répartie à la surface des continents, dans les lacs et les cours d'eau ou encore, pour une infime partie, dans l'atmosphère. Au final, moins d'1 % du volume total d'eau douce (soit moins de 0,028 % de l'eau du globe) s'avère utilisable par l'homme. Cette quantité ne variant pas, il est important pour nous de veiller à la pérennité de cette ressource naturelle et vitale. A ce titre, notre attention doit autant être portée en amont, au niveau de la préservation de l'eau, qu'en aval, pour la protection des milieux récepteurs (1).

Quoi qu'il en soit, l'ensemble de ces différentes eaux est relié au sein d'un même mécanisme naturel, le "grand cycle" de l'eau. Celui-ci peut se décomposer en quatre phases principales (figure 1) :

- L'évaporation et l'évapotranspiration
- La condensation
- Les précipitations
- Le ruissellement et l'infiltration

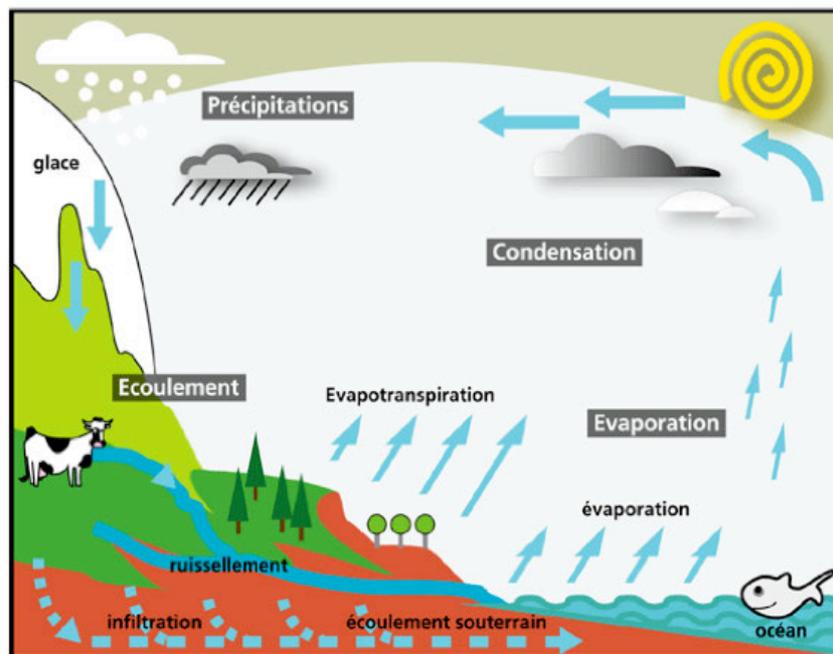


FIGURE 1: Le grand cycle de l'eau (2).

1.1.1. L'évaporation et l'évapotranspiration

Le cycle de l'eau débute par l'évaporation, phénomène consistant au passage de l'eau de l'état liquide à l'état gazeux. Sous l'effet de l'énergie solaire, l'eau des mers, des océans mais aussi des rivières, des lacs et des fleuves s'évapore. Elle monte ensuite dans l'atmosphère où, sous forme d'infimes gouttelettes de vapeur d'eau, elle se rassemble pour former des nuages. On estime à plus de 1000 km³ de vapeur d'eau qui se forme

chaque jour, dispersée tout autour de la terre (3).

A cette première étape vient s'ajouter le phénomène de transpiration des végétaux et des êtres vivants, également appelé évapotranspiration. Ce mécanisme n'est pas à négliger puisqu'il induit environ 10 % des précipitations totales terrestre. A titre d'exemple, on estime qu'un hectare de forêt libère entre 20 à 50 tonnes d'eau par jour ou qu'un chêne peut quotidiennement libérer jusqu'à 500 litres d'eau.

1.1.2. La condensation

La vapeur d'eau ainsi obtenue va ensuite passer d'un état gazeux à un état condensé, solide ou liquide.

En effet, les nuages de vapeur d'eau vont être transportés par le vent et rencontrerons des couches d'air plus froides. Sous l'effet du refroidissement, les gouttelettes de vapeur d'eau se condenseront et formeront de plus grosses gouttes qui, trop lourdes pour flotter dans l'air, tomberont au sol sous forme de pluie : on parle alors de condensation liquide.

S'agissant de la condensation solide, elle résulte pour sa part de la rencontre entre les nuages de vapeur d'eau et des couches d'air encore plus froides. Les gouttelettes de vapeur seront alors directement transformées en cristaux de glace, formant ainsi des cristaux de neige ou de la grêle.

1.1.3. Les précipitations

Comme nous l'avons vu précédemment, les nuages de vapeur d'eau génèrent des précipitations. L'eau retombe alors sur terre sous forme de pluie, de neige, de grêle ou de bruine (pluie très fine). Lors de ces précipitations, seulement 20 % du volume d'eau se déverse sur les continents, le reste intégrant les océans (3).

Depuis 60 ans, en France métropolitaine, la moyenne annuelle des précipitations est estimée à 487 milliards de m³. Parmi eux, 312 milliards de m³ rejoignent l'atmosphère par évaporation et seulement 175 milliards de m³ de pluies dites efficaces alimentent finalement les ressources en eau continentale (4).

1.1.4. Le ruissellement et l'infiltration

L'eau qui n'est pas absorbée par le sol - du fait de son imperméabilité - ruisselle jusqu'aux lacs, aux rivières et aux fleuves, et sera ensuite transportée par eux jusqu'aux mers et aux océans. Les cours d'eau recevant les eaux de ruissellement sont qualifiés de cours d'eau de drainage. A l'inverse, lorsque l'eau tombe sur un sol perméable, elle s'y infiltre et y pénètre, alimentant ainsi les nappes phréatiques et les rivières souterraines.

Sur l'ensemble des précipitations retombant sur les continents, environ 60 % s'évaporent de nouveau et forment ainsi des nuages de vapeur d'eau, 25 % s'infilte dans le sol et 15 % rejoint les cours d'eau et les océans par ruissellement (3).

Pour conclure, il convient de noter que le temps nécessaire au renouvellement de l'eau est très variable. En effet, alors que quelques semaines suffisent pour l'atmosphère, les rivières et les fleuves, plusieurs dizaines d'années seront nécessaires pour l'eau des

grands lacs et cette opération pourra même prendre plusieurs milliers d'années s'agissant de l'eau des océans, des glaciers et de certaines nappes souterraines.

1.2. Le « petit cycle » de l'eau : le cycle lié aux usages agricoles, industriels et domestiques

En France comme dans de nombreux autres pays, les ressources en eau sont limitées. Leur préservation, tant en quantité qu'en qualité, constitue donc un enjeu majeur. C'est pourquoi l'exploitation de l'eau doit être maîtrisée, depuis son prélèvement jusqu'à sa restitution.

La figure ci-dessous (*figure 2*) montre le petit cycle de l'eau, de son captage à sa restitution dans le milieu naturel.

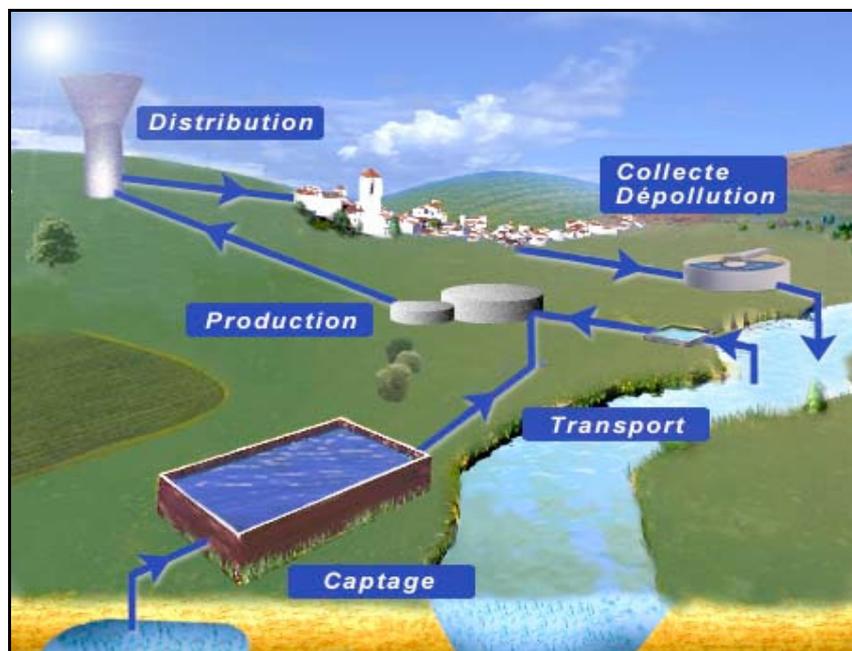


FIGURE 2: Le petit cycle de l'eau (5).

1.2.1. Le prélèvement

1.2.1.1. Origine des prélèvements

Comme indiqué sur le tableau ci-dessous (*figure 4*), l'eau brute destinée à la consommation humaine est prélevée de préférence dans les eaux souterraines et, à défaut, dans les eaux de surface. Afin d'alimenter en eau l'ensemble de la population française, il existe aujourd'hui près de 40 000 points de captage (5), permettant de prélever 18 640 000 m³ d'eau par jour (6).

Les eaux de surface

Les eaux superficielles sont constituées par les eaux dites courantes (également appelées cours d'eau : rivières, fleuves et canaux) et les eaux stagnantes (ou plans d'eau : étangs, lacs, retenues de barrages, etc.). Ces eaux sont alimentées par les eaux de pluie ou par le drainage des eaux souterraines. Pour éviter qu'elles ne soient trop polluées, ces eaux sont généralement prélevées en amont de l'agglomération à servir.

Les eaux souterraines

Les eaux souterraines proviennent de l'infiltration des eaux de pluie dans une couche de terrain perméable. Elles sont généralement de meilleure qualité en terme de pollution que les eaux de surfaces. Ces eaux souterraines comprennent deux types de nappes: les nappes libres et les nappes captives. Le prélèvement de ces eaux se fait soit au niveau où elles jaillissent hors du sol, c'est-à-dire à la source, soit elles sont captées directement dans le sous-sol par forage.

1.2.1.2. Répartition sectorielle des prélèvements

En France, en 2007, 31,6 milliards de m³ d'eaux prélevées ont été nécessaires à la satisfaction des activités humaines. Les prélèvements sont destinés à quatre types d'usages principaux (figure 3) : la distribution publique en eau potable, l'industrie, l'irrigation et la production d'énergie.

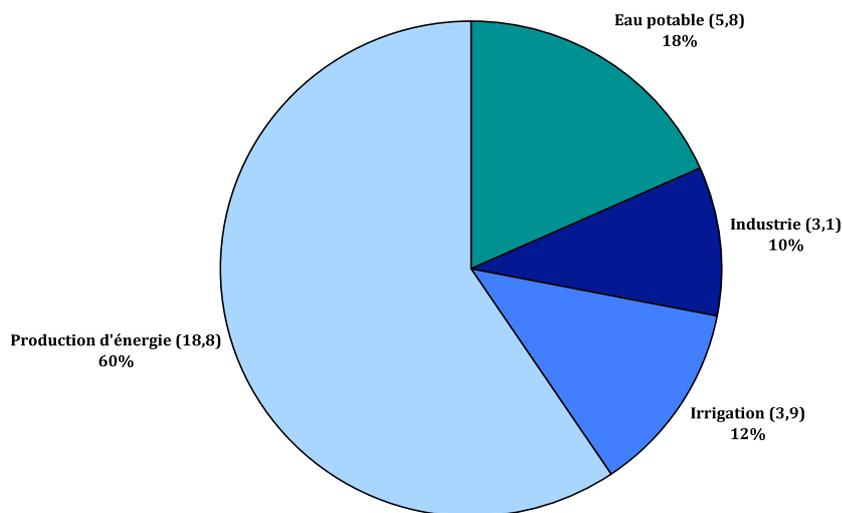


FIGURE 3: Répartition des volumes prélevés par usage en 2007 (en milliards de m³) (7).

S'agissant du secteur de production d'énergie, l'eau est majoritairement utilisée pour le refroidissement des centrales de production électrique. Ce poste est de loin le plus consommateur en eau, puisqu'il représente près de 60 % du volume total prélevé. Cependant, la consommation nette en eau est ici relativement faible car une grande partie de cette eau (estimée à 93 %) est restituée après utilisation. A l'inverse, bien que l'irrigation ne représente que 12 % du volume total prélevé, seule une infime partie du volume d'eau prélevé sera restituée dans le milieu naturel. Il convient également de noter que l'irrigation intervient essentiellement lorsque les niveaux des cours d'eau sont au plus bas.

TABLEAU 1 : Origine des ressources en eaux prélevées par usage en 2007
(en millions de m³ et %) (7).

	EAU POTABLE		INDUSTRIE		IRRIGATION		ENERGIE		TOUS USAGES	
	En millions de m ³	En %	En millions de m ³	En %	En millions de m ³	En %	En millions de m ³	En %	En millions de m ³	En %
EAUX SUPERFICIELLES	2 161	37	1 823	59	3 136	80	18 785	99,9	25 905	82
EAUX SOUTERRAINES	3 614	63	1 285	41	787	20	25	0,1	5 710	18
TOTAL	5 775	100	3 108	100	3 923	100	18 810	100	31 615	100

Le tableau 1 ci-dessus nous montre que les eaux superficielles sont davantage prélevées par l'homme que les eaux souterraines. Cependant, le secteur de l'eau potable prélève pour sa part de plus grand volume d'eaux souterraines que d'eaux de surface, notamment du fait de la qualité supérieure des eaux souterraines, mieux protégées de la pollution extérieure.

1.2.1.3. La qualité des eaux prélevées

Afin de s'assurer de la qualité et de la conformité aux règles en vigueur des eaux prélevées, différents mécanismes de protection et de contrôle sont mis en œuvre.

D'abord, différents périmètres de protections sont définis autour du lieu de captage. A titre d'exemple, des clôtures sont disposées autour du site de prélèvement et les activités exercées sur les terrains jouxtant le site sont strictement encadrées. S'agissant des opérations de contrôles, les stations d'alertes sont chargées de vérifier la qualité de l'eau en amont des pompages.

Au niveau européen, la qualité des eaux superficielles et souterraines est gérée par la Directive-Cadre sur l'Eau (DCE - 2000/60/CE). Elle définit le cadre communautaire pour la gestion et la préservation des eaux et son objectif est d'atteindre d'ici 2015 un "bon état" des masses d'eaux superficielles et souterraines. Ainsi, la DCE impose trois grands principes pour une politique de développement durable dans le domaine de l'eau :

- La participation du public,
- La prise en compte des conditions socioéconomiques,
- L'obligation de résultats environnementaux.

1.2.2. La production d'eau potable

En France, il existe près de 16 000 usines de production d'eau potable, elles-mêmes reliées à un réseau de 700 000 kilomètres de canalisations acheminant l'eau à traiter (5). Afin de rendre l'eau propre à la consommation, il existe plusieurs types de traitement, plus ou moins importants selon la qualité d'origine de l'eau à traiter. En effet, le choix du procédé à mettre en œuvre est fonction de différents critères :

- Des critères prioritaires :
 - La nature de l'eau à traiter,
 - Le débit d'eau souhaité.
- Des critères secondaires :
 - L'autonomie des procédés,
 - La quantité de sous-produits formée,
 - L'encombrement physique des procédés,
 - Le coût des procédés en fonction des crédits disponibles.

Ces traitements ont pour but de produire une eau propre à la consommation humaine ne portant pas atteinte à la santé humaine. Ainsi, l'eau doit répondre à un certain nombre de paramètres afin de répondre aux normes de potabilité définies par la réglementation sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine. Cette réglementation établie des exigences de qualité se déclinant sous deux formes (les limites de qualité et les références de qualité) et est définie grâce à un ensemble de paramètres :

- Paramètres organoleptiques : coloration, odeur, turbidité, saveur,
- Paramètres physico-chimiques : températures, pH, chlorures, sulfates,
- Paramètres chimiques : substances indésirables et/ou toxiques,
- Paramètres microbiologiques : faune et flore,
- Paramètres tenant à la présence de micro-polluants : pesticides, médicaments, hydrocarbures, métaux lourds, solvants et détergents.

Une fois les études préalables sur la qualité de l'eau réalisées, les procédés nécessaires à sa conformité aux paramètres exigés sont mis en œuvre. Bien que les eaux les plus propres ne nécessitent pas la mise en place d'autant d'étapes, ou que les eaux les plus sales en requièrent davantage, la filière "classique" de traitement en vue de la production d'eau potable est composée de quatre phases principales (*figure 4*) : trois étapes préalables (le prétraitement, la clarification et l'affinage), suivies ensuite d'une étape obligatoire : la désinfection.

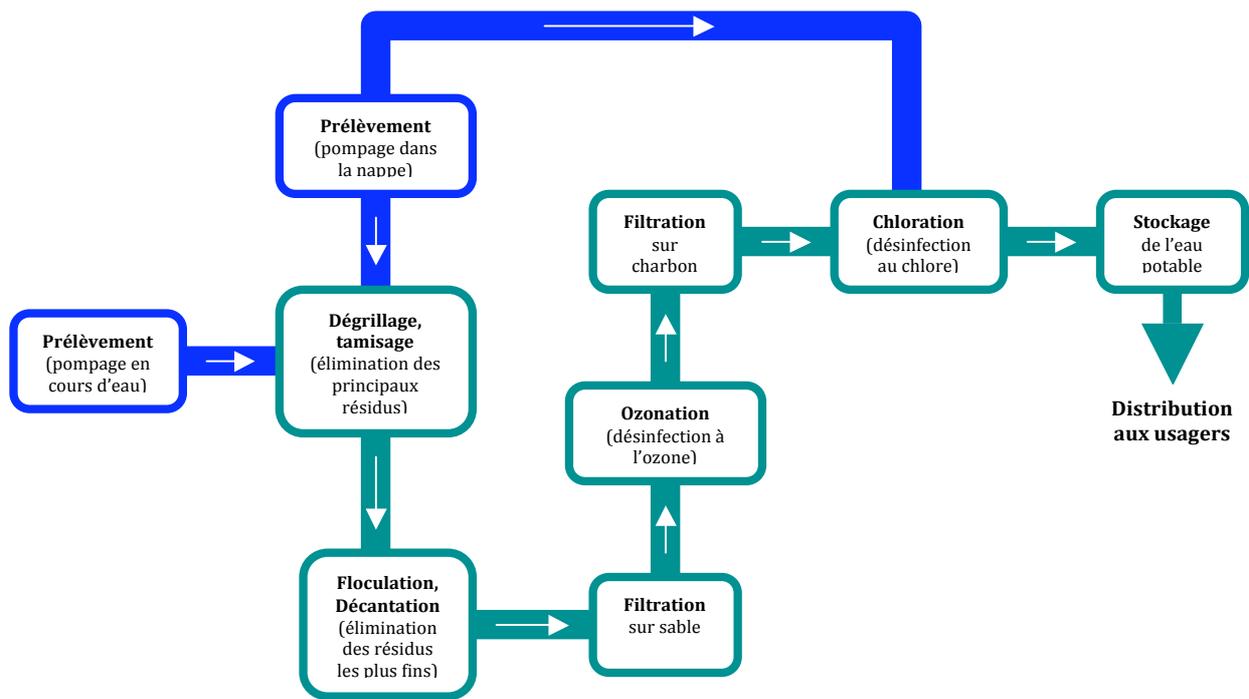


FIGURE 4: Principales étapes du processus de production d'eau potable.

1.2.2.1. Le prétraitement

Selon la nature de l'eau brute, une étape de prétraitement peut s'avérer nécessaire, utilisant différents procédés.

•Le dégrillage et le tamisage

Ce procédé physique est réservé aux eaux de surface. Il consiste à faire passer l'eau brute dans des grilles plus ou moins fines afin d'éliminer les déchets solides. Le dégrillage consiste en une grille destinée à arrêter les déchets de taille conséquente comme les branches d'arbres, les feuilles ou les insectes. Le tamisage concerne pour sa part les composés de plus petite taille (moins de 1 mm) et s'opère à l'aide d'un tamis à mailles fines. L'eau subit successivement ces deux procédés.

•La préoxydation

Cette méthode est utilisée pour les eaux qui contiennent un taux élevé de matière organique, d'ammoniac, de fer ou encore de manganèse. Ce procédé chimique utilise le chlore ou l'hypochlorite de sodium, l'ozone, le dioxyde de chlore ou encore le permanganate de potassium. La préoxydation est généralement utilisée pour éliminer le fer et le manganèse (essentiellement pour les eaux souterraines) ou encore la couleur et les algues (principalement pour les eaux de surface).

1.2.2.2. La clarification

Cette étape consiste à rendre l'eau limpide en la débarrassant des matières en suspension qu'elle contient, et donc en diminuant sa turbidité. L'objectif est avant tout ici d'obtenir une eau claire par élimination des matières en suspension, des matières colloïdales et des macromolécules. Cependant, les traitements de clarification permettent également d'éliminer une proportion notable de quelques substances dissoutes comme les macromolécules organiques et certains métaux lourds (8).

Destinée à rendre l'eau limpide, cette étape peut combiner différents procédés visant à la débarrasser des différentes matières en suspension qu'elle contient. En effet, alors qu'elle est généralement réduite à une simple filtration (avec ou sans coagulant) pour les eaux souterraines, la clarification sera plus complète pour les eaux superficielles (avec coagulation, floculation, décantation ou flottation, filtration et parfois reminéralisation et/ou une oxydation entre la décantation et la filtration).

• La coagulation / floculation

Ce procédé physico-chimique a pour but de stabiliser les matières colloïdales, à savoir les particules ne s'agglomérant pas naturellement. La coagulation est obtenue grâce à un coagulant qui déstabilise les particules en suspension, permettant ainsi de

faciliter leur agglomération. Grâce à différents produits chimiques, la floculation favorise ensuite le contact entre les particules déstabilisées. Il y a alors formation d'un agrégat floconneux, dont l'ensemble constitue une masse appelée "floc" qui, sous l'effet de son propre poids (il est plus lourd que l'eau), se dépose lentement au fond des bassins de décantation.

Les réactifs ici utilisés sont le plus souvent des sels de fer ou d'aluminium. Chaque réactif coagulant n'étant actif que dans une zone de pH définie, un ajustement de ce pH peut s'avérer nécessaire. Notons enfin que 90 % des matières en suspension sont ainsi éliminées.

• ***La décantation ou flottation***

Ces procédés physiques interviennent après l'étape de coagulation/floculation, afin de réaliser la séparation solide-liquide entre l'eau clarifiée et les boues (particules colloïdales + floc).

Concernant la décantation, l'eau coagulée et floculée entre dans le décanteur à vitesse réduite et les floccs se déposent au fond de l'ouvrage. On peut ainsi récupérer en surface l'eau clarifiée.

À l'inverse, la flottation consiste à entraîner les particules en surface par la génération de bulles d'air qui s'accrochent aux matières en suspension et aux floccs, les faisant ainsi remonter vers la surface pour être finalement récupérées.

• ***La filtration***

Intervenant après la phase de décantation ou de flottation pour les eaux de surface et directement après la coagulation ou pré-oxydation pour les eaux souterraines, cette étape permet de retenir les matières en suspension n'ayant pas été « piégées » lors des étapes précédentes ou s'étant formées à l'occasion de la pré-oxydation. Cette étape permet ainsi d'obtenir une turbidité voisine de zéro (8).

Il existe deux types différents de filtration:

- La première filtration, opérée sur lit de sable fin, constitue la technique la plus simple et efficace, tout en étant la moins onéreuse. En conséquence, cette méthode est aujourd'hui la plus utilisée. Il s'agit ici de retenir les particules à l'aide d'une couche de sable, tout en laissant passer l'eau filtrée. Le filtre peut jouer un double rôle : il retient les matières en suspension et sert de support bactérien, réalisant ainsi un traitement biologique qui permet à son tour, par les bactéries qui sont développées sur le sable, la consommation des matières organiques, de l'ammoniac, du fer et du manganèse,
- La deuxième méthode, réalisée grâce à des membranes de microfiltration ou d'ultrafiltration, est une technique de plus en plus utilisée, malgré un coût encore trop important. Ces membranes, qui peuvent être d'origine organique ou minérale, sont constituées de petits pores réguliers qui permettent la rétention des particules en suspension.

1.2.2.3. L'affinage

L'affinage fait intervenir les procédés d'ozonation, de filtration sur charbon actif ou sur membrane (ultrafiltration ou nanofiltration). Ces traitements sont généralement réservés aux eaux superficielles, afin d'améliorer leurs qualités organoleptiques (saveur, odeur, limpidité) et d'éliminer les micro-polluants minéraux et organiques. En pratique, l'affinage consiste en l'oxydation et la biodégradation des matières organiques ainsi que l'élimination ou l'absorption de certains micropolluants.

• L'ozonation

Cette étape comprend trois actions successives. L'eau est d'abord désinfectée par l'ozone, substance à la fois bactéricide, sporicide et virucide. Intervient ensuite l'oxydation de certains micropolluants organiques, comme les pesticides et les composés

aromatiques présents dans l'eau, tels que les HAP. Enfin, la transformation des matières organiques naturelles est réalisée par une augmentation substantielle de leur biodégradabilité. En plus de son action désinfectante, l'ozone améliore ainsi la couleur, l'odeur et la saveur de l'eau.

- ***La filtration sur Charbon Actif en Grain (CAG)***

Le charbon actif est un matériau poreux qui possède une très grande surface spécifique. Cette caractéristique lui permet ainsi d'absorber puis de dégrader - grâce à des bactéries - les micropolluants minéraux (métaux lourds) et organiques (pesticides, détergents, etc.) ainsi que les matières organiques naturelles (responsable du goût, de l'odeurs et de la couleur) précédemment "cassées" par l'ozone.

- ***La filtration sur membrane***

Ce procédé, dont l'utilisation dans le traitement d'affinage connaît un accroissement significatif, permet de retenir des molécules importantes (on parle alors d'ultrafiltration) ou de petite taille (il s'agit alors de nanofiltration ou ultrafiltration couplée à une injection de charbon actif en poudre).

1.2.2.4. La désinfection

La désinfection de l'eau est la dernière étape pour obtenir une eau potable. Elle élimine l'ensemble des micro-organismes pouvant s'avérer dangereux pour la santé humaine (virus et bactéries pathogènes).

Bien qu'elles soient souvent exemptes de micro-organismes, les eaux souterraines sont elles aussi désinfectées afin de prévenir les risques de contamination par infiltration à l'intérieur de la ressource et du réseau. Il est donc important qu'un résiduel de désinfectant persiste dans l'ensemble du réseau, afin qu'aucun germe ne puisse se

développer dans les canalisations où il est fréquent que l'eau séjourne plusieurs jours de suite.

Qu'elle concerne les eaux de surface ou souterraine, la désinfection peut-être effectuée par des procédés chimiques (oxydation chimique, rayonnement ultra-violet, etc.) ou physiques comme la filtration sur membrane.

- ***L'oxydation chimique***

Ce procédé est réalisé à l'aide d'agents chlorés (comme le chlore gazeux, l'eau de Javel, le bioxyde de chlore sous forme liquide) ou d'ozone.

La chloration est aujourd'hui le procédé le plus employé pour la désinfection de l'eau, du fait de son coût modeste et de sa facilité d'utilisation. Elle emporte cependant le risque de formation de composés organo-chlorés potentiellement cancérigènes (combinaison du chlore avec de la matière organique qui n'a pas été éliminée lors des étapes précédentes). Bien qu'il permette toutefois d'éviter la formation de ces composés organo-chlorés, l'oxyde de chlore reste marginalement utilisé du fait de son coût plus important, de sa mise en œuvre complexe et de la formation de chlorites qu'il induit. Enfin, du fait de son pouvoir désinfectant vis-à-vis des virus et des spores de bactéries, l'ozone est fréquemment utilisé pour la désinfection des eaux superficielles. Il reste cependant un produit onéreux, à la mise en œuvre complexe et qui participe à la formation de bromates à partir des bromures naturellement présents dans les eaux. En outre, son action désinfectante limitée dans le temps rend nécessaire l'injection de chlore en aval de la désinfection, afin d'éviter ainsi toute contamination par le réseau de distribution.

- ***Le rayonnement ultra-violet***

Consistant à irradier les cellules vivantes contenues dans l'eau à l'aide de rayons UV, ce procédé de traitement possède un fort pouvoir germicide. Selon la quantité

d'énergie UV reçu, la cellule vivante sera soit stérilisée (effet bactériostatique), soit détruite (effet bactéricide). Les microbes, les virus et les bactéries sont particulièrement sensibles aux rayons UV et ne nécessitent que de faibles doses d'irradiation. Moins sensibles, les algues, les moisissures et les spores requièrent à l'inverse des doses plus élevées. L'avantage de ce traitement provient du fait qu'il n'induit aucune toxicité car il ne génère pas de sous-produits. Tout comme l'ozone, il ne possède en revanche aucune action rémanente vis-à-vis de la désinfection.

• ***La filtration sur membrane (ultrafiltration ou nanofiltration)***

Egalement utilisée lors de la désinfection de l'eau, cette technique consiste en une filtration empêchant tout organisme de pénétrer dans le réseau de distribution. Bien qu'elle présente de nombreux avantages (fiabilité, membranes permettant de traiter des eaux très polluées et de produire une eau pure de qualité constante, sans mauvais goût ni odeur) cette méthode est relativement coûteuse et ne possède pas non plus d'action rémanente.

Après ces différentes étapes, l'eau traitée est maintenant prête à être consommée. À la sortie de l'usine de production, des pompes acheminent l'eau potable dans des châteaux d'eau ou encore dans des bassins afin de la stocker, avant d'être ensuite distribuée aux usagers à travers un réseau vaste et complexe de canalisations. Régulièrement contrôlée (au point de captage, au niveau de la production mais aussi de la distribution), l'eau sera, après son utilisation, acheminée vers une station d'épuration.

1.2.3. Le traitement des eaux usées

1.2.3.1. La collecte des eaux usées et pluviales

La collecte des eaux usées s'effectue à travers un réseau d'assainissement constitué de 180 000 kilomètres de canalisations et relié à 12 000 usines de traitement situées sur le territoire français.

Deux grands types de réseaux d'assainissement différents peuvent être mis en place : les réseaux unitaires, lorsque les mêmes canalisations accueillent à la fois des eaux usées et des eaux pluviales, et les réseaux séparatifs, quand le réseau n'accepte que les eaux usées, les eaux de pluies étant évacuées vers un autre réseau.

Ces derniers réseaux sont plus récents et plus appréciés des professionnels du traitement des eaux usées car ils permettent d'éviter les débordements d'eaux usées vers le milieu naturel lors des fortes pluies, de mieux adapter la capacité des stations à la quantité d'eau usée rejetée et d'adapter les procédés de traitement en fonction de l'origine de l'eau. A titre, d'exemple, le réseau séparatif a augmenté de 8,3 % en 10 ans (9).

1.2.3.2. Les étapes de l'assainissement collectif

Les stations d'épuration dépolluent les eaux usées afin de pouvoir la restituer dans le milieu naturel sans porter atteinte à l'environnement. Lors de ces étapes, l'eau est séparée des particules polluantes et des substances dissoutes à l'aide de différents processus physiques, biologiques et chimiques. Les résidus qui en résultent, appelés sous-produits, sont majoritairement constitués de boue mais aussi de refus de dégrillage, de sable ou de graisses (10).

En 2008, les stations d'épuration françaises ont eu à traiter environ 7 milliards de m³ d'eaux usées domestique et pluviale (9). Ces chiffres illustrent donc l'importance de ces traitements, tant sur le plan écologique, sanitaire qu'économique et leur utilité pour la préservation des ressources en eau et de la santé publique.

Ce sont ainsi, grâce à ces stations de dépollution des eaux usées, trois types différents de pollutions qui peuvent être traitées :

- Les pollutions liées aux eaux usées (qui constituent généralement l'essentiel de la pollution),
- Les pollutions liées aux eaux industrielles (dont les caractéristiques sont directement liées à l'activité industrielle en cause),
- Les pollutions liées aux eaux pluviales qui peuvent être très polluées.

Les stations d'épuration biologique fonctionnent autour de trois principales étapes (figure 5) :

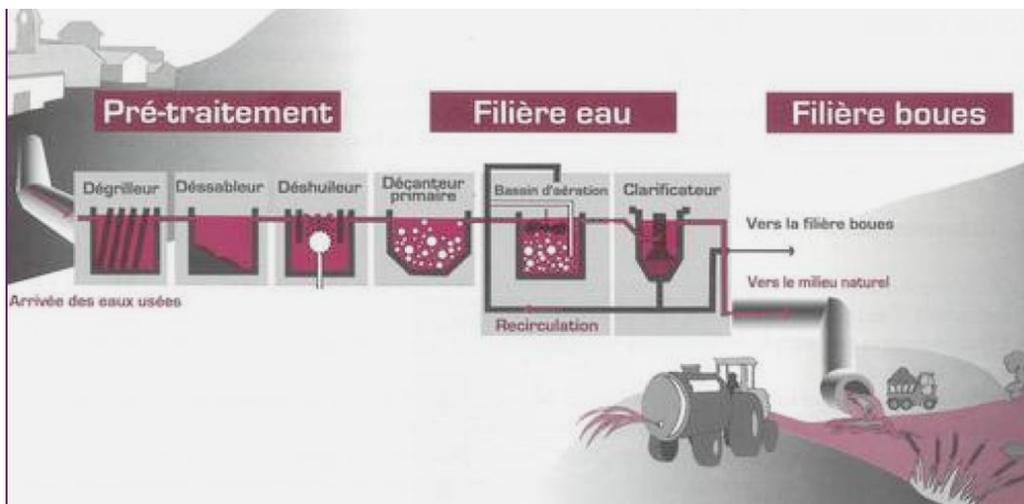


FIGURE 5: Principales étapes d'une station d'épuration biologique (11).

• **Le prétraitement**

Il s'agit d'un traitement physico-chimique destiné à séparer, au sein des eaux résiduaires, les matières solides volumineuses risquant d'obstruer les canalisations de l'installation de traitement, les matières flottantes et les polluants liquides (huiles, hydrocarbures) non miscibles à l'eau (12).

Ainsi, le prétraitement est constitué de trois actions successives lors desquelles chacun des sous-produits sera traité spécifiquement afin d'y être recyclé ou évacué en décharge.

► Le dégrillage permet tout d'abord de débarrasser l'eau des matières relativement volumineuses. Le principe consiste ici à faire passer l'eau brute à travers des grilles composées de barreaux, les résidus de dégrillage étant par la suite envoyés dans des Centre d'Enfouissement Techniques (C.E.T).

► Le dessablage consiste à éliminer le sable, le gravier et les autres matières minérales denses des eaux usées en provoquant leur accumulation au fond d'un bassin. Cette étape permet ainsi d'éviter la formation de dépôts à l'intérieur des canalisations d'eau. Les résidus ici récupérés seront ensuite recyclés en remblais ou stockés en décharge.

► Le déshuilage ou dégraissage permet enfin d'éliminer les matières légères (flottantes et d'une densité inférieure à celle de l'eau) tel que les hydrocarbures ou les graisses. A l'inverse du dessablage, il s'agit ici, grâce à des injections d'air, de faire remonter les matières à la surface de l'eau. Les graisses collectées seront majoritairement éliminées par voie biologique dans un ouvrage aéré.

• **La filière eau**

Cette filière peut se décomposer en quatre étapes: la décantation ou le traitement primaire, le traitement secondaire, la clarification ou la décantation secondaire et enfin, les traitements plus rigoureux ou les traitements tertiaires.

► La décantation ou le traitement primaire

Lors de cette étape, les matières en suspensions se déposent au fond du bassin et forment les boues primaires. On arrive ainsi à éliminer environ 70 % de ces matières.

► Le traitement secondaire

Au sein des traitements secondaires existants, les traitements biologiques sont plus couramment utilisés que les traitements physico-chimiques, qui constituent généralement une étape supplémentaire mise en place après la réalisation d'un traitement biologique (exemple avec la clarification). Le principe du traitement biologique consiste à mettre en contact des micro-organismes avec de l'eau usée. Ce procédé est basé, grâce à la génération d'oxygène, sur le développement de bactéries qui se nourrissent ensuite de la pollution biodégradable. Ainsi, une partie des particules organiques encore présente dans l'eau est transformée en composés non polluants (eau et gaz carbonique), l'autre partie étant intégrée dans la matière cellulaire des bactéries produites au cours du traitement. La dégradation des matières organiques par la biomasse permet donc aux micro-organismes de synthétiser de nouvelles cellules vivantes. En parallèle, la formation d'H₂O et de CO₂ permet de produire l'énergie nécessaire à leur développement. En d'autres termes, il s'agit d'une dégradation biologique aérobie des matières polluantes contenues dans les effluents rejetés à l'aide d'une biomasse épuratrice.

On distingue, au sein des procédés de traitement biologique des eaux usées, ceux à culture libre de ceux à culture fixée. S'agissant des premiers, un mélange permanent est réalisé entre les effluents pollués et les micro-organismes épurateur, aussi appelés biomasse libre. Ces micro-organismes épurateurs sont placés en suspension dans un bassin aéré et on parle alors de procédé à boues activées. Ce système, qui permet de reproduire l'auto-épuration des rivières, nécessite seulement ensuite de séparer l'eau claire de la boue biologique à l'aide d'un clarificateur. Découvert et mis en œuvre pour la

première fois en 1914 à Paris, ce procédé connaîtra un développement et une diffusion rapide en Europe puis aux Etats-Unis. Il est aujourd'hui, du fait sa simplicité d'utilisation et de sa performance dans l'élimination des pollutions carbonées, azotées et phosphorées, le processus d'épuration le plus utilisé en France (environ 60 % des cas) et dans le monde. Concernant maintenant les procédés à culture fixées, et bien qu'ils conservent le même principe, il convient toutefois de noter qu'ils reproduisent quant à eux le pouvoir épurateur du sol : les micro-organismes sont présents au niveau de biofilms - possédant une structure ramifiée permettant d'offrir une importante surface d'adsorption retenant la pollution - eux-mêmes fixés sur un support. La matière organique est ainsi consommée par les micro-organismes qui vont également de ce fait synthétiser de nouvelles cellules vivantes (catabolisme) dont ils extrairont l'énergie et les éléments nécessaires à leur développement (anabolisme). Enfin, les matières polluantes faiblement biodégradables sont adsorbées aux floccs de boues (floccs bactériens).

Les micro-organismes des procédés à culture fixe sont plus variés que ceux qui sont présents dans les procédés de boues activées. Lié à la seule présence du biofilm, ce phénomène s'explique logiquement :

- La cohabitation de zones aérobies et anaérobies au sein du biofilm permet le développement concomitant de bactéries aux métabolismes différents,
- La protection des micro-organismes présents au sein du biofilm est plus efficace que celle des bactéries à métabolismes différents,
- Les micro-organismes fixés à un support ne sont pas évacués lors de charges hydrauliques importantes.

A côté de ces deux principaux procédés de traitement biologique, d'autres méthodes existent. A titre d'exemple, les traitements les plus utilisés sur le bassin Seine-Normandie sont les boues activées, les disques biologiques, le lagunage ainsi que les filtres plantés de roseaux.

► La clarification ou la décantation secondaire

Cette étape permet de séparer l'eau épurée de la boue biologique *via* une décantation dans des bassins appelés clarificateurs (ou décanteurs secondaires) situés en aval du traitement biologique. Le rendement d'élimination est alors de 99 % (10) et cette opération peut parfois être complétée par une étape d'affinage afin d'atteindre, par lagunage ou filtration sur sable, une épuration plus importante.

► Les traitements plus rigoureux ou les traitements tertiaires

Ces traitements visent essentiellement l'élimination plus importante des matières en suspensions ou de certains éléments peu éliminés lors du traitement secondaire, comme le phosphore ou l'azote. Ainsi, par l'éviction de ces deux dernières matières, les traitements tertiaires permettent de limiter le phénomène d'eutrophisation. Enfin, ces procédés peuvent également être utilisés comme désinfection.

En pratique, 97 % des volumes d'eau traitées reçoivent un traitement secondaire et 75 % bénéficient même d'un traitement tertiaire. Enfin, les rejets directs dans l'environnement sont très faibles, puisqu'ils ne représentent que 0,5 % de l'ensemble des volumes traités (9).

• **La filière boues**

Inhérentes au processus d'épuration des eaux usées, et cela quelque soit le procédé biologique utilisé, les boues d'épuration constituent les principaux déchets produits lors des opérations de traitement des eaux usées. En effet, comme expliqué précédemment, ces boues résultent de l'activité biologique des micro-organismes présents dans ces stations d'épuration.

En 2007, la production de boues issues des traitements des eaux s'est établie à environ 1 120 000 tonnes de matières sèches (13). Importants, ces chiffres n'en sont pas moins voués à augmenter dans les années à venir, du fait notamment de l'accroissement de la

population, de l'augmentation du taux d'équipement des collectivités ou encore des exigences épuratoires grandissantes.

Il convient donc, au regard de ces différentes observations, de tenter d'améliorer la prise en charge, le traitement et la valorisation de ses sous-produits, pour ainsi pallier aux problèmes environnementaux posés par leur élimination.

► **Caractéristiques et origines des boues**

Deux phénomènes sont principalement responsables de la formation des boues : l'accumulation des matières en suspension non biodégradables piégées par le floc bactérien et l'accroissement de la biomasse (10).

Les boues d'épuration sont majoritairement constituées d'eau, de sels minéraux et de matières organiques et concentrent également des micropolluants, accumulant ainsi de nombreux éléments comme certains métaux lourds. Cependant, les caractéristiques des boues brutes avant traitement sont variables d'une usine à l'autre car leur composition dépend à la fois de la nature des effluents et du type de traitement appliqué sur la filière d'eaux résiduaires (14).

► **Différents types de boues**

On peut aujourd'hui distinguer, selon le procédé de traitement appliqué aux eaux usées dans les stations d'épuration et les différentes étapes de la dépollution, trois types de boues différents :

▪ **Les boues primaires**

Elles sont produites lors du traitement primaire des eaux usées et sont obtenues par décantation des particules en suspension présentes dans les eaux résiduaires. Grâce à ce traitement primaire, près de 70 % des matières en suspensions sont retenues dans les boues primaires et retirées des eaux usées.

- Les boues physico-chimiques

Formées à la suite des traitements physico-chimiques appliqués à l'eau, ces boues sont générées par l'ajout d'un réactif coagulant (sels de fer ou d'aluminium) favorisant l'agglomération des matières organiques particulaires ou colloïdales entre elles, et permettant de ce fait leur élimination à 90 %. Les boues ainsi obtenues sont riches en sels minéraux, qui sont issus des eaux brutes, ainsi qu'en hydroxydes de fer et d'aluminium provenant pour leur part de l'utilisation des agents coagulants.

- Les boues biologiques

Obtenu lors du traitement biologique des eaux, ce troisième type de boues est principalement constitué de bactéries issues de la biomasse des ouvrages d'épuration.

- ▶ Traitement des boues d'épuration

Une filière de traitement des boues est systématiquement présente en aval du traitement biologique des eaux usées. Les différents procédés mis en jeu dans le traitement des boues ont comme objectif commun la production de sous-produits de qualité mais en quantité minimale. Il s'agit en fait de réduire au maximum les coûts liés à l'évacuation et au stockage de ces boues, coûts qui seront d'autant plus élevés que les nuisances olfactives, microbiologiques et/ou toxicologiques engendrées seront importantes.

Ainsi, les stratégies mises en œuvre dans le cadre du traitement des boues visent différents objectifs (15) : minimiser le volume de boue à évacuer en éliminant l'eau, réduire les nuisances olfactives et pathogéniques en stabilisant et en hygiénisant les boues et faciliter leur transport et leur stockage en améliorant leur structure. L'objectif principal consiste donc à diminuer la teneur en eau (présente à environ 99 %) et la charge en matière organique contenus dans les boues. Au final, trois procédés de traitement sont nécessaires pour traiter les boues de manière satisfaisante (16).

- Réduction de la teneur en eau

Ce résultat est obtenu par concentration de la phase solide à l'aide de différents mécanismes comme la décantation, la filtration, ou la centrifugation. Par ordre croissant d'efficacité et de coût, l'épaississement, la déshydratation et le séchage sont les principales méthodes de séparation physico-chimique mise en oeuvre pour permettre la diminution du volume d'eau dans les boues.

L'épaississement vise à augmenter la siccité des boues (leur teneur en matière sèche) sans en modifier le caractère liquide. Ce processus peut-être statique (gravitaire dans un concentrateur concentrant les boues par la simple force de pesanteur) ou dynamique (par égouttage, flottation ou centrifugation).

La déshydratation a également pour but d'augmenter la siccité des boues mais en modifiant l'état physique, en les faisant passer de l'état liquide à l'état pâteux ou solide. Les mécanismes ici utilisés sont la filtration (filtres à bandes et filtres-presses) ou la centrifugation.

Le séchage consiste en l'élimination par évaporation d'une grande partie de l'eau présente dans les boues, voir parfois de la totalité. Il peut-être réalisé par voie naturelle ou par voie thermique. Fortement dépendante des conditions météorologiques, la méthode naturelle s'appuie sur un système de lits d'épandage qui aboutit à la formation de boues solides d'une siccité de 35 à 45 %.

Du fait de son coût énergétique élevé, qui explique sa faible utilisation en France, le séchage thermique est systématiquement réalisé après une première étape de déshydratation. Quoiqu'il en soit, il permet d'atteindre une siccité proche de 95 %.

▪ Stabilisation des boues

Les techniques de stabilisation des boues consistent essentiellement à ralentir ou stopper les fermentations putrides génératrices de nuisances olfactives. En d'autres termes, il s'agit de rendre la boue peu fermentescible en dégradant les matières volatiles qui peuvent l'être ou en bloquant les bioréactions.

Les traitements de stabilisation peuvent-être biologiques, chimiques ou thermiques. Pouvant être associé aux stabilisations chimiques ou thermiques la stabilisation biologique constitue le procédé le plus employé en France. Elle s'effectue soit par voie aérobie (formant alors des boues dites "stabilisées aérobies"), soit par voie anaérobie (formant des boues "stabilisées anaérobies" ou "digérées").

▪ Traitement d'hygiénisation

L'arrêté du 8 janvier 1998 relatif à l'épandage des boues d'épuration sur les sols agricoles définit l'hygiénisation comme un "traitement qui réduit à un niveau non détectable les agents pathogènes présents dans la boue". Il établit en outre les seuils de références pour les teneurs en micro-organismes pathogènes présents dans les boues hygiénisées comme suit:

- Salmonelles < 8 NPP/10 g MS
- Entérovirus < 3 NPPUC/10 g MS
- Oeufs d'helminthes pathogènes viables < 3/10 g MS

Actuellement, la plupart des boues épandues en France ne sont pas hygiénisées, la maîtrise du risque sanitaire reposant plutôt sur l'application des règles de Bonne Pratique.

► Filières d'élimination ou de valorisation des boues

L'élimination des boues issues du traitement des eaux usées est un problème récent, puisqu'il prend son origine dans l'équipement de la France en stations

d'épuration à partir des années 1970.

On peut actuellement distinguer trois types de filières permettant de prendre en charge ces matières:

- La mise en Centre d'Enfouissement Technique (CET)
- L'incinération spécifique ou la co-incinération avec les ordures ménagères
- L'épandage en agriculture (de manière courante) et sur parcelles forestières (dans le cadre d'expérimentation)

La figure ci-dessous (*figure 6*) illustre le devenir des boues issues du traitement des eaux usées domestiques de l'année 2007.

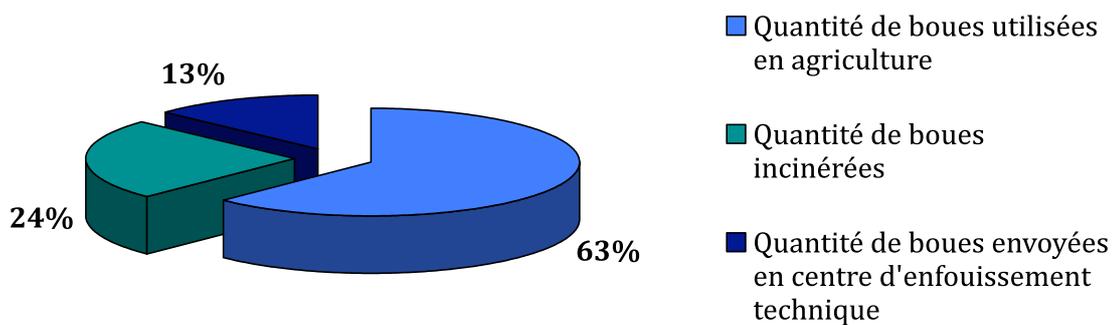


FIGURE 6 : *Devenir des boues – répartition selon les différentes voies d'élimination / valorisation (17).*

Depuis de nombreuses années, une part conséquente des boues est valorisée en agriculture. Le retour aux sols représente en effet selon les années, entre 57 % et 73 % des boues produites.

L'idée d'utiliser ses boues en agriculture s'est progressivement répandue. Elle a d'abord été retenue par des producteurs de boues souhaitant s'en "débarrasser" à moindre coût, avant de séduire les agriculteurs attirés à la fois par les éléments fertilisants contenus dans les boues et leur faible coût, voire parfois leur gratuité (18).

► Cadre réglementaire actuel sur l'épandage des boues

La question des conséquences de l'utilisation agricole de boues d'épuration urbaines a suscité, et suscite toujours, de vifs débats (19), opposants traditionnellement agriculteurs, stations d'épurations et pouvoirs publics (qui voient dans l'épandage de nombreux avantages) des lobby environnementaux (qui s'interrogent quant à la nocivité de cette technique). Les textes réglementaires relatifs à l'épandage des boues sont aujourd'hui le reflet de ces divergences d'opinion, puisqu'ils visent à encourager l'épandage agricole pratique, tout en instaurant des limites et des systèmes de contrôle, destinés à prémunir la santé humaine et l'environnement de tout préjudice ultérieur.

La réglementation actuelle est ainsi constituée des articles R211-25 à R211-47 du Code de l'Environnement, tous deux relatifs à l'épandage des boues issues du traitement des eaux usées, et de l'arrêté du 8 janvier 1998 fixant les prescriptions techniques applicables aux épandages de boue sur les sols agricoles (13).

Les principales lignes de cette législation sont les suivantes:

- Le producteur de boue est responsable de la filière épandage de la production de la boue à son suivi en passant par son épandage. La boue reste un déchet et non une matière fertilisante normalisée,
- Le Préfet de département, représentant de l'Etat, est responsable du contrôle du respect de la réglementation en vigueur.
- La qualité des boues doit assurer leur innocuité (maîtrise des teneurs et des flux en éléments traces, maîtrise des teneurs et des flux en micropolluants organiques, limites de qualité des sols épandus et maîtrise des micro-organismes).

1.3. Conclusion

Depuis les années 1970, la France s'est équipée en station d'épuration afin de traiter les eaux usées et ainsi rejeter dans le milieu aquatique une eau propre et répondant à différents critères de qualité. Cependant, avec l'évolution des méthodes analytiques, un nombre croissant de substances sont désormais détectées dans les eaux en entrée et en sortie des stations. En conséquence, de nouvelles problématiques se sont posées aux stations rejetant des micropolluants jusqu'alors non détectés.

Parmi ces nouveaux enjeux relatifs à la qualité de l'eau, on détecte désormais, en plus des principaux contaminants chimiques de l'environnement (métaux lourds, pesticides, HAP, PCB, etc.), la présence de produits pharmaceutiques représentant une part surcroissante des traces de contaminants organiques dans l'environnement aquatique. Quelques années après les premiers constats, la présence de ces résidus pharmaceutiques dans les eaux usées, de surface ou de boisson est maintenant bien documentée dans la littérature spécialisée (20-24) mais n'en continue pas moins de poser de sérieux problèmes, du fait notamment d'une méconnaissance totale de leur devenir et leur effet dans l'environnement sur le long terme.

En outre, à cette pollution de l'eau vient s'ajouter celle des sous-produits résultant de l'assainissement collectif des eaux usées, et en particulier des boues d'épuration. En effet, depuis la mise en place des stations d'épuration, la qualité des traitements des eaux usées n'a cessé d'augmenter entraînant, par conséquent, une augmentation massive de la quantité des résidus de ces traitements, au premier rang desquels les boues d'épuration. A ce phénomène vient également ici s'ajouter une meilleure détection des micro-polluants au sein des boues. Enfin, l'épandage de ces boues sur des terres agricoles induit l'existence d'une nouvelle « porte d'entrée » dans l'eau des micro-polluants qu'elles contiennent, et en particulier des résidus médicamenteux. En effet, comme expliqué pour le cycle naturel de l'eau, ces micropolluants risquent d'être

entraînés dans les cours d'eau par ruissellement lors de précipitations en cas d'imperméabilité du sol ou à la suite d'une infiltration dans un sol perméable.

Depuis plusieurs années, les pressions de la population visant à jouir d'une eau potable de qualité et la volonté des pouvoirs publics dans ce sens ont conduit à une augmentation de l'efficacité de l'action des stations d'épuration et des usines de production d'eau potable. Cependant, à cette composante « connue » vient s'ajouter une pollution beaucoup moins « maîtrisée » : la pollution environnementale par les médicaments vétérinaires. A l'inverse de la pollution médicamenteuse d'origine humaine, les résidus médicamenteux vétérinaires sont directement rejetés dans l'environnement, sans n'avoir à subir aucun traitement spécifique. A ce titre, et bien que récemment pris en compte, ce type de pollution constitue également aujourd'hui une préoccupation majeure et légitime.

2. Les résidus médicamenteux dans l'environnement

La présence de résidus médicamenteux au sein du milieu naturel s'explique par l'utilisation de médicaments humain et vétérinaire. Ces origines, toutes deux responsables de la micropollution médicamenteuse de l'environnement, se distinguent néanmoins au niveau qualitatif (nature du médicament : substances actives, excipients, etc.), quantitatif (quantités utilisées), du point de vue de leurs sources géographiques et des voies de contamination environnementale qu'elles empruntent.

2.1. Les sources de pollution environnementale

Les sources de pollution environnementale d'origine médicamenteuse peuvent se distinguer selon trois origines différentes : les pollutions humaines, industrielles et agricoles.

Les principales voies d'entrée des médicaments dans la biosphère sont directement liées aux traitements des hommes et des animaux, les hôpitaux et les exploitations agricoles étant les principales sources de contamination de l'environnement (25). Bien qu'il existe d'autres voies d'accès dans la biosphère pour les médicaments (rejets industriels, rejets domestiques, etc.), l'homme reste toujours l'unique responsable de leur présence dans l'environnement, en tant qu'unique fabricant et distributeur.

2.1.1. La pollution humaine

Les pollutions humaines responsables de la présence de médicaments dans l'environnement proviennent de deux sources différentes.

Liée à l'utilisation de médicaments à des fins thérapeutiques par des patients malades, la première de ces sources résulte de l'élimination directe de ces substances de l'organisme sous forme de substances actives inchangées ou de métabolites. Passant ensuite dans les effluents domestiques ou hospitaliers, ces molécules seront au final dans les deux cas acheminées vers une même station d'épuration. S'agissant plus précisément des effluents des établissements de soins, bien qu'ils rejettent davantage de résidus médicamenteux et de nature plus diverse que les réseaux d'assainissement réservés aux eaux de ville, seuls les anticancéreux et les radiopharmaceutiques sont aujourd'hui considérés comme des « déchets » à risques et subissent un traitement spécifique avant d'être rejetés. Ainsi, toutes les autres substances actives ne sont soumises à aucune réglementation spécifique et sont directement rejetées dans les eaux usées. En outre, la part grandissante de prise de médicament en ambulatoire engendre un risque accru de dispersion du médicament et de ses métabolites dans le milieu aquatique.

Le rejet des médicaments périmés ou non utilisés (MNU) dans les éviers, les toilettes ou encore dans les ordures ménagères constitue la seconde source de pollution médicamenteuse humaine de l'environnement. On estime ainsi, d'après un rapport réalisé en 2005 par l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), que « près d'un médicament remboursé sur deux n'est pas pris » et se retrouve au final dans les effluents des eaux usées ou dans les décharges publiques. Le rapport conclut également à la fréquente inutilité des prescriptions médicales et à l'excessivité de 30 à 70 % d'entre

elles par rapport aux recommandations de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, désormais regroupée avec d'autres structures publiques au sein de la Haute Autorité de Santé) ou aux indications de l'AMM résultant des essais cliniques (26). Enfin, d'après le dossier de presse du ministère de l'écologie paru en 2011, la quantité de médicaments non utilisée (MNU) représente une masse comprise entre 24 000 et 29 000 tonnes par an (27).

Afin de limiter cette source de pollution humaine, il est important de limiter les consommations excessives ou inutiles de médicaments. Malgré de nombreux efforts déjà entrepris dans ce sens, une information plus conséquente du personnel médical, paramédical et du grand public sur le bon usage des médicaments et sur le rejet des médicaments reste aujourd'hui primordiale.

2.1.2. La pollution industrielle

Cette pollution est liée au rejet de deux types d'eaux par les industries pharmaceutiques : le premier correspond aux eaux de lavage des différents procédés de fabrication de médicaments et le second correspond à l'utilisation de l'eau pour ces procédés (à titre d'exemple, lors de la « capture » des antibiotiques de leur milieu de culture, le procédé d'extraction utilise l'eau pour réaliser les différentes opérations). L'ensemble de ces eaux se retrouve ensuite dans le réseau d'assainissement commun au réseau collectif, rejoint une station d'épuration puis, après traitement, sera rejetée dans l'écosystème aquatique. Notons ici que les médicaments ne répondant pas aux cahiers des charges établis pour encadrer leur fabrication, seront soit incinérés, soit traités de façon à éliminer leurs polluants chimiques.

Le rôle joué par les industries pharmaceutiques sur le rejet de substances médicamenteuses dans l'environnement est une source qui reste encore peu étudiée. Au Etats-Unis, Phillips PJ et ses collaborateurs ont cependant mené une étude entre 2004 et 2009 consistant à comparer les concentrations de médicaments détectées dans les effluents de stations d'épuration selon qu'elles se trouvent ou non en aval d'une industrie pharmaceutique. Les résultats obtenus sont relativement significatifs puisque les taux de rejet de substances médicamenteuses par les industries pharmaceutiques s'avèrent 100 à 1 000 fois supérieurs à ceux retrouvés dans les effluents de STEP ne recevant pas d'eau issu de telles entreprises (28).

En France, les industries pharmaceutiques sont soumises aux bonnes pratiques de fabrication, aux normes ISO 14000 et à la législation sur les Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE). Les rejets qui en découlent restent donc ponctuels et locaux, et demeurent en outre particulièrement suivis par les autorités.

2.1.3. La pollution agricole

La pollution environnementale médicamenteuse d'origine agricole est le fruit de nombreuses sources différentes.

L'activité d'élevage d'animaux de ferme, notamment sous sa forme industrielle, constitue la première source de contamination médicamenteuse de l'environnement. La pollution engendrée par cette activité est liée à la consommation de médicaments vétérinaires par les animaux de ferme, répondant à trois principaux objectifs d'utilisation : l'utilisation à but prophylactique, métaphylaxique et thérapeutique.

L'élevage industriel piscicole constitue également une source de pollution médicamenteuse de l'eau, du fait d'un traitement accru des poissons de culture et du rejet direct des effluents induits dans le milieu extérieur. En outre, comme pour les animaux d'élevage, les médicaments utilisés pour l'élevage de poissons sont à la fois employés à des fins prophylactiques, métaphylaxiques et thérapeutiques. Quoiqu'il en soit, la proportion de médicaments utilisés pour l'activité piscicole reste assez faible en comparaison de celle employée pour l'activité d'élevage animalière en général. Ainsi, le tonnage des principaux antibiotiques vendus en 2009 destiné au traitement des poissons d'élevage ne représentait que 0,24 % des quantités totales d'antibiotiques vendus pour l'ensemble des animaux d'élevage (29).

Enfin, la pollution environnementale médicamenteuse d'origine agricole peut provenir d'autres sources comme l'épandage des boues agricoles, la fertilisation des plantes par du fumier animal pollué, le traitement par antibiotique des infections des plantes ou encore par l'arrosage des plantes avec des eaux usées.

2.2. Les voies de contamination environnementale

A l'image de la diversité des sources médicamenteuses de pollution environnementale, il existe différentes voies de cheminement de ces substances médicamenteuses dans le milieu extérieur. A ce titre, la figure 7 montre la complexité du devenir des médicaments humains et vétérinaires dans le milieu environnemental (30).

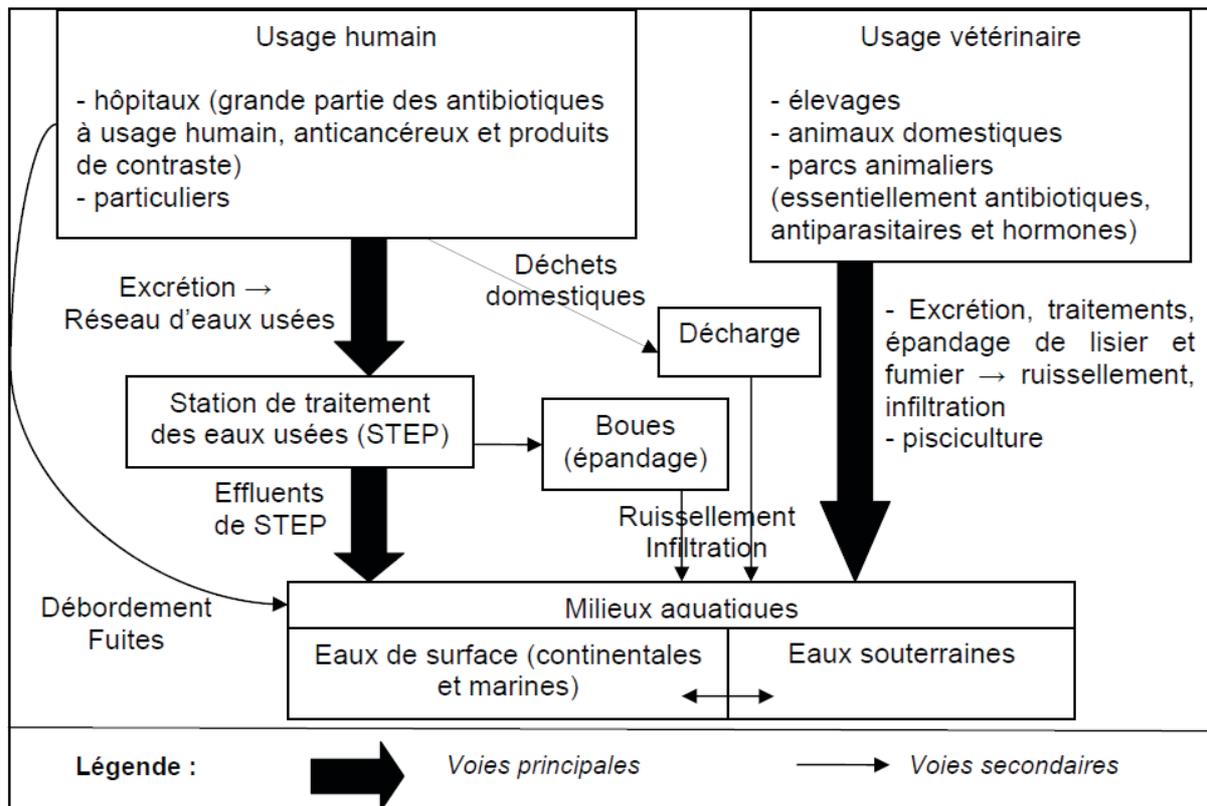


FIGURE 7 : Voies de contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques (30).

On distingue ainsi trois voies de contamination environnementale par les substances médicamenteuses.

La première correspond à la présence des médicaments et de leurs métabolites dans le réseau d'eaux usées, qui peut s'expliquer de différentes manières (rejets provenant de l'industrie pharmaceutique, de personnes suivant un traitement et éliminant les substances actives et/ou leurs métabolites *via* leurs urines et leurs fèces ou encore élimination direct des MNU ou périmés dans les canalisations). Dans tous les cas, avant d'être libérés dans le milieu naturel, ces résidus médicamenteux se retrouveront dans les stations d'épuration, et le niveau de risque de dissémination environnementale qu'ils induiront dépendra des types de traitement mis en œuvre dans ces stations.

Après assainissement, les résidus médicamenteux se retrouveront selon leurs caractéristiques physico-chimiques soit dans le compartiment aqueux, soit dans le compartiment solide. Le compartiment aqueux correspond à l'eau épurée qui sera rejetée dans le milieu aquatique, alors que le compartiment solide est quant à lui constitué de boues d'épuration (sous-produits résultant du traitement de l'eau brute) destinées essentiellement à être épandues sur un sol agricole et entraînant ainsi des risques de contamination du sol comme de l'eau (les micropolluants pouvant être entraînés suite à d'importantes précipitations soit vers les eaux de surface par ruissellement, soit dans les nappes souterraines par infiltration).

La seconde voie de contamination est caractérisée par la présence de substances médicamenteuses dans les décharges publiques, elle-même due aux rejets de médicaments non utilisés ou périmés dans les ordures ménagères. On rencontre alors les mêmes risques de contamination environnementale que pour l'épandage des boues, les médicaments jetés pouvant soit contaminer le sol, soit s'introduire dans le milieu hydrique par ruissellement ou par infiltration à l'occasion de précipitations.

Enfin, la dernière voie de contamination correspond à un rejet direct de résidus médicamenteux dans l'environnement. L'origine de la contamination réside ici dans l'administration de médicaments aux animaux de rentes. Les substances éliminées par leurs organismes viendront ensuite contaminer le milieu naturel de manière directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles seront soit d'abord éliminées par les animaux avant de rentrer directement en contact avec le sol ou le milieu hydrique, soit acheminées dans l'environnement suite à une application externe du traitement ou un déversement dans les bassins d'élevage comme c'est souvent le cas dans l'aquaculture. S'agissant de la contamination indirecte, elle peut s'opérer de manière différée par l'épandage de fumier et de lisier comme engrais sur les terres agricoles. Dans tous les cas, les résidus médicamenteux se retrouveront au niveau du sol et pourront ainsi, lors de fortes précipitations, contaminer les eaux de surface et/ou souterraines par ruissellements et/ou infiltrations.

2.3. La présence des résidus médicamenteux dans l'environnement

2.3.1. Généralités

Partout dans le monde, la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement (et notamment dans le milieu aquatique) fait l'objet de nombreuses études. Actuellement sur le marché français, plus de 3 000 molécules à usage humain et plus de 300 à usage vétérinaire circulent et il est à la fois difficile et coûteux d'en rechercher la trace dans le milieu naturel. Ainsi, préalablement aux analyses chimiques, une étude préopératoire s'avère nécessaire afin de cibler les molécules à rechercher. Il convient ici, afin d'arriver à opérer cette sélection, de prendre en compte certains

paramètres, parmi lesquels les quantités de médicaments consommées, les propriétés physico-chimiques des molécules, l'efficacité du traitement de la station d'épuration sur les résidus médicamenteux, la nature et la dimension du milieu récepteur et l'évaluation du risque lié à leur présence dans l'environnement et pour la santé publique. A ce titre, il est important de noter que la présence de molécules médicamenteuses dans l'environnement n'est pas toujours proportionnelle à la quantité de médicaments consommés. En outre, l'étude de la pollution environnementale d'origine médicamenteuse s'avère parfois plus complexe encore, du fait de l'existence de métabolites inconnus et de nombreuses biotransformations dont les substances actives font régulièrement l'objet. En conclusion, le choix des molécules d'intérêt à rechercher dans l'environnement constitue une étape fondamentale mais délicate à mener.

S'agissant maintenant des recherches menées, le tableau reproduit en annexe (*annexe n°1*) répertorie, grâce aux différentes publications scientifiques sur le sujet, les principales classes de substances médicamenteuses et les molécules retrouvées dans l'environnement. Ces données étant très nombreuses, nous avons privilégié la dernière campagne sur l'occurrence des résidus médicamenteux dans l'eau réalisée en France (31). Mise en place par l'ANSES et ayant abouti à un rapport publié en janvier 2011 intitulé « Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine », l'étude portait sur l'analyse de 45 molécules médicamenteuses dans des eaux destinées à la consommation humaine et avait comme objectif d'évaluer l'exposition de l'Homme à leur égard. Enfin, l'eau alors analysée était soit d'origine superficielle (1/3), soit d'origine souterraine (2/3) et était constituée à la fois d'eaux brutes et d'eaux traitées. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Fréquence de détection et de quantification des différentes molécules dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes (31).

Molécules	Eaux brutes			Eaux traitées		
	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/L)	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/l)
Caféine	28,9 %	49,6 %	856	10,9 %	28,1 %	115
Oxazéпам	18,7 %	27,1 %	161	4,0 %	7,2 %	91
Paracétamol	13,5 %	23,6 %	443	1,1 %	4,1 %	71
Carbamazépine	12,6 %	29,8 %	48	4,0 %	9,0 %	33
Epoxy-carbamazépine	11,3 %	20,8 %	8	7,6 %	14,8 %	6
Losartan	4,3 %	10,0 %	11	0 %	0,7 %	Traces
Gadolinium	2,8 %	2,8 %	19	1,4 %	1,4 %	12
Hydrochlorothiazide	2,6 %	8,1 %	48	0 %	0,7 %	Traces
Kétoprofène	1,8 %	3,9 %	258	0,4 %	0,4 %	36
Acide salicylique	1,6 %	2,1 %	57	1,0 %	1,0 %	102
Ramipril	1,5 %	7,4 %	31	0 %	0 %	
Hydroxyibuprofène	1,3 %	5,0 %	83	2,3 %	5,8 %	85
Diclofénac	1,1 %	2,6 %	16	0 %	0 %	
Ibuprofène	1,1 %	2,5 %	19	0 %	1,4 %	Traces
Naftidrofuryl	1,1 %	1,8 %	2	1,8 %	5,5 %	3
Sulfadimérazine	0,7 %	1,4 %	54,4	0 %	0 %	
Aténolol	0 %	4,8 %	Traces	0 %	0 %	
Danofloxacine	0 %	3,8 %	Traces	0,8 %	3,5 %	57
Ofloxacine	0 %	2,0 %	Traces	0,8 %	1,5 %	35
Erythromycine	0 %	1,7 %	Traces	0 %	0 %	
Lincomycine	0 %	1,4 %	Traces	0 %	0 %	
Amoxicilline	0 %	0,9 %	Traces	0 %	0 %	
Trimétazidine	0 %	0,8 %	Traces	0 %	0,4 %	Traces
Florfénicol	0 %	0,7 %	Traces	0 %	0,4 %	Traces
Ramiprilate	0 %	0,7 %	Traces	0 %	0 %	
Doxycycline	0 %	0,5 %	Traces	0 %	0 %	
Amlodipine	0 %	0,4 %	Traces	0 %	0 %	
Fluvoxamine	0 %	0,4 %	Traces	0 %	0 %	
Parconazole	0 %	0,4 %	Traces	0 %	0 %	
Tylosine	0 %	0,4 %	Traces	0,4 %	2,2 %	20
17β-Estradiol	0 %	0 %		0,5 %	0,5 %	77
Altrénogest	0 %	0 %		0 %	0 %	
Ampicilline	0 %	0 %		0 %	0 %	
Clorsulon	0 %	0 %		0 %	0 %	
Cyclophosphamide	0 %	0 %		0 %	0 %	
Dicyclanil	0 %	0 %		0 %	0 %	
Estrone	0 %	0 %		0 %	0 %	
Furosémide	0 %	0 %		0 %	0 %	
Ifosfamide	0 %	0 %		0 %	0 %	
Lévamisole	0 %	0 %		0 %	0 %	
Lévonorgestrel	0 %	0 %		0 %	0 %	
Métrifonate	0 %	0 %		0 %	0 %	
Pravastatine	0 %	0 %		0 %	0 %	
Progestérone	0 %	0 %		0 %	0 %	
Ranitidine	0 %	0 %		0 %	0 %	

Comme illustré par le tableau précédent (*tableau 2*) et s'agissant des eaux brutes, parmi les 45 molécules recherchées, 30 ont été détectées au moins une fois, dont 16 avec des teneurs supérieures à la limite de quantification. En outre, les molécules ayant été les plus fréquemment rencontrées sont la carbamazépine, l'oxazépam, le paracétamol et l'époxy-carbamazépine. Enfin, en dehors de la caféine, les teneurs maximales ont été obtenues pour le paracétamol (443 ng/L), le kétoprofène (258 g/L), l'oxazépam (161 ng/L) et l'hydroxybuprofène (83 ng/L).

Concernant maintenant les eaux traitées, 9 molécules ont été détectées au moins une fois dont 14 à des teneurs supérieures à la limite de quantification. Ici, les molécules les plus fréquemment rencontrées sont l'époxy-carbamazépine la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybuprofène. Enfin, en dehors de la caféine, les teneurs maximales ont été obtenues pour l'acide salicylique (102 ng/L), l'oxazépam (91 ng/L), l'hydroxybuprofène (85 ng/L) et le 17 β -estradiol (77 ng/L).

En outre, cette étude a abouti à la réalisation de deux tableaux regroupant les différentes molécules étudiées (hors caféine) en fonction de leur niveau de concentration et selon qu'elles aient été analysées dans des eaux brutes (*figure 8*) ou dans des eaux traitées (*figure 9*).

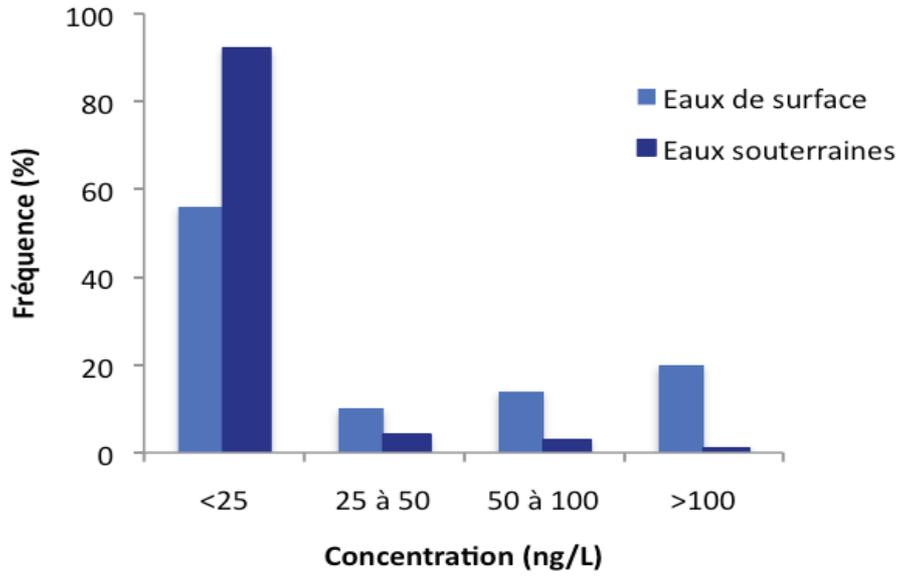


FIGURE 8 : Niveaux de concentrations cumulés de résidus de médicaments dans les eaux brutes (31).

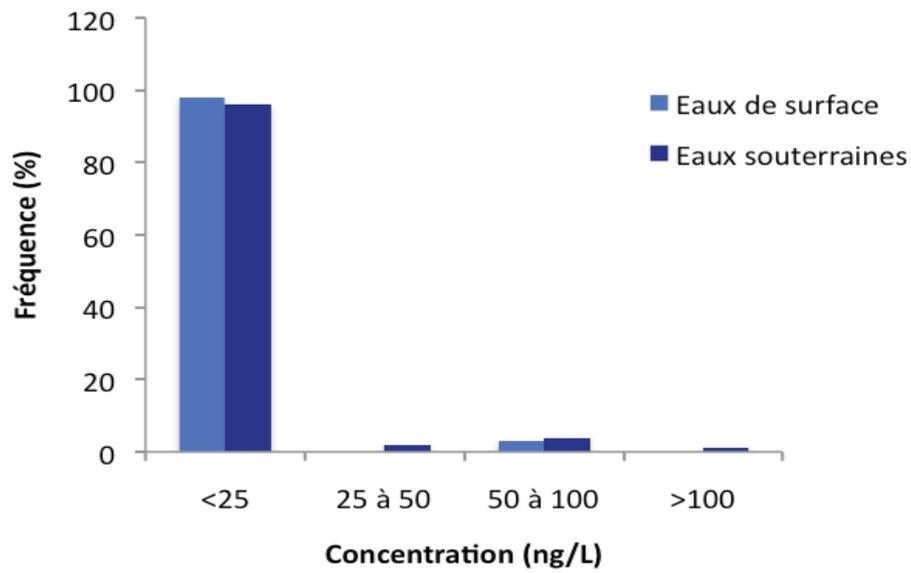


FIGURE 9: Niveaux de concentrations cumulés de résidus de médicaments dans les eaux traitées (31).

Ainsi, ces graphiques illustrent la contamination des eaux superficielles et souterraines par les résidus médicamenteux, en prenant le soin de distinguer s'il s'agit de prélèvements effectués avant ou après le passage de ces eaux dans une usine de potabilisation. Les résultats aboutissent à des concentrations en résidus médicamenteux supérieures dans les eaux brutes par rapport aux eaux traitées. S'agissant particulièrement des eaux brutes, les concentrations cumulées sont plus élevées au sein des eaux superficielles que dans les eaux souterraines, et il convient également de noter qu'environ 20 % des analyses réalisées affichent une concentration cumulée de résidus médicamenteux importante (supérieure à 100 ng/L). Parallèlement, l'étude révèle que 95 % des eaux traitées enregistrent quelque soit leurs origines, une teneur en résidus médicamenteux inférieure à 25 ng/L.

Au final, les concentrations relevées au cours de cette étude se sont avérées relativement faibles, avec des maximums de l'ordre d'une centaine de ng/L, la plupart demeurant inférieure à une dizaine de ng/L. Cependant, malgré ces faibles concentrations, certains résidus médicamenteux persistent dans le milieu hydrique, emportant par là même des risques d'interactions synergiques entre elles. Il convient donc, au regard de ces constatations, de ne pas négliger d'éventuels effets écotoxiques sur le milieu aquatique ou une possible toxicité chronique pour l'homme liée à la consommation régulière d'eau potable (32).

2.3.2. Les antibiotiques

Définies par le dictionnaire médical (33) comme des substances d'origine naturelle ou synthétique susceptibles, même à très faible dose, d'entraver la multiplication de certaines bactéries (bactériostatiques) ou de les détruire (bactéricides), les antibiotiques doivent depuis plusieurs années faire face à un nombre croissant de résistances bactériennes, principalement nées de leur surconsommation ou de leur mésusage et mettant en cause leur efficacité. Outre ces différentes sources d'inquiétude, la consommation croissante d'antibiotiques a poussé plusieurs chercheurs à s'intéresser à leur présence dans l'environnement et à leur impact sur le milieu naturel et sur la santé humaine.

Concernant plus précisément les recherches relatives aux antibiotiques à usage humain, elles sont le plus souvent menées en concomitance avec des recherches portant sur d'autres classes thérapeutiques, afin d'avoir une idée générale de la contamination environnementale par l'ensemble des résidus médicamenteux présents sur le marché. En outre, ces recherches portent essentiellement sur deux milieux différents : le milieu hydrique et les boues d'épuration, sites où sont principalement retrouvés les résidus médicamenteux après traitement de l'eau dans les stations d'épuration. Enfin, en matière de médecine humaine, les macrolides, les tétracyclines, les sulfonamides, les pénicillines et les quinolones sont les antibiotiques faisant le plus souvent l'objet de recherches de leur présence dans l'environnement.

A l'inverse des médicaments à usage humain, les antibiotiques à usage vétérinaire font le plus souvent l'objet d'études limitées à leur classe thérapeutique, du fait notamment de leur utilisation massive chez les animaux (près de 90 % des médicaments vétérinaires utilisés). Les recherches portant sur la présence de ces molécules dans

l'environnement ne se concentrent pas uniquement ici sur les eaux superficielles ou souterraines, mais sont également menées au niveau des déchets liquides (lisier et purin) ou solides (fumier) ainsi que sur les sols fermiers amendés par épandage.

Le tableau 3 montre les concentrations des principaux antibiotiques vétérinaires recherchés dans l'environnement (34). Il convient toutefois ici de noter que certaines de ces molécules sont à la fois utilisées chez l'homme et les animaux (chlortétracycline, sulfadiazine, etc.).

TABLEAU 3 : Concentrations maximales de médicaments vétérinaires rapportées avant 2006 dans plusieurs compartiments de l'environnement (34).

Médicaments	Purin (mg/kg)	Sol de ferme* (µg/kg)	Eaux usées urbaines (µg/L)		Eaux de surface (µg/L)	Eaux souterraines (µg/L)
			Eau brute	Effluent		
Tétracycline						
Chlortétracycline	2,7	93	0,26	<0,05	0,69	-
Doxycycline	0,04	-	-	0,05	0,07	-
Oxytétracycline	19	27	0,64	<0,05	1,34	-
Tétracycline	66	443	0,98	0,98	0,11	0,13
Democlocycline	-	-	1,14	0,09	-	
Sulfonamides						
Sulfadiazine	1,1	<5	-	-	-	-
Sulfadiméthoxine	0,003	-	-	-	0,08	-
Sulfaméthazine	40	11	0,68	0,36	0,22	0,24
N-acetylsulfaméthazine	2,6	-	-	-	-	-
Sulfathiazole	12,4	-	-	-	-	-
Sulfaméthoxazole	-	-	-	-	1,9	-
Autres						
Tylosine (ML)	<0,02	<1	-	-	0,28	-
Lincomycine (ML)	0,24	-		-	0,73	-
Triméthoprime	<0,1	-	-	-	<i>0,174</i>	<i>0,100</i>
Enrofloxacin (Q)	-	-	-	0,10	<i>0,025</i>	-
Ciprofloxacin (Q)						<i>0,045</i>
Chloramphénicol	-	-	-	0,56	0,06	<i>0,025</i>

- Données non disponibles

* Les sols de ferme ont été amendés par épandage de purin

En italique et en rouge : données obtenues après 2006.

Le tableau 3 ci-dessus révèle que de nombreux résidus d'antibiotiques ont été détectés dans les différentes matrices environnementales analysées. Concernant leur concentration, celles-ci s'avèrent assez faibles dans les eaux usées, de surface et souterraines (de l'ordre de la centaine de ng/L), à l'exception toutefois de la democlocycline, retrouvée dans les eaux brutes à une concentration dépassant 1µg/L. Concernant maintenant les matrices solides, les plus importantes concentrations sont atteintes avec la tétracycline au niveau du purin et des sols fermiers amendés par épandage de purin, ce qui s'explique par le temps de demi-vie conséquent de ces molécules dans le purin (une centaine de jours environ), d'où une persistance élevée dans ce milieu. Toujours au niveau du purin, malgré l'absence de données disponibles concernant la présence des fluoroquinolones (enrofloxacin et ciprofloxacine), l'hypothèse peut-être faite d'une persistance élevée du fait d'un temps de demi-vie dans ce milieu lui-même important (*tableau 4*).

TABLEAU 4 : Persistance des médicaments dans le purin (35).

CLASSES D'ANTIBIOTIQUES	TEMPS DE DEMI-VIE, DT50 (JOURS)	DEGRE DE PERSISTANCE (DANS LE PURIN)
Tétracyclines	100	Elevé
Sulfonamides	30	Modéré
Béta-lactames	5	Faible
Macrolides	21	Faible
Quinolones	100	Elevé
Aminosides	30	Modéré

DT50 > 60 : élevé

DT50 5-21 : faible

DT50 22-60 : modéré

DT50 < 5 : non persistant

En effet, plus la demi-vie d'une molécule sera élevée, plus celle-ci persistera dans le purin et sera ensuite retrouvée dans les sols amendés par ce dernier. Ainsi, ces molécules à demi-vie longue dans le purin présenteront de plus forts risques de contamination du milieu hydrique (*via* des infiltrations ou le ruissellement résultants de fortes précipitations).

2.4. Principaux risques liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans l'environnement

Les risques écotoxicologiques liés à la présence d'antibiotiques à usage humain ou vétérinaires sont similaires. Malgré le peu d'études d'impact à ce sujet et une connaissance approximative des effets écotoxicologiques des rejets de médicaments dans l'environnement sur la biosphère ou sur l'homme, on distingue néanmoins aujourd'hui deux impacts environnementaux et sanitaires principaux induits par le rejet de résidus médicamenteux dans le milieu naturel.

2.4.1. Les impacts environnementaux

Concernant d'abord l'ensemble des médicaments, les substances médicamenteuses hydrophiles (c'est-à-dire solubles dans l'eau) peuvent contaminer les eaux de surface et les eaux souterraines, alors que les substances lipophiles peuvent quant à elles s'accumuler dans les sédiments où les sols. En revanche, la plupart des sous-produits formés n'est pas connue à la suite des biotransformations subies par ces molécules dans l'eau, alors que ces sous-produits peuvent s'avérer plus nocifs que leurs composés parents. Ainsi, même si l'on peut orienter les recherches de résidus

médicamenteux dans certains milieux, la méconnaissance des sous-produits formés rend plus difficile la réalisation d'études d'impact à leur sujet.

S'agissant maintenant plus particulièrement des antibiotiques, bien que leurs mécanismes d'action vis-à-vis des bactéries pathogènes cibles soient généralement bien connus, leur toxicité envers des organismes non cibles reste majoritairement inconnue. Ainsi, afin de combler ces lacunes, différentes équipes travaillent actuellement à étudier l'ensemble des impacts environnementaux liés au rejet des antibiotiques dans le milieu naturel.

En premier lieu, une étude menée par Isidori *et al.* en 2005 (36) sur l'écotoxicité de six antibiotiques vis-à-vis de différents organismes aquatiques (allant des bactéries à certains poissons) a mis en évidence une toxicité aiguë et chronique pour des concentrations en antibiotiques respectives de l'ordre du mg/L et du µg/L. En outre, cette étude révèle que les algues constituent les espèces les plus sensibles à la présence d'antibiotiques dans le milieu aquatique. Enfin, cette équipe a pu observer l'action génotoxique (dommages causés à l'ADN pouvant conduire à des mutations en cas de non réparation des lésions) et mutagène (mutations de l'ADN) des antibiotiques sur les différents organismes étudiés.

A côté de cette étude, d'autres recherches ont permis de révéler les changements induits par les résidus d'antibiotiques sur le microbiote environnemental, provoquant ainsi d'importantes modifications des écosystèmes pollués. En 2008, Kotzerke *et al.* (37) ont ainsi démontré que la pollution du fumier par la sulfadiazine (antibiotique de la famille des sulfamides) diminuait l'activité microbienne du sol par perturbation du cycle de l'azote. De la même manière, en 2009, Martinez JL (38) a mis en évidence la sensibilité élevée des cyanobactéries vis-à-vis des antibiotiques, alors même que ces micro-organismes sont responsables de plus d'un tiers de la production totale d'oxygène libre et de la fixation du dioxyde de carbone. Bien qu'aucun effet n'ait été mis en

évidence à ce jour et que le risque de réalisation soit très faible, toute diminution du nombre de cyanobactéries s'avérerait ainsi dommageable pour l'ensemble de l'activité de la microsphère. Enfin, une étude réalisée par Delgado Zambrano LF *et al.* en 2009 (39) et portant sur la sélection d'espèces bactériennes résistantes à certains antibiotiques a révélé l'existence d'une pression de sélection faible mais prolongée provoquant l'augmentation de la population de micro-organismes antibiorésistants et réduisant la population sensible aux antibiotiques. A ce phénomène sélectif vient s'ajouter un risque d'échange de matériel génétique entre les bactéries et de persistance de l'antibiorésistance après arrêt de l'exposition aux antibiotiques. En outre, il convient ici de noter que Gould IM (40) a mis en évidence en 2008 la rapide propagation des résistances bactériennes et Pérez-Trallero E *et al.* (41) ont démontré en 1995 que cette propagation de souches résistantes ne connaissait pas de frontières et pouvait se transmettre d'un pays à l'autre.

Un autre exemple d'impact environnemental a pu être observé par Christensen AM *et al.* en 2006 (42). A l'occasion de la combinaison entre l'érythromycine (antibiotique de la famille des macrolides) et l'oxytétracycline (antibiotique de la famille des tétracyclines) au niveau des micro-organismes de boues activées de STEP, ils ont en effet pu observer des interactions synergiques pouvant entraîner des atteintes sur la microfaune. Enfin, une étude menée en 2008 par Tamtam F *et al.* (23) a mis en évidence une diminution de l'efficacité du traitement biologique appliqué dans le traitement des eaux usées.

Pour conclure sur ce point, il convient de noter qu'afin d'évaluer précisément les risques liés à la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement, il pourrait s'avérer intéressant de réaliser des études prenant à la fois en compte leur accumulation dans l'eau et le sol, leur dégradation chimique, leur biodégradation et leur transfert vers les différents milieux environnementaux (43).

2.4.2. Les impacts sur la santé humaine

Outre leurs impacts sur l'environnement, les résidus d'antibiotiques peuvent également être à l'origine de certains problèmes sanitaires. Mise à part l'utilisation d'antibiotiques à des fins thérapeutiques, les impacts sur la santé humaine sont ici imputables à la présence de ces molécules dans l'alimentation et dans l'eau potable.

Concernant précisément la contamination potentielle de l'eau potable, une étude réalisée par Webb S *et al.* en 2003 (44) a révélé que l'exposition humaine moyenne était inférieure à la Dose Journalière Admissible (DJA), suggérant ainsi que la présence de ces molécules dans l'eau potable ne posait pas de problème majeur pour la santé humaine. Il convient toutefois ici de préciser que de telles études ne sont pas sans connaître de limites, notamment au vue du nombre important de sources d'erreurs possibles et de l'absence de prise en compte de l'exposition de l'homme à long terme et de bas niveau à ces résidus médicamenteux, leurs métabolites et leurs produits de dégradation. Aussi, des recherches plus poussées sur le sujet s'avèrent nécessaires, d'autant plus que l'Union Européenne n'exige la recherche d'aucun produit pharmaceutique dans sa Directive Cadre sur l'Eau définissant les paramètres de qualités à respecter en matière d'eau potable.

A ce titre, différentes études ont envisagé l'apparition de possibles effets sanitaires néfastes sur la santé humaine liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans l'eau potable. Ainsi, bien qu'elles aient abouties à l'observation d'une consommation médicamenteuse *via* l'administration d'eau potable inférieure au seuil nécessaire pour obtenir un effet pharmacologique (de l'ordre du ng par jour et par personne), les recherches de Zuccato E *et al.* publiées en 2000 (45) n'en n'ont pas pour autant exclu la possibilité d'effets potentiels à long terme chez l'homme après une

exposition chronique aux résidus médicamenteux. Suivant la même idée, différents chercheurs ont entrepris des études visant à évaluer les risques toxicologiques liés à l'exposition de l'homme aux résidus d'antibiotiques présents dans l'eau potable ou dans l'alimentation. Ainsi, Dayan AD (46) a pu affirmer que ces résidus pouvaient être à l'origine de réactions allergiques. En outre, une autre étude, réalisée en 2005, a permis de révéler une altération de l'équilibre écologique microbien de la flore intestinale humaine et des possibilités de développement d'antibiorésistances par sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques à ce niveau (47). Enfin, une dernière étude de Pérez-Trallero E *et al.* (41) a mis en évidence une transmission de résistances bactériennes aux antibiotiques développées par des bactéries présentes chez des animaux traités à des bactéries pathogènes pouvant affecter l'homme. La transmission ainsi observée peut s'opérer de manière directe *via* la chaîne alimentaire, la salive ou les fèces des animaux, ou indirecte par interaction avec les différents milieux de l'écosystème. Il a par exemple ainsi été démontré le développement d'une résistance chez *Campylobacter jejuni* envers les fluoroquinolones. Pour ce faire, différentes équipes ont utilisé des poulets d'élevage traités à l'enrofloxacin sur lesquels ils ont pu observer une augmentation des souches résistantes à cette dernière ainsi qu'à la ciprofloxacine. En parallèle, ils ont également pu observer une augmentation de la résistance des *Campylobacter* aux fluoroquinolones utilisées chez l'homme. Au final, la seule explication plausible trouvée pour justifier ce phénomène consiste en la pression sélective exercée sur les *Campylobacter* par l'utilisation massive de fluoroquinolones dans la pratique vétérinaire.

La conséquence de ce développement de bactéries antibiorésistantes réside en une impasse thérapeutique responsable de nombreux décès dans certaines unités de soins intensifs. On estime en effet à 25 000 le nombre de décès de patients en Europe, en Norvège et en Islande lié à des infections causées par des bactéries résistantes durant l'année 2007 (48).

La diminution de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques constitue donc aujourd'hui une préoccupation majeure, d'autant plus que la production de nouveaux agents antibactériens n'arrive pas à égaler le rythme du développement de l'antibiorésistance chez les bactéries (23).

3. La consommation de médicaments en médecine humaine et vétérinaire

3.1. Les médicaments utilisés en médecine humaine

3.1.1. Généralités

3.1.1.1. La consommation médicamenteuse au niveau mondial

La consommation mondiale de médicaments se concentre principalement sur trois régions géographiques différentes : l'Amérique du Nord, l'Europe et le Japon. En effet, alors qu'elles ne représentent qu'un sixième de la population mondiale, ces trois zones cumulent ensemble une consommation d'environ 80 % des médicaments existants sur le marché.

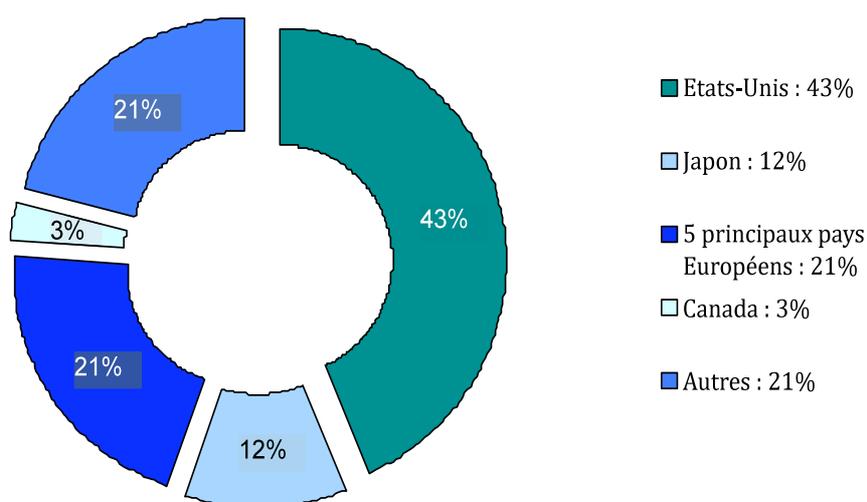


FIGURE 10 : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2009

(en % du marché mondial) (49).

Comme illustré par la figure 10, le marché Nord-Américain (États-Unis et Canada réunis) constitue le premier marché mondial, avec une consommation approchant 45 % de la consommation mondiale en médicaments. Ensuite, les cinq principaux consommateurs européens (Royaume-Uni, France, Espagne, Allemagne et le Pays-bas) réalisent 21 % de cette consommation, devant le Japon qui en totalise 12 % à lui seul.

Au sein du marché pharmaceutique mondial, les médicaments les plus vendus en chiffre d'affaire sont ceux qui concernent les pathologies de l'appareil cardio-vasculaire (19,6 %). Suivent ensuite ceux destinés aux traitements des troubles du système nerveux central (18,9 %), de l'appareil digestif (14,2 %), de l'appareil respiratoire (8,8 %) ainsi que ceux ayant vocation à intervenir lors des pathologies infectieuses (7,6 %) (tableau 5).

TABLEAU 5 : Répartition des achats de médicaments par les pharmacies dans le monde en 2006 en millions de \$ selon les indications (50).

MÉDICAMENTS	MILLIONS DE DOLLARS	MÉDICAMENTS	MILLIONS DE DOLLARS
Cardiovasculaire	76 083	Agents sanguins	15 090
SNC	73 361	Dermatologie	10 649
Digestif/Métabolisme	55 263	Organes sensoriels	8 098
Respiratoire	34 348	Agents de diagnostic	7 188
Anti-infectieux systémiques	29 425	Hormones	6 251
Musculo-squelettiques	22 250	Divers	4 907
Antinéoplasiques + Immuno	22 182	Solutions hospitalières	1 905
Génito-urinaire + Hormones sexuelles	20 669	parasitologie	611
TOTAL			388 281

Parmi l'ensemble des classes thérapeutiques actuellement disponible sur le marché mondial, les 10 premières classes ATC de niveau 3 (*tableau 6*) représentent à elles seules 30 % de la consommation mondiale de médicaments (en valeur).

TABLEAU 6 : Principales classes thérapeutiques en 2009

(classification ATC de niveau 3, en % de la demande mondiale de médicaments) (49).

Hypolipémiant	4,3 %	Antagonistes de l'angiotensine II	2,0 %
Anti-ulcéreux	3,9 %	Antiagrégants plaquettaires	1,9 %
Anticancéreux	3,6 %	Insulines humaines	1,9 %
Antipsychotiques	3,1 %	Antiviraux HIV	1,8 %
Antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur	2,6 %	Immuno-supresseurs	1,8 %

3.1.1.2. La consommation médicamenteuse au niveau européen

En 2009 au niveau européen, d'après une étude menée par l'Assurance Maladie française, le Royaume-Uni occupait la première place en terme de volume de médicaments consommés, devant la France et l'Espagne, faisant jeux égal à la seconde place (*tableau 7*).

TABLEAU 7 : Évolution des volumes de médicaments consommés par habitant sur les 8 classes observées entre 2006 et 2009 (51).

PAYS	2006		2009		TAUX DE CROISSANCE ANNUELLE MOYEN (en %)
	RANG	UNITÉS STANDARDS PAR HABITANT	RANG	UNITÉS STANDARDS PAR HABITANT	
France	2	375	2	382	+ 0,5
Allemagne	4	290	4	329	+ 4,3
Italie	6	261	6	298	+ 4,5
Pays-bas	5	277	5	310	+ 3,8
Espagne	3	334	2	382	+ 4,6
Suisse	7	209	7	228	+ 2,9
Royaume-Uni	1	419	1	456	+ 2,9
MOYENNE		328		360	+ 3,2

En outre, la France demeure toujours à la seconde place des pays européens en terme de nombre de médicaments consommés par habitant. Elle arrive également au premier rang du classement concernant les dépenses médicamenteuses par habitant, phénomène s'expliquant notamment par la part faible des médicaments génériques dans les prescriptions médicales.

Toutefois, malgré ces chiffres élevés, la France a enregistré entre 2006 et 2009 le taux de croissance annuel moyen en terme de volume de médicaments consommés le plus faible des sept pays européens étudiés (+ 0,5 %). A l'inverse, lors de la même période, l'Espagne a quant à elle accusé la plus haute croissance du nombre d'unités standards de médicaments consommés par habitant, avec un taux annuel de + 4,6 %. Cette dernière risque ainsi, selon toute vraisemblance, de dépasser la France dans les années à venir. En outre, la stabilisation des volumes consommés en France semble se confirmer, puisque la croissance du marché pharmaceutique français est restée relativement modérée en 2009 (la dernière année de l'étude). Ainsi, le chiffre d'affaire

des spécialités vendues en officine, à l'hôpital et aux collectivités a augmenté de 1,3 % seulement, passant alors de 26 484 milliards d'euros à 27 135 milliards d'euros.

3.1.1.3. La consommation médicamenteuse au niveau français

Il faut distinguer, au sein du marché pharmaceutique français, le marché hospitalier du marché officinal, puisqu'ils présentent de nombreuses différences (*tableaux 8 et 9*) :

- Le chiffre d'affaire du marché médicamenteux hospitalier est principalement réalisé grâce à la vente d'anticancéreux et de traitements destinés à lutter contre le VIH (antirétroviraux notamment).

- Le chiffre d'affaire du marché officinal est essentiellement réalisé par la vente de médicaments anti-ulcéreux, d'anti-histaminiques, de médicaments destinés au traitement des maladies cardio-vasculaires ainsi que de ceux concernant les maladies du système nerveux central (52).

TABLEAU 8 : Classes ATC niveau 1 les plus vendues, en valeur, sur le marché hospitalier (53).

RANG 2007-2008	ATC NIVEAU 1	PART DU MARCHÉ HOSPITALIER (en %)	
		2008	2009
1	L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	36,0	18,7
2	B - Sang et organes hématopoïétiques	20,6	23,2
3	J - Antiinfectieux	18,2	24,4
4	N - Système nerveux	7,7	10,2
5	V - Médicaments divers	5,6	8,4
6	A - Voies digestives et métabolisme	4,8	4,2
7	C - Système cardiovasculaire	2,6	2,6
8	M - Muscle et squelette	1,3	2,1
9	D - Dermatologie	0,9	1,7
10	R - Système respiratoire	0,8	2,1

TABLEAU 9 : Classes ATC niveau 1 les plus vendues, en valeur, sur le marché officinal
(remboursable + non remboursable) (53).

RANG 2008 (RANG 2007)	ATC NIVEAU 1	PART DU MARCHÉ OFFICINAL (en %)	
		2008	2009
1 (1)	C - Système cardio-vasculaire	19,1	25,3
2 (2)	N - Système nerveux	15,5	15,1
3 (3)	A - Voies digestives et métabolisme	12,9	15,5
4 (4)	J - Antiinfectieux	9,7	10,5
5 (5)	L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	9,5	1,8
6 (6)	R - Système respiratoire	8,3	9,3
7 (7)	B - Sang et organes hématopoïétiques	6,4	2,5
8 (8)	G - Système génito-urinaire et hormones sexuelles	4,7	6,0
9 (9)	M - Muscle et squelette	4,4	4,4
10 (11)	S - Organes sensoriels	2,7	1,7

Enfin, en terme de quantité vendue, le marché officinal est dominé par les médicaments destinés au traitement du système nerveux (30,7 % de parts de marché), suivis de ceux des voies digestives et du métabolisme (16,7 %), du système cardio-vasculaire (12,8 %), du système respiratoire (9,7 %) et des anti-infectieux (5,5 %) (*tableau 10*). S'agissant du marché pharmaceutique hospitalier, aucune donnée comparable n'a été communiquée par l'Afssaps.

TABLEAU 10 : Classes ATC niveau 1 les plus vendues, en quantité, sur le marché officinal (53).

RANG 2007-2008	ATC NIVEAU 1	PART DU MARCHÉ OFFICINAL (en %)	
		2008	2009
1	N - Système nerveux	30,7	22,6
2	A - Voies digestives et métabolisme	16,7	16,2
3	C - Système cardio-vasculaire	12,8	15,0
4	R - Système respiratoire	9,7	12,4
5	J - Antiinfectieux	5,5	7,3
6	M - Muscle et squelette	5,0	5,2
7	D - Dermatologie	4,8	5,4
8	V - Divers	3,7	4,3
9	G - Système génito-urinaire et hormones sexuelles	3,2	4,3
10	B - Sang et organes hématopoïétiques	3,2	2,3

3.1.2. La consommation d'antibiotiques

L'apparition de plus en plus fréquente de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est un problème de santé publique mondial, et la France connaît un taux particulièrement élevé de bactéries multi résistantes (54). Afin de diminuer la consommation d'antibiotiques, en ville comme à l'hôpital, de nombreuses actions ont été mises en place au niveau national (campagnes de sensibilisation, meilleur encadrement des prescriptions à l'hôpital, etc.) et des résultats encourageants ont ainsi pu être observés sur la période allant de 1998 à 2008 (53) :

- En officine, les ventes d'antibactériens à usage systémique ont diminuées, que se soit en chiffre d'affaire ou en nombre d'unité standard. Cette diminution résulte principalement de trois facteurs :

- La diminution de la quantité consommée, (à relier essentiellement aux campagnes du "bon usage des antibiotiques"),
- La baisse des prix, par le développement du marché des génériques,
- Un effet de structure, par déplacement des spécialités moins onéreuses.

- A l'hôpital, les ventes d'antibactériens à usage systémique ont diminué de 1,8 % en valeur et de 1,4 % en quantités.

La diminution de la consommation d'antibiotique en ville et à l'hôpital est représentée par la figure 11 qui révèle l'évolution de la consommation d'antibiotiques entre 1998 et 2008.

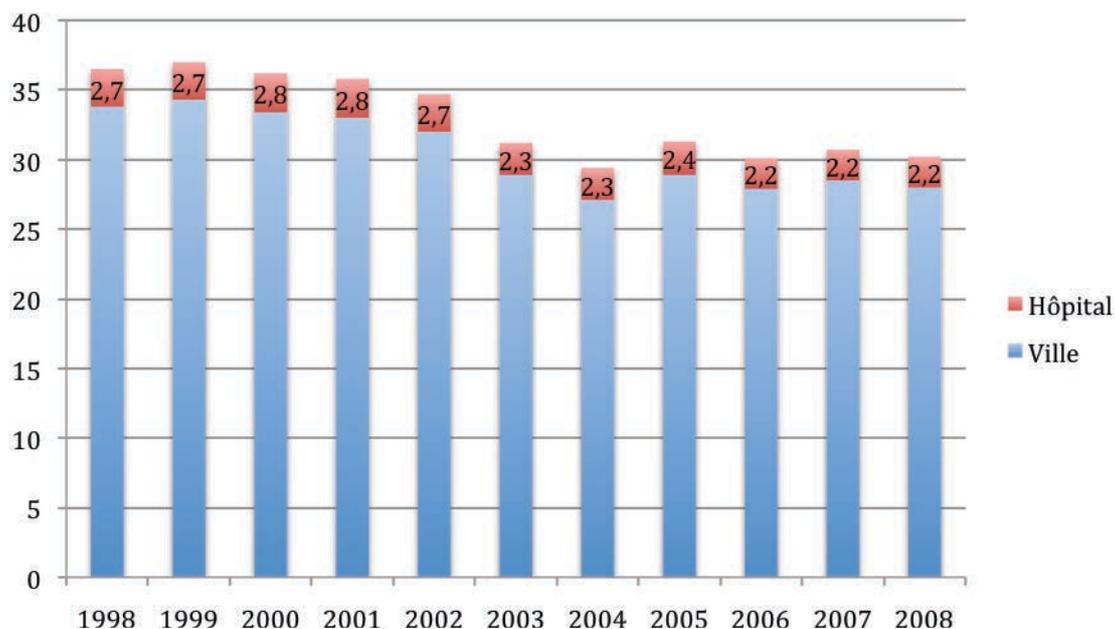


FIGURE 11 : Évolution de la consommation d'antibiotiques (1000 habitants/jour) (55).

Malgré cette diminution globale de la consommation d'antibiotique, la France reste l'un des principaux pays européens consommateur de ce type de médicament en ville : les antibactériens à usage systémique occupaient en 2008 la troisième place des classes ATC de niveau 2 les plus vendues en quantités (unités vendues) sur le marché officinal français, après les analgésiques et les psycholeptiques (53). Il a en outre été observé, entre 2006 et 2008, à l'hôpital, une reprise de la consommation des antibiotiques, passant ainsi de 369,3 DDJ/1000 JH à 388,7 DDJ/1000 JH (53).

3.2. Les médicaments utilisés en médecine vétérinaire

3.2.1 Généralités

Il existe actuellement relativement peu de données concernant la consommation européenne de médicament vétérinaire. Une étude menée par Kools *et al.* en 2008 (56) et essentiellement basée sur des données de 2004 nous fournit néanmoins une estimation approximative du volume de médicaments vétérinaires utilisé par l'ensemble des pays européens.

Les antibiotiques arrivent ainsi en tête du classement, avec une estimation à 5393 tonnes, suivis des antiparasitaires (194 tonnes), des médicaments destinés au traitement des troubles de l'appareil digestif et du métabolisme (221 tonnes) et ceux utilisés dans le cadre des affections du système nerveux central (120 tonnes). Ensuite, apparaissent les médicaments destinés au traitement des maladies hématopoïétiques (60 tonnes), ceux relatifs au traitement de l'appareil musculo-squelettique (52 tonnes) et les hormones (4,6 tonnes). Ce sont donc au final 6051 tonnes de substances actives de médicaments vétérinaires qui ont été consommées dans l'Union Européenne.

Comme illustré sur la tableau 11 ci-dessous, la France constitue, au niveau vétérinaire, le plus grand consommateur d'antibiotiques et d'hormones d'Europe, et elle se place au second rang concernant la consommation d'antiparasitaires.

TABLEAU 11 : Utilisation de différentes classes de médicaments vétérinaires
dans les 25 pays de l'Union Européenne en 2004 (56).

PAYS	PRODUCTION DE VIANDE (× 1000 t)	ANTIBIOTIQUES (tonnes)	ANTIPARASITAIRES (tonnes)	HORMONES (tonnes)
Danemark	2149,0	111,0	0,24	0,03
Finlande	377,0	13,3	1,80	0,00
France	5869,0	1179,0	28,50	0,70
Allemagne	6612,0	668,8	46,30	0,67
Suède	536,0	16,1	3,66	0,28
Royaume Uni	2321,0	453,0	11,30	0,30
Hollande	3329,0	414,0	10,84	0,48
Sous total	21193,0	2855,2	61,24	1,46
<i>Données extrapolées</i>				
Autriche	837	113	4,10	0,100
Belgique	1320	178	6,40	0,150
Chypre	66	9	0,32	0,006
République tchèque	755	102	3,70	0,090
Estonie	54	7	0,26	0,006
Grèce	485	65	2,40	0,060
Hongrie	909	123	4,40	0,110
Irlande	981	132	4,80	0,110
Italie	3556	479	17,20	0,410
Lettonie	73	10	0,35	0,008
Lituanie	195	26	0,94	0,020
Luxembourg	22	3	0,11	0,003
Malte	16	2	0,08	0,002
Pologne	3152	425	15,30	0,360
Portugal	693	93	3,36	0,080
Slovaquie	291	39	1,41	0,030
Slovénie	127	17	0,62	0,015
Espagne	50308	715	26,00	0,610
Total Europe	40034	5393	194,00	4,63

En France, d'après le SIMVR (Syndicat de l'Industrie du Médicaments Vétérinaires et Réactif) (57), le chiffre d'affaire des médicaments vétérinaires a atteint 1,2 milliards d'euros en 2010, soit une progression de +2,72 % par rapport à 2009 (tableau 12). Ce marché global intègre à la fois les médicaments vétérinaires soumis à

une autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les produits de santé pour animaux hors AMM (produits d'hygiène, suppléments nutritionnels, aliments pour animaux de compagnie, parapharmacie vétérinaire, etc.). En terme de marché, la France occupe actuellement la première place européenne et constitue le deuxième acteur au niveau mondial après les Etats-Unis (27).

TABLEAU 12 : Évolution du marché global entre 2009 et 2010 (57).

MARCHÉ	ÉVOLUTION 2009/2008	ÉVOLUTION 2010/2009
Animaux de compagnie (hors Petfood)	+2,19 %	+2,13 %
Equins	+6,37 %	+6,89 %
Animaux de rente	-4,32 %	+2,14 %
Petfood	+6,20 %	+2,97 %
Total animaux de compagnie + Petfood	+3,29 %	+2,37 %
Total marché hors Petfood	-1,50 %	+2,35 %
Total marché	-0,63 %	+2,72 %

Enfin, en France, en terme de prescription, les médicaments vétérinaires les plus prescrits sont les antibiotiques, les antiparasitaires et les antifongiques (58).

3.2.2. La consommation d'antibiotiques

Les antibiotiques représentent aujourd'hui près de 90 % de l'ensemble des médicaments vétérinaires. Ainsi, en France, le volume total des ventes en 2009 s'élevait à 1 056 tonnes et à près de 6 000 tonnes pour l'ensemble de l'Europe (34).

Sur le total des ventes d'antibiotiques, quatre familles de molécules se partagent près de 80 % du marché : il s'agit des tétracyclines (qui représente à elle seule près de la moitié de l'ensemble des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire), des sulfamides, des pénicillines et des macrolides.

Les quantités d'antibiotiques administrées varient selon les espèces animales : en 2004, en France, selon une parution de l'Académie Nationale de Pharmacie de 2008, les porcins s'étaient vu administrés près de la moitié des 1 179 tonnes d'antibiotiques vendus, suivis par les bovins (18 %) et les volailles (11 %). Suivent enfin les lapins (10 %), les ovins-caprins (3 %), les chiens (2,5 %), les chats (1,5 %), les chevaux (1,4 %) et les poissons (0,44 %). Au total, en 2009, plus de 90 % des antibiotiques vendus sont destinés aux animaux d'élevage (*tableau 13 et figure 12*).

TABLEAU 13 : Répartition de chaque famille d'antibiotiques par catégorie d'animaux
(en tonnes de matière active) (29).

Ventes 2009	Animaux de rente	Animaux de rente et animaux de compagnie	Animaux de compagnie	Total (en tonnes)
Aminoglycosides	43,25	27,65	0,50	71,40
Céphalosporines 1&2G	1,51	-	5,14	6,64
Céphalosporines 3&4G	1,74	-	0,08	1,83
Divers	15,74	0,66	1,72	18,12
Fluoroquinolones	4,37	0,14	0,39	4,90
Furanes	-	-	0,02	0,02
Macrolides	78,98	0,20	1,27	80,45
Pénicillines	67,64	32,28	5,98	105,89
Phénicolés	4,76	0,15	0,11	5,02
Polypeptides	64,85	0,11	-	64,97
Quinolones	7,53	-	0,01	7,54
Sulfamides	177,89	2,86	2,98	183,73
Tétracyclines	487,77	0,45	0,40	488,61
Triméthoprim	27,90	0,26	0,04	28,20
TOTAL (en tonnes)	983,93	64,76	18,65	1067,35

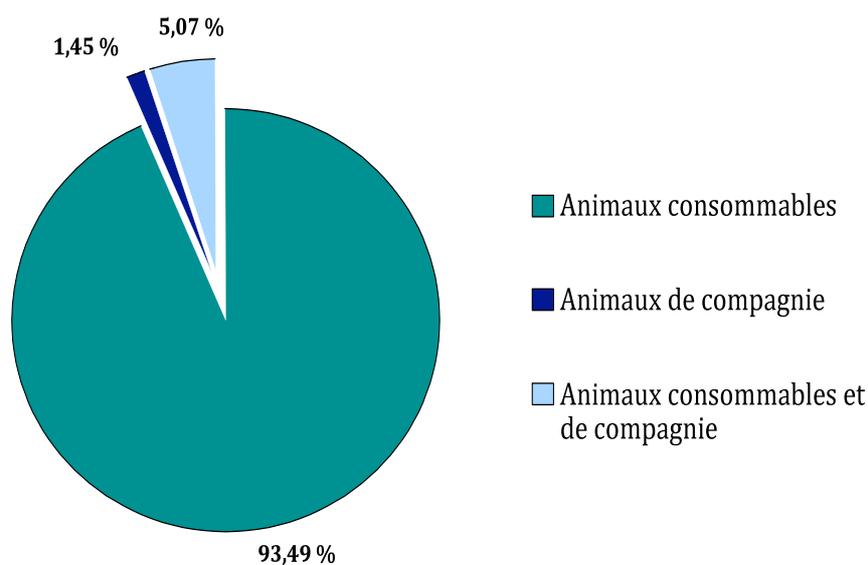


FIGURE 12 : Répartition des ventes (exprimé en tonnage de principe actif) par catégorie d'animaux en 2009 (29).

Sur dix ans, entre 1999 et 2009, le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques a augmenté de 12,5 % (59). Cependant, malgré cette exposition croissante des animaux aux antibiotiques, les ventes de ces derniers ont diminuées de 13 % sur cette même période. Ce phénomène s'explique essentiellement par l'importante baisse des ventes de tétracyclines (-22,2 %) et de sulfamides (-32,0 %), toutes deux remplacées par une utilisation croissante des fluoroquinolones (+48,94 %, soit 1,61 tonnes) et des céphalosporines de 3ème et 4ème génération (+105,6 %, soit 0,94 tonnes), molécules plus récentes et plus efficaces à moindre dose. Au final, bien que les volumes de ventes de fluoroquinolones et de céphalosporines soient relativement faibles, l'augmentation substantielle de leur utilisation constitue une préoccupation majeure. Ainsi, dans un objectif de diminution de leur consommation, l'Union Européenne – par la voie de *l'European Medicine Agency* - recommande-t-elle aux utilisateurs de réserver l'emploi de ces médicaments en deuxième intention dans le cadre d'un traitement curatif (29).

3.3. Conclusion

Depuis 50 ans, les marchés pharmaceutiques humain et vétérinaire ne cessent de s'accroître. En effet, selon l'institut américain IMS les dépenses en médicaments ont progressé en 2010 de 2,3 %, pour finalement s'établir à 307,4 milliards de dollars (60).

Ainsi, qu'il s'agisse d'anticancéreux, d'antiviraux ou d'antibiotiques, chaque année est marquée par la mise sur le marché de nouvelles substances médicamenteuses, aux principes actifs toujours plus complexes, constituant également de nouveaux risques environnementaux, d'autant plus délicats à maîtriser que leur devenir et leur impact sur les milieux naturels nous sont encore inconnus d'un point de vue qualitatif et quantitatif.

4. L'étude des fluoroquinolones

4.1. Propriétés des fluoroquinolones

4.1.1. Généralités

Les fluoroquinolones sont des molécules d'origine synthétique appartenant à la famille des antibiotiques. En 1962, l'acide nalidixique fut la première quinolone à être synthétisée puis commercialisée sous la dénomination de NEGRAM® par Leshner *et al.* (61). Cependant, son spectre étroit, sa faible pénétration tissulaire et l'apparition rapide de résistance ont fortement limité son utilisation et ont incité la recherche de nouvelles molécules plus efficaces (62). L'introduction dans le domaine thérapeutique de la première fluoroquinolone en médecine humaine date de 1985, année de la synthèse de la péfloxacin, commercialisée par la suite sous la dénomination de PEFLACINE® (63). L'année 1982 marque quant à elle la première synthèse d'une fluoroquinolone à usage vétérinaire, avec la formation de la fluméquine. La synthèse de la norfloxacin, commercialisée en 1986 sous la dénomination de NOROXINE®, a constitué une importante révolution microbiologique, puisqu'elle était 10 à 100 fois plus active que l'acide nalidixique et possédait un large spectre antibactérien (61). Depuis, de nouveaux principes actifs ont progressivement et régulièrement été mis au point, et nous disposons aujourd'hui de plus de vingt fluoroquinolones différentes, comme illustré sur les tableaux 14 et 15.

- Médicaments utilisés en médecine humaine :

TABLEAU 14 : Liste des fluoroquinolones utilisées en médecine humaine, en France et au CHU de Caen.

FLUOROQUINOLONES (DCI)	UTILISATION EN FRANCE	UTILISATION AU CHU DE CAEN
Ofloxacin	+	+
Ciprofloxacine	+	+
Péfloxacin	+	
Enoxacin	+	
Témafloxacin		
Norfloxacin	+	+
Loméfloxacine	+	
Fléroxacin		
Sparfloxacine		
Rufloxacin		
Grépafoxacine		
Lévofloxacine	+	+
Trovafoxacine		
Moxifloxacine	+	
Gémifloxacine		
Gatifloxacine		
Prulifloxacine		
Pazufloxacine		
Garénoxacin		
Sitafoxacine		

- Médicaments utilisés en médecine vétérinaire :

TABLEAU 15 : Liste des fluoroquinolones utilisées en médecine vétérinaire (64).

FLUOROQUINOLONES (DCI)	INDICATIONS ANIMALES
Enrofloxacin	Bovins, porcins, veaux, poulets, dindes, chiens et chats
Danofloxacin	Bovins, porcins, poulets
Marbofloxacin	Bovins, porcins, veaux, chiens, chats et truies
Orbifloxacin	Chiens et chats
Difloxacin	Non renseigné
Ibafloxacin	Non renseigné

4.1.2. Structure générale

Les fluoroquinolones sont des antibactériens d'origine synthétique dérivant des quinolones par l'ajout en position 6 d'un atome de fluor.

D'une grande efficacité vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, les quinolones ont fait l'objet de nombreuses recherches destinées à en synthétiser de nouvelles tout en amplifiant leur pouvoir antibactérien, en élargissant leur spectre d'action aux germes à Gram positif ainsi qu'à certaines bactéries à développement intracellulaire et en améliorant leurs caractéristiques pharmacocinétiques (biodisponibilité, distribution tissulaire, etc.). L'objectif réside donc en la réalisation de modifications de la structure moléculaire tout en conservant le pharmacophore « antibiotique » propre aux quinolones, qui est constitué d'un noyau pyridone, d'un groupement carboxylique, d'une double liaison en 2-3, d'un groupement carboxylique libre en position 3 et d'une cétone également libre en position 4 (*figure 13*).

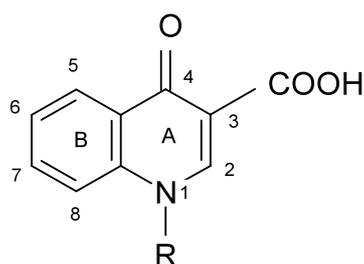


FIGURE 13 : *Pharmacophore « antibiotique » type des quinolones.*

L'ensemble des quinolones disponibles sur le marché disposent d'une structure commune composée d'un noyau (A sur la *figure 13*) et d'un cycle (B sur la *figure 13*) de nature aromatique. Ainsi, les modifications de structure concernent la substitution de l'azote en N-1 ainsi que le groupement aromatique accolé et ses substitutions. Quoi qu'il en soit, toutes les structures moléculaires des quinolones peuvent se décliner suivant une formule générale (*figure 14*).

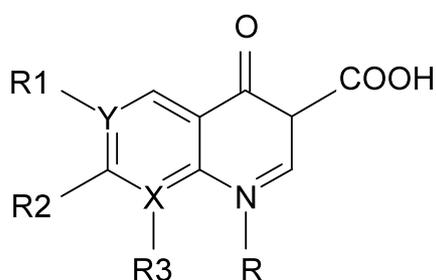


FIGURE 14 : *Structure moléculaire générale des quinolones.*

S'agissant maintenant des fluoroquinolones utilisées dans le domaine thérapeutique, elles possèdent également une structure moléculaire commune et similaire aux quinolones. Elles sont le produit de l'association à la structure moléculaire des quinolones d'un atome de fluor en position 6 et d'un cycle pipérazinique en position 7. Ainsi, à l'exception de deux molécules (T-3811 également appelée

garénoxacine et MF5137), toutes les fluoroquinolones sont caractérisées par les éléments suivants (*figure 15*):

- La présence d'un atome de fluor en position 6,
- La présence d'un substituant de l'azote N-1,
- La présence d'un noyau aromatique en position 7,
- L'absence de substituant sur le groupement carbonyle en position 3,
- L'absence de substituant sur la cétone en position 4.

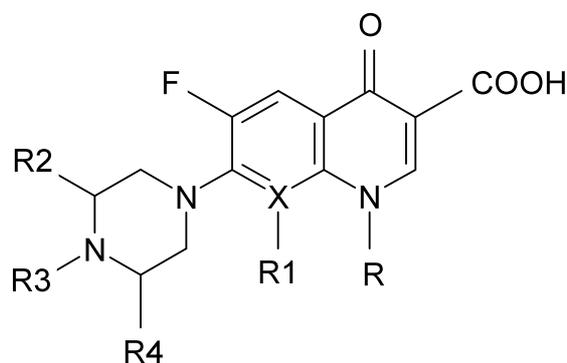


FIGURE 15 : Structure moléculaire générale des fluoroquinolones.

4.1.3. Propriétés physico-chimiques

Mon travail s'intéressant au devenir des fluoroquinolones dans l'environnement et plus particulièrement dans l'eau, seules leurs propriétés physico-chimiques ayant un lien avec ces questions seront ici abordées (solubilité et persistance des fluoroquinolones dans l'environnement).

Concernant d'abord leur solubilité, la Pharmacopée Européenne (65-69) indique qu'elles sont peu solubles dans l'eau. Cependant, sous leur forme médicamenteuse, ces molécules sont essentiellement présentes sous forme de sel (chlorhydrate de ciprofloxacine, ciprofloxacine lactate, etc.). Cela se vérifie d'ailleurs grâce au coefficient de partage [logP (octanol/eau)] de la ciprofloxacine lactate qui est de 0,28 (70). On peut

donc en conclure que les fluoroquinolones sont solubles dans l'eau pour des pH avoisinants 6,00, alors qu'ils deviennent peu solubles pour des pH aux alentours de 8,00.

S'agissant maintenant du devenir des fluoroquinolones dans l'environnement, il a à titre d'exemple été démontré que la ciprofloxacine présente dans des échantillons d'eau de rivière était complètement dégradée après 3 mois (71).

4.1.4. Relation structure activité

Comme indiqué auparavant, afin que les fluoroquinolones soient actives sur le plan microbiologique, leur pharmacophore doit posséder une double liaison non réduite en position 2-3, une cétone libre en position 4 ainsi qu'un groupement carboxylique libre en position 3. En revanche, l'ensemble des autres positions du noyau quinoléine peuvent être substituées.

La relation structure activité des fluoroquinolones peut être décrite par les cinq éléments structuraux suivants (*figure 16*) (61) :

- Les groupements carboxyliques en position 3 et carbonyles en position 4 permettent la fixation de la molécule sur le complexe ADN-ADN-gyrase de la bactérie. Il faut toutefois ici noter que la position 2 ne doit pas être substituée car, étant située à proximité du site de fixation, un encombrement à ce niveau empêcherait la molécule de se fixer,
- L'atome de fluor en position 6 favorise la pénétration à travers la paroi bactérienne et augmente l'inhibition de l'activité de l'ADN-gyrase,
- La substitution par un groupement basique en position 7 augmente l'activité antibactérienne en régulant la pénétration intrabactérienne. Il convient ici de préciser que la nature du substituant modifie l'activité de la molécule sur les bacilles à Gram positif ou négatif,
- Le substituant en position N-1 influence également l'activité antibactérienne,

par la mise en jeu de différents facteurs tels que les encombrements stériques, la position spatiale et les interactions électroniques,

- Le substituant en position C-5 peut permettre une augmentation de l'activité bactérienne. Dans ce cas, l'encombrement stérique constitue le facteur déterminant de l'augmentation d'activité.

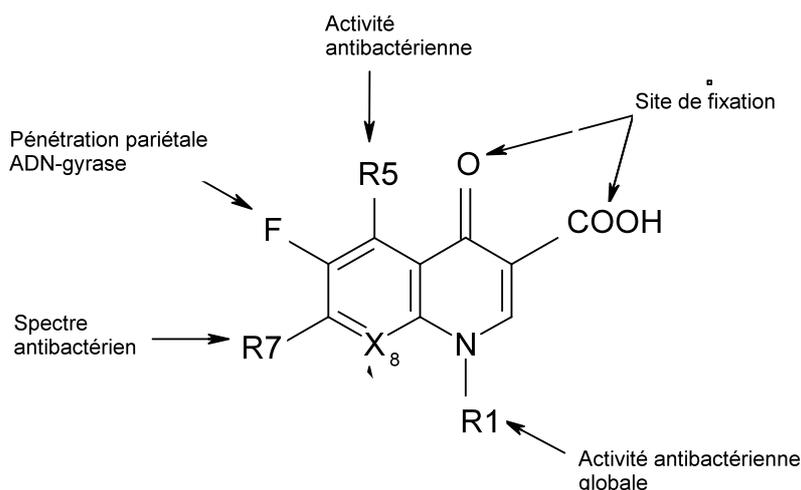


FIGURE 16 : *Activité antibactérienne des fluoroquinolones en fonction des substituants (61).*

4.1.5. Mécanisme d'action

Molécules hydrophiles, les fluoroquinolones ont la capacité de traverser rapidement la paroi bactérienne par simple diffusion passive à travers les porines. Bien que multiples et encore mal connus, leur mécanisme d'action consiste à inhiber l'action de deux enzymes bactériennes (la topoisomérase II et la topoisomérase IV) et à empêcher ainsi la réplication et la transcription de l'ADN chromosomique bactérien.

L'ADN-gyrase, également appelée topoisomérase II, constitue la cible privilégiée des quinolones. Cette enzyme est constituée de deux sous-unités A, (codées par les gènes *gyr A*) permettant de couper de façon transitoire les deux brins d'ADN, et de deux

sous-unités B (codées par les gènes *gyr B*) permettant quant à elles de les séparer et de créer un surenroulement négatif avant que l'ADN bicaténaire ne soit refermé. L'activité bactéricide des fluoroquinolones intervient lors de leur fixation sur les sous-unités *gyr A* de l'ADN-gyrase. Il se forme alors un complexe irréversible « ADN-ADN-gyrase-quinolone » empêchant alors le ressoudage des deux brins d'ADN précédemment coupés et induisant ainsi l'inhibition de la réplication de l'ADN.

Le même mécanisme se déroule avec la topoisomérase IV, enzyme responsable du déroulement local de l'ADN s'opérant lors de la traduction en ARNm et possédant deux sous-unités C (codées par les gènes *parC*) et deux sous-unités E (codées par les gènes *parE*).

Ainsi, en agissant sur ces deux enzymes essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN de la bactérie, les fluoroquinolones exercent une activité bactéricide durant les phases de multiplication et de repos des bactéries.

Les fluoroquinolones se distinguent des quinolones desquelles elles sont issues par une activité bactéricide plus rapide et plus élevée pour de plus faibles concentrations ainsi que par un spectre antibactérien élargi aux germes à Gram négatifs, positifs et à développement intracellulaire. Ces molécules possèdent également une bonne absorption digestive leur permettant d'être administrée autant par voie orale que parentérale. Elles bénéficient enfin d'une très bonne distribution et d'une forte concentration tissulaire, ce qui permet leur utilisation dans le cadre du traitement de nombreuses infections (pulmonaires, cutanées, O.R.L., osseuses, etc.) (72).

4.2. Intérêts de l'étude des fluoroquinolones dans l'environnement

Actuellement, les fluoroquinolones sont identifiées par la communauté scientifique comme étant à l'origine d'un nombre grandissant de préoccupations, notamment au vu de leur utilisation massive et de leur présence grandissante dans l'environnement (73). Utilisées à la fois en médecine humaine et vétérinaire, ces molécules font en effet l'objet d'une utilisation conséquente en tant qu'agents antibactériens chez les animaux d'élevage en particulier les bovins, les porcins et les volailles. En outre, leur présence est depuis quelques années de plus en plus fréquemment observée, à la fois dans les eaux de surface, les eaux souterraines, les boues et les sols amendés.

4.2.1. Place des fluoroquinolones dans l'antibiothérapie

La consommation des fluoroquinolones connaît depuis quelques années une nette augmentation, notamment dans le domaine vétérinaire où ces molécules sont utilisées pour le traitement de masse des animaux d'élevages.

4.2.1.1. La consommation des fluoroquinolones en médecine humaine

Les fluoroquinolones sont utilisées pour le traitement de différentes personnes, en ambulatoire comme à l'hôpital. Après les bêta-lactamines, elles constituent les antibiotiques les plus consommés dans les établissements hospitaliers français.

L'évolution globale (officine et hôpital) des ventes de fluoroquinolones en nombre de DDJ par jour et pour mille habitants a progressé de 2,0 à 2,4 entre 1998 et 2008 (53). Bien que cette augmentation reste relativement modérée, l'évolution du nombre de bactéries résistantes aux fluoroquinolones nous oblige à porter une attention particulière quant à leur consommation.

Le tableau ci-dessous (*tableau 16*) recense les ventes de fluoroquinolones sur l'année 2009 à l'officine et à l'hôpital (source Afssaps confidentielle). Les données fournies sont présentées selon trois indicateurs différents : le premier correspond au nombre de boîtes vendues (somme d'Unité Vendue (UV) en France), le second au nombre de doses définies journalières calculé par rapport aux posologies standards fixées par l'OMS (Somme de Nbre DDJ) et le troisième correspond au tonnage de substance active (Somme de Tonnage).

TABLEAU 16 : *Ventes de fluoroquinolones en France sur l'année 2009 (source Afssaps confidentielle).*

MOLECULES	DONNEES	TOTALES
Ofloxacine	Somme de UV France	2 534 379,0
	Somme de Nbre DDJ	13 898 448,5
	Somme de Tonnage	5,6
Ciprofloxacine	Somme de UV France	2 272 165,0
	Somme de Nbre DDJ	13 130 789,1
	Somme de Tonnage	12,6
Péfloxacine	Somme de UV France	84 669,0
	Somme de Nbre DDJ	194 660,5
	Somme de Tonnage	0,2
Enoxacine	Somme de UV France	113 865,0
	Somme de Nbre DDJ	284 662,5
	Somme de Tonnage	0,2
Norfloxacine	Somme de UV France	2 612 269,0
	Somme de Nbre DDJ	13 894 745,0
	Somme de Tonnage	11,1
Loméfloxacine	Somme de UV France	564 785,0
	Somme de Nbre DDJ	1 753 218,0
	Somme de Tonnage	0,7
Lévofoxacine	Somme de UV France	1 785 772,0
	Somme de Nbre DDJ	8 465 096,0
	Somme de Tonnage	4,2
Moxifloxacine	Somme de UV France	631 120,0
	Somme de Nbre DDJ	3 988 561,0
	Somme de Tonnage	1,6
Total Somme de UV France		10 912 918,0
Total Somme de Nbre DDJ		57 291 155,6
Total Somme de Tonnage		37,6

Que l'on parle en nombre d'unités vendues, en nombre de DDJ ou en tonnage, l'ofloxacine, la ciprofloxacine et la norfloxacine constituent les trois fluoroquinolones les plus vendues en France en médecine humaine. Concernant uniquement les quantités de principe actif, la ciprofloxacine s'avère la fluoroquinolone la plus utilisée (12,6 tonnes), suivi de la norfloxacine (11,1 tonnes) et de l'ofloxacine (5,6 tonnes). Ainsi, le choix des fluoroquinolones à rechercher dans l'environnement dans le cadre de notre étude s'est naturellement orienté sur ces trois molécules.

S'agissant de la consommation de ces trois fluoroquinolones par le CHU de Caen, les résultats ne s'avèrent pas totalement similaires aux chiffres nationaux communiqués par l'Afssaps. En effet, bien que les trois fluoroquinolones les plus consommées en terme de quantité de principe actif soient les mêmes, le classement diffère légèrement, puisque l'ofloxacin se trouve en seconde position, suivie de la norfloxacin (*tableau 17*).

TABLEAU 17 : Consommation au CHU de Caen des trois fluoroquinolones les plus utilisées sur l'année 2010
(en nombre d'unité vendue et en kilogramme de principe actif).

MOLECULES	FORMES et DOSAGES	NBRE D'UNITES DISPENSEES	SOMME EN MASSE DE PA (en kg)
Ciprofloxacin	200 mg, sol pr perf	540	3,983
	400 mg, sol pr perf	1 548	
	500 mg, cpr	5 000	
	750 mg, cpr	1 008	
Ofloxacin	1,5 mg, sol auriculaire	1 151	2,341
	200 mg, cpr	10 228	
	200 mg, sol pr perf	1 468	
Norfloxacin	400 mg, cpr	3 724	1,490

4.2.1.2. La consommation des fluoroquinolones en médecine vétérinaire

En matière de médecine vétérinaire, les antibiotiques constituent les médicaments les plus vendus, puisqu'ils représentent à eux seuls près de 90 % des ventes du secteur. Actuellement, parmi l'ensemble des classes d'antibiotiques disponible sur le marché, les fluoroquinolones connaissent un accroissement considérable de leur consommation. A ce titre, ces molécules constituent une inquiétude grandissante pour les autorités de santé et doivent ainsi faire l'objet d'une surveillance particulière.

Sur ce point, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire nous renseigne sur l'évolution des ventes de fluoroquinolones en France entre 1999 et 2009 (29). Nous pouvons ainsi apprendre dans le rapport rédigé à ce sujet que le niveau d'exposition des animaux aux fluoroquinolones a augmenté de près de 95 %. De la même façon, en terme de tonnage, les ventes de fluoroquinolones ont progressées de 50 % (soit de 1,61 tonnes), alors qu'elles ont connues un accroissement de 62,6 % en milligramme de principe actif par kilogramme de poids vif (mg/kg). En outre, l'Agence rapporte que le poids d'animaux traités par antibiotiques (toutes familles confondues) a augmenté de 3,1 %, tandis que celui soumis aux fluoroquinolones a progressé de 77,3 %. De plus, à titre d'exemple, le poids vif traité a augmenté de 116 % pour les bovins, de 78,95 % pour les porcs, de 44,43 % chez les chiens et les chats et de 17,34 % chez les volailles. Enfin, le rapport précise que, sur ces dix dernières années, seize nouvelles AMM à base de fluoroquinolones ont été délivrées.

4.2.2. Les fluoroquinolones dans l'environnement

La présence des fluoroquinolones dans l'environnement s'explique majoritairement par leur excrétion rénale sous forme inchangée, induisant leur élimination *via* les urines à des concentrations élevées. Comme illustré par le tableau ci-dessous pour les six molécules principalement utilisées, cette élimination varie selon les fluoroquinolones concernées (*tableau 18*). Il convient toutefois ici de noter que les résultats obtenus sur ce point s'avèrent variables d'une publication à l'autre.

TABLEAU 18 : Taux d'élimination rénale des principales classes de fluoroquinolones (62, 72, 74-76).

ANTIBIOTIQUES	EXCRETION RENALE SOUS FORME INCHANGÉE (%)
Ofloxacin	80 à 90
Norfloxacin	30 à 70
Ciprofloxacin	40 à 85
Enrofloxacin	30 à 36
Marbofloxacin	76 à 97
Danofloxacin	27 à 76

S'ajoutant à leur excrétion importante sous forme de molécules actives, les fluoroquinolones possèdent une forte persistance dans l'environnement. Ce phénomène est principalement lié à une demi-vie élevée (de l'ordre d'une centaine de jour) et à un faible niveau de biodégradabilité. En effet, d'après des tests menés en laboratoire (21), les fluoroquinolones sont fortement adsorbées sur les sédiments et ne subissent pas de dégradation suite à cette adsorption. En outre, du fait de cette forte adsorption sur les particules, les fluoroquinolones se retrouvent au niveau des boues d'épuration. Ainsi, l'épandage de ces boues sur les terres agricoles induit une exposition prolongée des micro-organismes du sol à de faibles concentrations de fluoroquinolones.

L'élimination importante des fluoroquinolones sous formes inchangées et leur forte persistance dans l'environnement expliquent les résultats de nombreuses études, attestant de leur présence fréquente dans l'environnement. A ce titre, le tableau de synthèse ci-dessous recense plusieurs études dont les résultats ont révélés la présence de fluoroquinolones dans le milieu naturel (*tableau 19*).

TABLEAU 19 : *Tableau de synthèse des six fluoroquinolones étudiées.*

Molécules	Indications	Consommation CHU 2010 (en kg de PA)	Excrétion sous forme inchangée (%)	Métabolites	Présence				Référé- nces
					Eaux		Boues	Sols amendés	
					De surface	Souterraine			
Ofloxacin	Homme (ville et hôpital)	2,341	80 - 90	N-déméthyl- ofloxacin/ Ofloxacin-N-oxyde	+	/	+	/	(77) (79) (31) (81) (22) (87) (21) (88) (89) (24) (23) (91)
Ciprofloxacin	Homme (ville et hôpital)	3,983	40 - 85	N- acéthylciprofloxacin/ Déséthylène-N- Acéthylciprofloxacin	+	/	+	+	(79) (81) (22) (43) (82) (83) (84) (85) (86) (20) (87) (21) (88) (89) (24) (23) (90) (91)
Norfloxacin	Homme (ville et hôpital)	1,490	30 - 70	N-acétylnorfloxacin/ Déséthylène-N- acétylnorfloxacin	+	/	+	+	(79) (82) (83) (84) (20) (87) (21) (89) (24) (23)
Enrofloxacin	Animaux (bovins, porcins, veaux, poules, dindes, chiens et chats)	/	30 - 36	Ciprofloxacin (26 à 31 %)	+	+	/	/	(80) (43) (82) (20) (23) (32)
Marbofloxacin	Animaux (bovins, porcins, veau, troues, chiens et chats)	/	76 - 97	Déméthyl- marbofloxacin/ Marbofloxacin N- oxyde	+	+	/	/	(32)
Danofloxacin	Animaux (bovins, porcins et poules)	/	27 - 76	Déméthyl- danofloxacin	+	+	/	/	(78) (31) (82) (23) (32)

4.2.3. Risques sanitaires et environnementaux liés à la présence des fluoroquinolones dans le milieu naturel

S'agissant d'abord des risques sanitaires, les scientifiques observent depuis quelques années au niveau mondial une croissance de la résistance bactérienne à certains antibiotiques, parmi lesquels les fluoroquinolones. En effet, malgré leur spectre d'activité important et leur bonne tolérance, ces molécules font l'objet de résistances bactériennes fréquentes et généralement croisées, ce qui limite de fait leur utilisation dans le domaine thérapeutique. Parmi les souches résistantes aux fluoroquinolones, on retrouve majoritairement les entérocoques (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, etc.), les staphylocoques, les gonocoques et *Pseudomonas aeruginosa* (61). Cette résistance aux fluoroquinolones est directement corrélée à l'augmentation de leur prescription en médecine humaine et vétérinaire depuis leur mise sur le marché dans les années 1980 (92).

Concernant la consommation animale, d'après le réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments (INFOSAN), de nombreuses données laissent transparaître que les résistances aux fluoroquinolones sont essentiellement liées à leur utilisation chez les animaux d'élevage. Il a en effet pu être observé, dans les pays où ces antibiotiques sont interdits (Australie, etc.) ou consommés avec beaucoup de modération (Suède, etc.), que les niveaux de résistances des bactéries demeuraient très faibles. A l'inverse, dans les pays où leur consommation par les animaux d'élevage reste élevée (Espagne, Chine, Etats-Unis), des études ont révélé une résistance fréquente de *Campylobacter spp.* sur des isolats d'origine humaine et animale. Enfin, des faits inquiétants relatifs à la résistance des agents pathogènes aux antibactériens transmis par les aliments ont récemment pu être observés, à l'image d'une résistance transférable de faible niveau aux fluoroquinolones révélée chez *Enterobacteriaceae* (93).

S'agissant maintenant de la médecine humaine, il a été établi que la résistance aux fluoroquinolones de certaines bactéries (les entérobactéries, les staphylocoques et *Pseudomonas aeruginosa*) atteignait des taux particulièrement élevés à l'hôpital. Parmi ces résistances, la prévalence élevée de souches d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones s'avère particulièrement inquiétante. A titre d'exemple, la prévalence de la résistance d'*Escherichia coli* aux Fluoroquinolones a atteint 25 % en Espagne et 45 % à Hong Kong. Concernant précisément la France, une étude prospective multicentrique, menée dans 15 hôpitaux chez 1 042 adultes atteints de bactériémies à *Escherichia coli* a été entreprise en 2005 par Lefort *et al.* (94) et a permis l'observation d'une prévalence de la résistance aux fluoroquinolones de 18 % pour les infections nosocomiales et de 10 % pour les infections communautaires. Une autre étude, menée durant deux semaines sur des volontaires sains traités par ciprofloxacine, a quant à elle révélé qu'un pareil traitement suffisait pour sélectionner des souches résistantes aux fluoroquinolones dans les flores oropharyngées et digestives sur un tiers d'entre eux (95).

Enfin, d'autres études épidémiologiques ont relevé l'augmentation des souches résistantes aux fluoroquinolones, comme celle menée en 2005 par l'Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), lors de laquelle les souches responsables d'infections urinaires avaient atteint une prévalence de résistance à la ciprofloxacine de 5,5 % en ville et de 14,9 % pour les souches hospitalières.

Ainsi, le risque principal du développement de l'antibiorésistance chez ces bactéries réside dans l'apparition d'une impasse thérapeutique au niveau du traitement des infections causées par des bactéries multirésistantes. A ce titre, il semble donc important de surveiller et d'agir face à la résistance croissante des bactéries aux fluoroquinolones, phénomène datant déjà de 1996 (95).

Concernant maintenant les risques environnementaux, certaines études ont mis en évidence des risques potentiels d'effets négatifs sur les microorganismes indigènes liés à la présence de fluoroquinolones dans le milieu naturel. En effet, ces microorganismes apportant des « services » fondamentaux pour l'écosystème (recyclage des nutriments, minéralisation des matières organiques, dégradation de certains polluants, etc.), leur diminution s'avèrerait sur de nombreux points néfastes pour l'environnement. A titre d'exemple, une étude menée par Näslund J *et al.* en 2008 (96) a montré que la présence de ciprofloxacine dans l'eau provoquait une inhibition dose dépendante significative de la minéralisation du pyrène (HAP), phénomène visant à assainir les sédiments pollués et à ce titre essentiel à la pérennité de l'écosystème. En outre, cette étude conclue également aux effets néfastes de la ciprofloxacine sur les communautés bactériennes des sédiments, par la provocation d'un changement dans leur structure ainsi qu'une diminution de leur diversité. Ces résultats sont toutefois à prendre avec précaution, puisque les concentrations de ciprofloxacine utilisées dans l'étude ont été plus importantes que celles généralement détectées dans des échantillons environnementaux. Quoiqu'il en soit, il reste néanmoins important de préciser que l'accumulation des fluoroquinolones dans les sédiments engendre une exposition faible mais prolongée des microorganismes à ces molécules et constitue à ce titre un risque majeur pour l'écosystème. En outre, il convient de noter que les interactions entre les molécules ne sont généralement pas pris en compte par les différentes études, alors qu'elles peuvent s'avérer lourdes de conséquences pour le microbiote environnemental. De la même manière, une autre étude a mis en évidence la sélection d'espèces bactériennes suite à l'exposition de bactéries à un certain nombre d'antibiotiques dans le milieu naturel. Il a par exemple été démontré la favorisation de la sélection des bactéries sulfite-réductrices et des bactéries à Gram négatif dans certains milieux environnementaux contaminés par la ciprofloxacine (97).

Ainsi, l'ensemble de ces études révèle différents risques environnementaux potentiels liés à la présence des fluoroquinolones dans l'environnement, comme les

effets néfastes sur la diversité bactérienne ou envers le « service » rendu par ces microorganismes (dépollution d'une partie de l'écosystème, minéralisation des matières organiques, etc.). En conséquence, la recherche doit évoluer dans ce domaine, pour ainsi apporter davantage d'informations sur les effets réels induits par la présence de ces médicaments dans l'environnement.

5. Conclusion

Depuis plusieurs années maintenant, des résidus médicamenteux sont fréquemment détectés dans le milieu naturel à des concentrations variants du ng/L au µg/l. En outre, leur devenir dans l'environnement s'avère encore complexe à déterminer et variable selon qu'ils suivent le « petit cycle » ou le « grand cycle » de l'eau. A l'heure actuelle, alors que les dépenses en médicaments ne cessent d'augmenter et que de nouveaux principes actifs apparaissent constamment sur le marché, le devenir ainsi que l'impact environnemental et sanitaire des résidus médicamenteux dans le milieu extérieur restent difficiles à déterminer. En effet, bien que les sources et les voies de contaminations environnementales par ces résidus soient aujourd'hui relativement bien connues, les résultats tenant à leur présence dans le milieu naturel demeurent variables d'une étude à l'autre et restent encore difficile à modéliser dans des matrices complexes.

Il ressort néanmoins de l'ensemble des études menées à ce sujet une inquiétude particulière relative à la présence et au devenir des antibiotiques dans l'environnement. En effet, l'utilisation massive de ce type de médicament, leur détection fréquente dans l'environnement ainsi que l'accroissement des résistances bactériennes aux antibiotiques amènent les scientifiques à porter une attention particulière à ce type de médicaments. En outre, parmi les différentes familles d'antibiotiques existantes, les fluoroquinolones font l'objet de préoccupations plus importantes encore, notamment du fait de l'augmentation notable de leur consommation (essentiellement due au traitement des animaux d'élevage), de leur forte persistance dans l'environnement ainsi que de la progression de la résistance dont elles font l'objet de la part des bactéries.

Alors que les scientifiques ont mis en évidence l'existence d'une pollution environnementale d'origine médicamenteuse, seules quelques rares études s'intéressent

à l'impact du traitement de masse des animaux d'élevage sur ce phénomène. Les raisons de ce faible intérêt tiennent essentiellement aux difficultés rencontrées pour l'évaluation de la présence des résidus médicamenteux dans certains milieux environnementaux et de leurs impacts sur l'environnement, elles-mêmes induites par leur excrétion directe et sans traitement préalable dans l'environnement (à l'inverse des médicaments à usage humain, qui sont majoritairement éliminés dans les canalisations et rejoindront ensuite les stations d'épurations). En conséquence, il s'avère aujourd'hui encore difficile de déterminer si la présence de tels résidus dans l'environnement est davantage liée à l'utilisation de médicaments destinés à un usage humain ou vétérinaire.

Aussi avons-nous sélectionné, afin de répondre à cette interrogation, certaines fluoroquinolones comme molécules pilotes de l'étude de la contamination environnementale par les résidus de médicaments humains et vétérinaires. Ce choix procède de deux principales raisons. La première tient aux différentes préoccupations actuellement suscitées par les fluoroquinolones parmi la communauté scientifique. En effet, leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire ne cesse de s'accroître (remplaçant ainsi des antibiotiques plus anciens dont la résistance bactérienne est devenue trop importante), leur présence est fréquemment détectée dans l'environnement du fait de leurs propriétés physico-chimiques leur conférant une certaine persistance dans le milieu extérieur et différentes études ont mis en avant les impacts potentiellement négatifs engendrés par la présence de telles molécules dans l'environnement sur la santé publique et la qualité des milieux aquatiques. La seconde raison tient à la distinction rendue possible par les indications propres à ces molécules, entre les effets sur l'environnement des fluoroquinolones à usage humain et vétérinaire. En effet, les molécules destinées à un usage humain les plus consommées et les plus présentes dans l'environnement (l'ofloxacin, la ciprofloxacine et la norfloxacine) ne sont pas indiquées pour un usage vétérinaire. A l'inverse, les fluoroquinolones les plus

utilisées en médecine vétérinaire (l'enrofloxacin, la marbofloxacin et la danofloxacin) ne sont pas indiquées en médecine humaine.

L'ofloxacin, la ciprofloxacin, la norfloxacin, l'enrofloxacin, la marbofloxacin et la danofloxacin ont donc été les six molécules sélectionnées pour l'étude de la contamination environnementale par les résidus de médicaments à usage humain et vétérinaire. En outre, les recherches ont exclusivement été réalisées sur des eaux de surface (eaux brutes et eaux potables) provenant de différents sites de Basse-Normandie, les autres matrices (boues, sols et sédiments) étant trop complexes et relevant de méthodes d'analyses encore expérimentales et peu répandues en routine. Enfin, il convient également de noter que nous avons décidé d'exclure de nos milieux d'analyses les denrées alimentaires d'origine animale, l'ANSES affirmant que les concentrations alors relevées s'avéraient inférieures aux limites de détection (de l'ordre du $\mu\text{g/L}$).

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Matériels et Méthodes

1.1. Les prélèvements

1.1.1. Les sites de prélèvements

Les prélèvements réalisés dans le cadre de cette étude ont été effectués sur neuf sites bas-normand différents, répartis sur les trois départements que compte la région (le Calvados, la Manche et l'Orne).

La figure 17 et le tableau 20 montrent les différents sites où ont été effectués les prélèvements au cours des deux campagnes d'analyse.

Ces prélèvements ont été réalisés en amont et en aval de stations d'épuration et d'usines de production d'eau potable. Ils ont en outre été effectués soit instantanément, soit sur des périodes de 24 heures lorsqu'un dispositif de prélèvement le permettait (STEP de Mondeville et AEP de Louvigny), soit encore de façon instantanée mais de manière répétée afin de s'affranchir ainsi des variations de débits et de flux médicamenteux (les eaux usées du CHU de Caen ont par exemple fait l'objet de trois prélèvements sur la même journée).

Le choix des différents sites de prélèvements procède essentiellement de la volonté d'inclure des eaux provenant à la fois de zones urbaines et rurales. En effet, les médicaments utilisés en médecine humaine sont plus susceptibles de contaminer l'environnement urbain, tandis que les médicaments vétérinaires risquent de contaminer davantage les zones géographiques rurales et à activité agricole.

FIGURE 17 : Carte des différents sites de prélèvements de l'étude réalisée en Basse-Normandie.

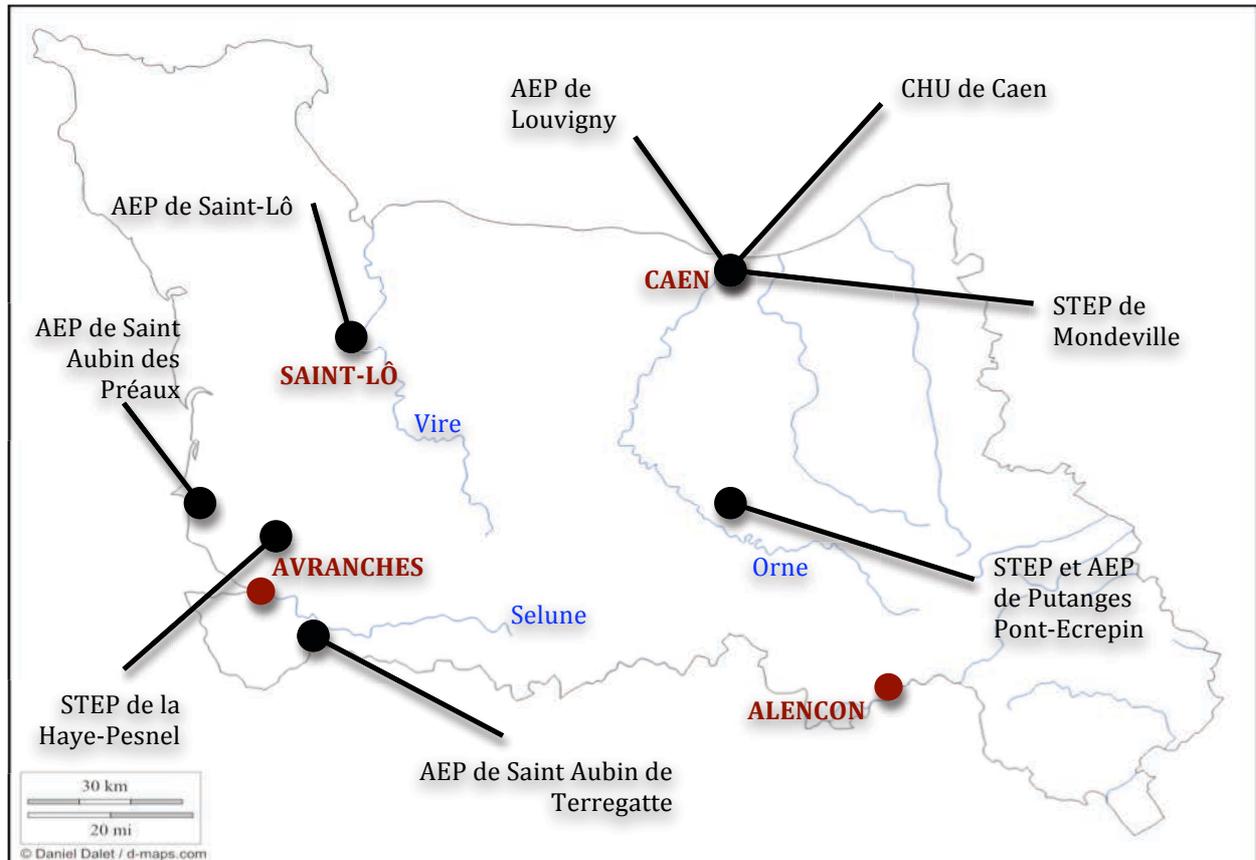


TABLEAU 20 : Recensement des sites et des eaux prélevées.

Départements	CALVADOS			ORNE		MANCHE				Nombre de sites de prélèvements				
	Caen	Mondeville	Louvigny	Putanges Pont-Ecrepin	L'Orne	La Haye-Pesnel	St Aubin des Préaux	St Aubin de Terregatte	St-Lô	La Vire	AEP	AEP	Eaux usées	Eaux potables
Villes														
Rivières														
Sites de prélèvements	CHU	STEP	AEP	STEP	AEP	STEP	AEP	AEP	AEP	AEP	AEP	AEP	Eaux usées	Eaux potables
BRGM Orléans	Eaux usées	Eaux usées	Eaux brutées	Eaux usées	Eaux brutées	Eaux usées	Eaux brutées	Eaux potables	Eaux brutées	Eaux potables	Eaux brutées	Eaux potables	Eaux brutées	Eaux potables
LERES Rennes	Eaux usées	Eaux épurées	Eaux brutées	Eaux usées	Eaux brutées	Eaux usées	Eaux brutées	Eaux potables	Eaux brutées	Eaux épurées	Eaux brutées	Eaux potables	Eaux brutées	Eaux potables

Après avoir brièvement et globalement présenté les différents prélèvements, il convient désormais de décrire spécifiquement et précisément les sites et les établissements dans lesquels ils ont été réalisés.

1.1.1.1. Prélèvements effectués dans le département du Calvados

Les prélèvements réalisés dans le département du Calvados, se concentrent sur trois points différents : la STEP de Mondeville, l'AEP de Louvigny et le CHU de Caen.

La station d'épuration « du Nouveau Monde » située à Mondeville a été mis en service au cours de l'année 2003 et collecte les effluents domestiques de la ville de Caen, du CHU de Caen ainsi que de 41 communes environnantes (*annexe 2*). Bien qu'étant majoritairement séparatif, le réseau d'assainissement est mixte. Le traitement de l'eau est constitué dans un premier temps d'une étape de pré-traitement réalisée à l'aide de dégrilleurs, de déssableur et d'un dégraisseur. Le traitement à proprement parlé consiste en un traitement biologique à boues activées. Il est ensuite suivi d'une étape de clarification, précédent elle-même le rejet de l'eau épurée dans l'Orne ou, en cas de sécheresse majeure, dans le Canal maritime. Lors de la période estivale (entre le 15 mai et le 15 septembre), une étape supplémentaire vient compléter ce procédé, et consiste en une désinfection de l'eau par rayonnements UV. Cette station reçoit quotidiennement en moyenne 56 000 m³ d'eau à épurer et peut ainsi couvrir les besoins d'une population de 300 000 habitants. En conséquence, elle produit d'importantes quantités de boue, aboutissant après traitement par déshydratation (centrifugation) et séchage thermique (ou chaulage en cas de non fonctionnement du dispositif de séchage), à environ 5 000

tonnes de matière en suspension (MS) annuelles, qui seront finalement recyclées par épandage agricole.

L'Usine François Duroy de production d'eau potable de Louvigny a également fait l'objet de prélèvements dans le cadre de notre étude. Inaugurée en 1976, cette usine prélève ses eaux brutes dans la rivière de l'Orne et possède un débit journalier de prélèvement d'environ 20 000 à 24 000 m³ d'eau par jour. L'eau ainsi recueillie passe à travers un dégrilleur, avant de successivement subir des étapes de clarification (floculation, décantation et filtration), d'affinage par ozonation, de filtration sur charbon actif en grain et de désinfection au bioxyde de chlore liquide. Enfin, cette usine se situe dans un environnement rural, majoritairement agricole (culture et élevage bovins).



FIGURE 18 : Photographie de la rivière de l'Orne où l'usine d'AEP de Louvigny prélève ses eaux brutes.



FIGURE 19 : *Dégrilleur servant à éliminer les principaux résidus de l'eau de l'Orne, prélevée pour l'usine d'AEP de Louvigny.*

Concernant enfin les prélèvements réalisés sur les eaux usées recevant les effluents du CHU de Caen (capacité d'environ 1700 lits), ils ont été réalisés à environ 5 mètres de profondeur. En outre, trois prélèvements ont ici été effectués sur la même journée (8h30, 11h45 et 15h30) afin de s'affranchir des variations de flux médicamenteux et de débit (de 4 000 à 5 000 m³/jour) au cours de la journée. Les effluents du CHU de Caen seront par la suite traités au niveau de la station d'épuration du Nouveau Monde à Mondeville.

1.1.1.2. Prélèvements effectués dans le département de l'Orne

Les prélèvements ont ici été réalisés en amont et en aval d'une station d'épuration et d'une usine de production d'eau potable, toutes deux situées dans la commune de Putanges Pont-Ecrepin. Mise en service en 1994, la STEP sélectionnée

fonctionne sur la base d'un réseau d'assainissement séparatif et gère un débit journalier de 100 à 110 m³ d'eau. Les eaux usées subissent d'abord un pré-traitement consistant en un passage à travers un dégrilleur, un déssableur ainsi qu'un dégraisseur, avant d'être traitées biologiquement par un système de boues activées. Elles subissent alors une décantation à laquelle il convient d'ajouter, pendant les périodes estivales, une étape de désinfection au chlorure ferrique. Les eaux épurées sont ensuite rejetées dans l'Orne, alors que les boues biologiques produites sont épaissies et déshydratées à l'aide d'une table d'égouttage. Les boues liquides ainsi obtenues sont déposées dans des silos de stockage, pour ensuite être épandues. Notons enfin que cette station d'épuration ne reçoit pas d'effluents hospitaliers, de maisons de retraite ou d'industries pharmaceutiques.

L'usine de production d'eau potable locale prélève quant à elle ses eaux brutes dans la rivière de l'Orne, à un débit avoisinant 100 m³/heure. L'eau ainsi obtenue subie une coagulation, suivie d'une décantation, d'une filtration sur charbon actif, d'une ozonation et enfin d'une désinfection au chlore. Durant la période automnale, l'eau passe, préalablement à toutes ces étapes, à travers un dégrilleur destiné à retenir les feuilles et les branches d'arbres qui s'y trouvent. Enfin, l'environnement de cette usine est majoritairement rural, avec des activités de cultures agricoles et d'élevage bovin et porcin. De plus, un lycée agricole professionnel composé d'une cinquantaine de vaches laitières et d'une soixantaine de truies, se trouve à environ 5 km de Putanges Pont-Ecrepin (à Giel-Courteilles).



FIGURE 20 : Photographie de la rivière de l'Orne où l'usine d'AEP de Putanges prélève ses eaux brutes.



FIGURE 21 : Dégrilleur servant à éliminer les principaux résidus de l'eau de l'Orne, prélevée pour l'usine d'AEP de Putanges.

1.1.1.3. Prélèvements effectués dans le département de la Manche

Cinq prélèvements différents ont été réalisés dans le département de la Manche. Ont ainsi été analysées les eaux entrant et sortant de la STEP de La Haye-Pesnel ainsi que des usines d'AEP de Saint Aubin des Préaux, de Saint Aubin de Terregatte et de l'Agglomération de Saint-Lô.

Mise en service en 2010, la station d'épuration de La Haye-Pesnel traite un débit d'eau journalier variant entre 250 et 300 m³. Les eaux usées passent ici aussi à travers un dégrilleur, avant de subir un traitement biologique à boues activées. Ce traitement est ensuite suivi d'une étape de clarification et d'une finition par bassins successifs. Les eaux ainsi épurées sont ensuite rejetées dans le Thar, alors que les boues biologiques produites sont épaissies par un système de table d'égouttage. Enfin, les boues liquides obtenues sont stockées dans des silos avant d'être épandues.

En plus des effluents domestiques qu'elle collecte, la station d'épuration de La Haye-Pesnel traite les effluents d'une maison de retraite d'une soixantaine de lits.

L'usine de production d'eau potable de Saint Aubin des Préaux prélève ses eaux brutes au sein du Thar à un débit d'environ 300 m³ par heure. L'eau prélevée passe à travers un dégrilleur avant de successivement subir des étapes de floculation, de décantation, de filtration sur charbon actif, d'ozonation et enfin de désinfection au chlore.

L'usine de Saint Aubin de Terregatte prélève une partie de son eau brute dans la Sélune à un débit d'environ 350 m³ par heure, l'autre partie provenant d'un puits et de deux forages qui, ensemble, arrivent à un débit d'environ 150 m³ par heure. Néanmoins, les prélèvements réalisés en amont de l'usine dans le cadre de l'étude ne concernent que les eaux provenant de la Sélune. Quoiqu'il en soit, les eaux arrivant dans l'usine subissent un dégrillage, suivi d'un dessablage, d'une clarification par coagulation, d'une décantation et d'une filtration sur sable. L'eau connaît ensuite un affinage par ultrafiltration par membrane puis une désinfection au chlore gazeux. Permettant d'éliminer les microbes et les virus au 1/100^{ème} de micromètre (soit au 10^{ème} de nanomètre), le procédé d'ultrafiltration sur membranes utilisé permet à l'usine de se positionner parmi les plus performantes de France et d'Europe.



FIGURE 22 : Photographies d'un procédé d'ultrafiltration par membranes.

L'usine de production d'eau potable de l'Agglomération de Saint-Lô prélève quant à elle ses eaux dans la Vire, à un débit d'environ 320 m³ par heure. L'eau ainsi prélevée passe d'abord à travers un dégrilleur, avant de subir une floculation, une décantation et une filtration sur sable. Elle fait ensuite l'objet d'une filtration sur charbon actif, d'une ozonation, puis enfin d'une désinfection réalisée à l'aide de chlore.



FIGURE 23 : Dégrilleur servant à éliminer les principaux résidus de l'eau de la Vire, prélevée pour l'usine d'AEP de Saint-Lô.

Pour finir, notons que le département de la Manche sur lequel sont situées ces trois usines de production d'eau potable, est constitué de 11 800 exploitations agricoles dont 74 % des exploitations professionnelles sont spécialisées vers les vaches laitières, 10 % vers la viande bovine et 2 % vers le porc et la volaille (98).

Les figures ci-dessous résument l'ensemble des étapes de traitement réalisées au niveau des stations d'épuration (*tableau 21*) et des usines d'alimentation en eau potable (*tableau 22*).

TABLEAU 21 : *Etapes de traitement réalisées dans les stations d'épuration.*

TRAITEMENT		VILLE	MONDEVILLE	PUTANGES	LA HAYE-PESNEL
EAUX	PRE-TRAITEMENT	Dégrillage	+	+	+
		Dessablage	+	+	
		Dégraissage	+	+	
	TRAITEMENT	Décantation			
		Traitement biologique	+	+	+
		Clarification	+	+	+
		Désinfection	Rayonnement UV	Chlorure ferrique (en été)	
BOUES	TRAITEMENT	Epaississement	Flottation	Egouttage	Egouttage
		Déshydratation	Centrifugation		
		Séchage	Thermique		
	VALORISATION	Epannage agricole	+	+	+

TABLEAU 22 : Etapes de traitement réalisées dans les usines de production d'eau potable.

TRAITEMENT \ VILLE		MONDE-VILLE	PUTANGES	ST AUBIN DES PREAUX	ST AUBIN DE TERREGATTE	ST LÔ
PRE-TRAITEMENT	Dégrillage	+	+ (automne)	+	+	+
	Pré-oxydation					
CLARIFICATION	Coagulation	+	+	+	+	+
	Décantation	+	+	+	+	+
	Filtration	Sur sable	CAP	CAP	Sur sable	Sur sable
AFFINAGE	Ozonation	+	+	+		+
	filtration	CAG			Ultrafiltration	CAG
DESINFECTION		Chlore	Chlore	Chlore	Chlore	Chlore

S'agissant du matériel utilisé, les échantillons d'eau ont été prélevés dans des bouteilles en verre ambré d'une contenance d'un litre. Dans le cas du LERES, ces flacons contenaient un réactif de stabilisation (une microspatule de nitrite de sodium) permettant de bloquer l'action des oxydants dès le prélèvement. Ils ont ensuite été conservés dans une glacière contenant des pains de glace congelés, avant d'être envoyés **le jour même** aux différents laboratoires d'analyses. La figure 24 regroupe l'ensemble du matériel nécessaire aux prélèvements :

- Des gants en latex,
- Une canne de prélèvement tenant un bûcher en plastique de 250 mL,
- Des flacons en verre ambré d'une contenance de 1 L,
- Un saut attaché à une corde d'une longueur de 5 mètres,
- Des glacières,
- Des pains de glace congelés.



FIGURE 24 : *Principaux équipements nécessaires aux prélèvements.*

1.1.2. Le planning des prélèvements

Lors de notre étude, deux campagnes d'analyses différentes ont été réalisées à une semaine d'intervalle. La première a été mise en œuvre au cours de la semaine 26, c'est-à-dire du lundi 27 juin au mercredi 29 juin 2011, la seconde durant la semaine 27, soit du lundi 4 juillet au mercredi 6 juillet 2011. Les sites choisis et les modalités de prélèvements ont été identiques d'une campagne à l'autre.

Le tableau 23 illustre le planning des prélèvements réalisés lors des deux campagnes d'analyses :

TABLEAU 23 : *Planning des prélèvements réalisés pendant les deux campagnes d'analyses.*

Campagnes d'analyses	Première campagne			Deuxième campagne		
	Dates	27/06	28/06	29/06	04/07	05/07
Sites	<p>- 8H45 Mondeville, STEP</p> <p>- 10H30 Putanges, AEP et STEP</p> <p>- 14H Envoi des prélèvements</p>	<p>- 10H La Haye Pesnel, STEP</p> <p>- 11H30 St Aubin des Préaux, AEP</p> <p>- 12H30 St Aubin de Terregatte, AEP</p> <p>- 14H30 St-Lô, AEP</p> <p>- 17H Envoi des prélèvements</p>	<p>- 8H15 Louvigny, AEP</p> <p>- 10H Caen, CHU</p> <p>- 14h Envoi des prélèvements</p>	<p>- 8H30 / 11h45 / 15H30 Caen, CHU</p> <p>- 14H Envoi des prélèvements</p>	<p>- 8H15 Mondeville, STEP</p> <p>- 9h15 Louvigny, AEP</p> <p>- 10H45 Putanges, AEP et STEP</p> <p>- 14H30 Envoi des prélèvements</p>	<p>- 8H30 St-Lô, AEP</p> <p>- 10H La Haye Pesnel, STEP</p> <p>- 11H15 St Aubin des Préaux, AEP</p> <p>- 12H15 St Aubin de Terregatte, AEP</p> <p>- 14h15 Envoi des prélèvements</p>

1.2. Traitement des échantillons

Pour les deux campagnes de notre étude, nous avons fait appel à deux laboratoires d'analyses : le BRGM d'Orléans (Bureau de Recherches Géologiques et Minières) a été missionné pour analyser les échantillons d'eau afin de rechercher les trois fluoroquinolones utilisées dans le domaine vétérinaire (la marbofloxacin, l'enrofloxacin et la danofloxacin), alors que le LERES de Rennes (Laboratoire d'Etude et de Recherche en Environnement et Santé) devait analyser les échantillons d'eau pour y rechercher les fluoroquinolones utilisées en médecine humaine (la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la norfloxacine).

Le BRGM ayant déjà réalisé des analyses de fluoroquinolones vétérinaires pour l'ARS de Basse-Normandie, il a naturellement été missionné pour réaliser les analyses relatives aux trois fluoroquinolones vétérinaires de notre étude. Le LERES a ensuite été choisi pour la détection des trois fluoroquinolones humaines dans nos échantillons, puisque les molécules sélectionnées dans le cadre de l'étude figuraient sur son catalogue de molécules analysables.

1.2.1. Préparation des échantillons

Dans les 24 heures suivants le prélèvement des différents échantillons, les laboratoires se sont attachés à leur faire subir une filtration, afin d'en éliminer les particules les plus grossières, susceptibles de fausser l'analyse. Cette première étape de la préparation des échantillons a soulevée une légère difficulté, puisque les eaux usées prélevées contenaient un trop grand nombre de matières en suspension (MES),

entraînant de ce fait le colmatage du filtre employé. Pour remédier à ce problème, les laboratoires ont eu recours à deux méthodes différentes :

- Le LERES de Rennes a choisi de diluer les échantillons dans de l'eau ultra pure, afin de diminuer leur concentration en MES,
- Le BRGM d'Orléans a pour sa part réalisé une centrifugation des eaux usées, en a récupéré la partie liquide et a remis la phase solide en suspension, pour ensuite extraire la nouvelle phase liquide ainsi obtenue, qui a enfin été réintroduite dans la première phase liquide.

Après la filtration, un pré-traitement des échantillons s'avère nécessaire, afin d'éviter les interférences entre les composés à rechercher (les analytes) et les composés indésirables (la matrice). Les deux laboratoires ont ici utilisé la méthode d'extraction en phase solide (SPE), permettant de concentrer les échantillons et de parvenir à une meilleure purification (*figure 25*).



FIGURE 25 : Collecteur de type extraction en phase solide.

L'extraction en phase solide est basée sur l'utilisation d'une cartouche de matière plastique (*figure 26*) contenant un adsorbant solide approprié sur lequel 1 litre d'extrait brut d'échantillon est déversé. Il y a alors distribution des composés entre la phase aqueuse (échantillon) et la phase solide (support adsorbant choisi).



FIGURE 26 : Cartouches avec disques d'extraction utilisées pour l'extraction en phase solide.

Ce procédé consiste à percoler les échantillons sur le support solide (phase stationnaire) de la cartouche, afin de capturer ainsi par adsorption les analytes d'intérêts et d'éliminer par rinçage les composés indésirables de la matrice initiale. Les analytes sont ensuite récupérés par élution, c'est-à-dire suite au versement d'un faible volume de solvant organique. Ainsi, d'un échantillon initial de plusieurs litres dans lesquels les molécules d'intérêt se trouvent à l'état de trace, on parvient au final à une solution de quelques millilitres fortement concentrée en analytes.

Pour conclure, l'extraction sur phase solide peut se résumer en quatre étapes (*figure 27*) :

- Le conditionnement de la phase stationnaire (l'adsorbant) à l'aide d'un ou de plusieurs solvants,
- Le dépôt des échantillons et la rétention des analytes et de certains composés

non désirés par adsorption,

- Le rinçage de la cartouche afin d'éliminer les composés indésirables qui se sont adsorbés,

- L'éluion des analytes à l'aide d'un faible volume de solvant organique.

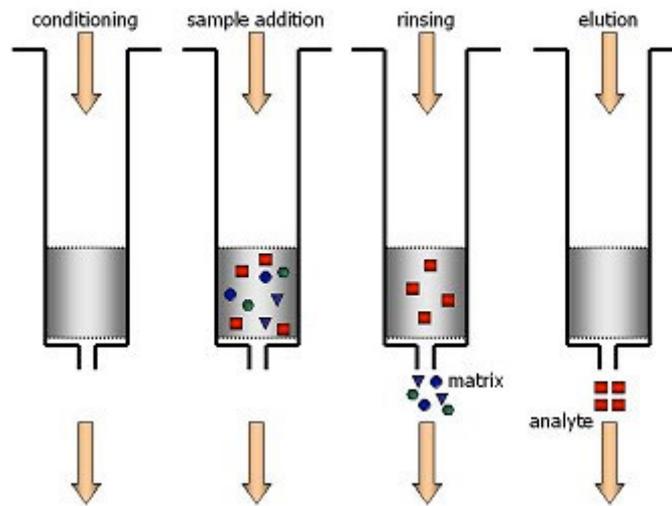


FIGURE 27 : Ensemble des étapes réalisées lors de l'extraction en phase solide.

Plus précisément, voici les protocoles d'extraction réalisés dans les deux laboratoires missionnés pour notre étude (données non exhaustives transmises par les laboratoires) :

- Le BRGM a réalisé l'extraction des fluoroquinolones sur des cartouches OASIS HLB ® (Waters, Guyancourt, France), avec un conditionnement au méthanol suivi d'un ajout d'eau. De l'EDTA ainsi que de l'acide chlorhydrique (destiné à l'acidification des prélèvements) ont ensuite été ajoutés dans les échantillons, avant que leur contenu ne soit déversé sur la cartouche. Ensuite, après percolation, la cartouche a été rincée puis séchée sous azote afin d'évaporer les traces de solvant de lavage. Enfin, l'éluion a été réalisée avec du méthanol pour récupérer les composés d'intérêts présents sur l'adsorbant.

- Le LERES a réalisé l'extraction en phase solide sur des cartouches de 6 mL contenant 200 mg d'un copolymère de N-vinyl-pyrrolidone et de divinyl-benzène OASIS HLB® (Waters, Guyancourt, France). Les cartouches d'extractions ont été conditionnées avec 1 mL de méthanol et 1 mL d'eau, puis les échantillons y ont été déposés (500 µL d'échantillons ont été pompés). Après percolation, la cartouche a été rincée par 2 mL d'eau/méthanol 95/5 (v/v) puis séchée par de l'azote pendant 10 minutes. Les cartouches ont ensuite été éluées avec 5 mL de méthanol puis les extraits ont été concentrés au bain-marie à 40° sous jet d'azote, jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'une goutte de solvant. Enfin, le volume a été ajusté à 0,5 mL avec un mélange (eau/acétonitrile 95/5). Tous les solvants qui ont été utilisés dans cette méthode sont de qualité HPLC ou équivalente : acétonitrile (HPLC gradient et JT Baker®), méthanol (HPLC gradient et JT Baker®), eau ultrapure.

Par la suite, les extraits d'échantillon ainsi obtenus ont été conservés au congélateur en attendant d'être analysés.

1.2.2. Analyse des échantillons

Après l'étape d'extraction sur phase solide, l'ensemble des molécules d'intérêt présentes dans les échantillons a été analysé par chromatographie liquide ultra performante couplée à un spectromètre de masse en tandem (UPLC-MS/MS). Ce couplage fait partie des méthodes d'analyses des mélanges les plus préformantes pour les très faibles quantités d'échantillons complexes.

1.2.2.1. Méthode séparative (UPLC)

La chromatographie liquide ultra performante (UPLC - *figure 28*) a été la méthode séparative utilisée par les deux laboratoires pour l'analyse de l'ensemble des échantillons prélevés.



FIGURE 28 : *Appareil de chromatographie liquide ultra performante.*

Le principe de l'UPLC est identique à celui de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC). En l'espèce, les composés pharmaceutiques contenus dans les échantillons d'eau seront séparés en fonction de leur affinité plus ou moins forte avec la phase mobile et la phase stationnaire. Ainsi, les solutés étant inégalement retenus par la phase stationnaire, ils seront élués de la colonne de chromatographie les uns après les autres, ce qui aboutira au final à leur séparation.

Les principales différences de l'UPLC par rapport à l'HPLC consistent en l'utilisation d'une colonne chromatographique plus courte et dotée d'une phase stationnaire composée de particules inférieure à 2 μm , alors que les colonnes HPLC sont généralement constituées de particules de 3 à 5 μm . Ces modifications permettent ainsi d'augmenter la pression, le débit et donc la vitesse de l'analyse, sans toutefois en

altérer les performances chromatographiques (efficacité et sélectivité). En outre, afin de gagner encore en rapidité d'analyse, la colonne pourra être chauffée, ce qui permettra de diminuer la viscosité de la phase mobile et donc d'accéder plus rapidement aux équilibres de concentration. L'UPLC permet ainsi d'atteindre des facteurs de rétention dix fois plus courts que dans le domaine de l'HPLC, tout en augmentant la résolution et la sensibilité de l'analyse. Elle permet enfin de diminuer les coûts de séparation par une réduction des volumes de phase mobile utilisés (99). Cependant, l'augmentation de la pression lors de l'analyse requiert davantage de maintenance et réduit la durée de vie des colonnes utilisées pour l'UPLC.

1.2.2.2. Méthode spectrométrique (MS/MS)

Le spectromètre de masse en tandem (MS/MS) a été le détecteur utilisé dans les deux laboratoires pour permettre la détection des fluoroquinolones dans les échantillons d'eau à analyser. Il s'agit du mode de détection le plus utilisé pour les études environnementales.

Le principe général du spectromètre de masse repose sur la détermination des masses atomiques ou moléculaires des composés individuels présents dans les échantillons. En effet, une légère quantité du composé à analyser est d'abord transformée en ions par bombardement d'électrons, d'atomes ou de photons. Grâce à un analyseur, ces ions fragments seront ensuite séparés en fonction de leur rapport masse/charge par l'application, sous vide, d'un champ magnétique et/ou électrique. Les ions seront enfin collectés par un détecteur qui produira un signal proportionnel aux charges des ions reçus et qui permettra, après traitement, d'obtenir le spectre de masse (*figure 29*).

Introduction échantillon → Ionisation → Accélérateur d'ions
→ Analyseur → Détecteur → Traitement du signal → Spectre de masse

FIGURE 29 : *Principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse (99).*

Le spectromètre de masse en tandem consiste en un spectromètre de masse comportant deux analyseurs en série et permettant ainsi d'obtenir des informations plus précises sur la structures des ions fragments provenant de la décomposition des composés moléculaires introduits. Comparé à la spectrométrie de masse simple, la spectrométrie de masse en tandem permet d'abaisser les limites de détection de l'analyse et de diminuer les bruits de fonds et les interférences. Ce type de détecteur est donc fréquemment utilisé pour le dosage des composés à l'état de trace (c'est-à-dire à des concentrations de l'ordre du ng/L).

1.2.2.3. Méthodes analytiques réalisées au cours de l'étude

Il convient de préciser au préalable que les informations exposées ci-dessous nous ont été rapportées par les laboratoires et sont incomplètes sur de nombreux points (références, protocole précis, etc.).

Le BRGM a réalisé les analyses par UPLC/MS/MS sur colonne Acquity HSST3® (Waters, Guyancourt, France) C18 couplée à un spectromètre de masse triple quadripôle (Waters, Guyancourt, France). Lors de la séparation, deux voies d'entrée de la phase mobile dans la colonne ont été utilisées : une voie A constituée d'eau ultra pure et d'acide formique, et une voie B constituée d'acétonitrile et d'acide formique. L'analyse a débuté avec 100 % d'eau acidifiée et d'acide formique et s'est terminée avec 100 %

d'acétonitrile et d'acide formique. Les temps de rétention ont été de 4,93 minutes pour la marbofloxacin, de 5,29 minutes pour la danofloxacin et de 5,42 minutes pour l'enrofloxacin. Enfin, les limites de quantification (LQ) ont été fixées à 50 ng/L, tandis que les limites de détection (LD) ont été fixées à 20 ng/L.

Le LERES a réalisé les analyses par UPLC/MS/MS (UPLC Waters Acquity Ultra Performance™ avec passeur d'échantillons couplé à un spectromètre de masse triple quadripôle Quattro Micro™, Waters, Guyancourt, France). La séparation a été réalisée sur colonne Acquity UPLC BEH® C18 (Waters, Guyancourt, France) d'une dimension de 2,1×100 mm avec des particules de 1,7 µm et à l'aide d'un four chauffant à 50°C. La phase mobile a été constituée par deux voies (voie A : eau ultra pure + 0,01 % d'acide formique, voie B : acétonitrile (Baker®) + 0,01 % d'acide formique). La séparation a commencé avec 90 % de voie A et 10 % de voie B pour se terminer 10 minutes après avec 10 % de voie A et 90 % de voie B. Les temps de rétention ont été de 2 minutes pour la norfloxacin, de 2,15 minutes pour l'ofloxacin et de 2,4 minutes pour la ciprofloxacin. Enfin, les solvants utilisés sont également de qualité HPLC ou équivalente : acétonitrile (HPLC gradient et JT Baker®) et acide formique d'une pureté de 98 % (Baker®). Les limites de quantification ont été variables d'un échantillon à l'autre et seront données dans le chapitre suivant au niveau des tableaux 24 et 25 présentant les résultats d'analyses.

2. Résultats et discussions

Lors du traitement des échantillons et notamment lors de l'étape d'extraction, le problème de colmatage du filtre lié à la filtration des eaux usées contenant un trop grand nombre de matière en suspension a été résolu différemment par les deux laboratoires. La méthode utilisée par le BRGM semble la plus adaptée, car elle limite au maximum les pertes en résidus médicamenteux. En effet, la remise en suspension de la phase solide permet la récupération d'une partie des substances médicamenteuses ayant pu se fixer sur les particules solides de cette phase.

Concernant maintenant les résultats d'analyses obtenus lors des deux campagnes réalisées entre le 27 juin et le 06 juillet 2011, différentes hypothèses peuvent être développées quant à la présence des fluoroquinolones dans le milieu hydrique. Nous présenterons et discuterons dans un premier temps les résultats relatifs aux fluoroquinolones vétérinaires, et notamment ceux de la danofloxacin, avant de s'intéresser, dans un second temps, aux résultats relatifs aux fluoroquinolones utilisées en médecine humaine.

2.1. Les fluoroquinolones vétérinaires

Les trois fluoroquinolones vétérinaires recherchées dans les échantillons d'eau (l'enrofloxacin, la marbofloxacin et la danofloxacin) ont été analysées par le LERES de Rennes. Toutefois, seuls les résultats concernant la danofloxacin ont pu être exploités par le laboratoire. En effet, une erreur dans la référence des cartouches d'extraction lors de l'extraction des échantillons a entraîné l'impossibilité de détecter les deux autres molécules au sein des différents échantillons prélevés. En conséquence, il

s'est avéré impossible de valider les séquences d'analyses correspondantes à la marbofloxacin et à l'enrofloxacin.

Quoi qu'il en soit, s'agissant de la danofloxacin, la molécule témoin utilisée a révélé une rétention d'environ 70 % par la cartouche d'extraction. Ces résultats ont donc pu être exploités et ont mis en évidence des concentrations en danofloxacin inférieures à la limite de quantification (LQ) dans l'ensemble des échantillons prélevés au cours des deux campagnes réalisées à une semaine d'intervalle (LQ = 50 ng/L).

Cependant, malgré la non détection de cette molécule, d'autres études ont mis en évidence sa présence dans des eaux de surface. C'est par exemple le cas d'une étude réalisée par le BRGM sur le suivi des résidus de substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques du bassin Loire-Bretagne (78). Le rapport final publié en mai 2011 a en effet révélé la présence de la danofloxacin dans les eaux superficielles, avec une concentration maximale de détection de 27 ng/L. L'enrofloxacin et la marbofloxacin ont également été recherchées dans ces eaux à cette occasion, mais n'y ont pas été détectées (concentration inférieure à la limite de détection de 25 ng/L pour l'enrofloxacin et de 30 ng/L pour la marbofloxacin).

En outre, une étude publiée en 2009, relative à l'occurrence des résidus médicamenteux dans un échantillon de nappes souterraines vulnérables du bassin Seine-Normandie utilisées dans la production d'eau potable (32), a mise en évidence la présence des trois fluoroquinolones vétérinaires étudiées. Le rapport final a en effet révélé la détection de la danofloxacin, de l'enrofloxacin et de la marbofloxacin au niveau de deux rejets de stations d'épuration (parmi les 48 sites de prélèvements, dont seulement deux concernaient des rejets de STEP) avec des concentrations de l'ordre de la dizaine de ng/L. Plus précisément, la danofloxacin a été détectée dans un échantillon provenant de la STEP de Caen à une concentration de 37 ng/L et au niveau de la STEP de Putanges à 71 ng/L. L'enrofloxacin a en outre été détectée au niveau de la STEP de

Putanges à une concentration de 24 ng/L et la marbofloxacin e a enfin été détectées à une concentration de 40 ng/L dans la STEP de Caen et à 42 ng/L au niveau de la STEP de Putanges. Ces molécules n'ont néanmoins pas été détectées dans les nombreux autres sites de prélèvements sélectionnés, parmi lesquels certains sont identiques à ceux choisis pour notre étude (usines d'alimentation en eau potable de Louvigny, de Saint Aubin des Préaux et de Putanges Pont-Ecrepin). Dans la même étude, sur 33 sites de prélèvements différents, ces trois fluoroquinolones ont également été détectées au niveau de trois puits d'eaux souterraines a des concentrations d'un ordre de grandeur similaire (54 ng/L et 36 ng/L pour la danofloxacin e, 30 ng/L et 62 ng/L pour l'enrofloxacin e et 57 ng/L pour la marbofloxacin e).

L'absence de détection de la danofloxacin e dans l'ensemble des échantillons d'eau prélevés durant les deux campagnes d'analyses et sa détection dans d'autres études peut s'expliquer de différentes raisons. Tout d'abord, la détection de la danofloxacin e dans certaines études a été révélée pour des concentrations très faibles (de l'ordre d'une dizaine de ng/L) et sur un nombre très réduit d'échantillons pour des prélèvements globaux très importants. Ainsi, notre étude ne comprenant qu'un petit nombre de prélèvement, la possibilité de détecter la danofloxacin e s'avérait relativement faible. En outre, la très grande majorité des prélèvements de notre étude ayant été réalisés de manière ponctuelle (environ 85 % des prélèvements), les échantillons ne pouvaient refléter le flux journalier de cette molécule dans les eaux. Il faut également ici prendre en compte les erreurs liées aux incertitudes de la méthode de prélèvement et d'analyse. Il convient enfin de noter que dans les jours ayant précédés les prélèvements et au cours de ceux-ci, aucune précipitation n'a pu entraîner, par infiltration ou ruissèlement, les fluoroquinolones utilisées en élevage agricole dans les eaux de surface.

2.2. Les fluoroquinolones humaines

Les principales fluoroquinolones utilisées en médecine humaine (ciprofloxacine, ofloxacine et norfloxacine) ont été analysées par le LERES de Rennes. L'ensemble des résultats des rapports d'analyses obtenus est repris dans les tableaux 24 et 25. En prenant soin de différencier les données selon les sites de prélèvement, ces tableaux présentent les concentrations en fluoroquinolones des milieux suivants :

- Dans les eaux brutes et usées à l'entrée (E) des usines d'AEP et des STEP,
- Dans les eaux potables et épurées en sortie (S) des usines d'AEP et des STEP.

Le tableau 24 rapporte les résultats obtenus lors de la première campagne d'analyse, tandis que le tableau 25 reprend ceux de la seconde campagne.

En outre, afin de parvenir à une interprétation correcte des résultats obtenus, il s'avère important de préciser que les limites de quantifications (LQ) sont variables selon la campagne d'analyse et les échantillons considérés. Cette variabilité s'explique par la réalisation de dilutions différentes sur certains échantillons (notamment sur ceux d'eaux brutes) et par la sensibilité de l'appareil utilisé (UPLC-MS/MS). Ainsi, les LQ ont été adaptées afin que les résultats soient les plus fiables possibles. Il est donc important d'en tenir compte lors de la comparaison des différentes valeurs quantitatives obtenues dans les différentes campagnes d'analyses.

TABLEAU 24 : Résultats d'analyses obtenus pour les trois fluoroquinolones humaines (1^{ère} campagne).

			MODALITES DE PRELEVEMENT	CIPROFLOXACINE (en µg/L)	OFLOXACINE (en µg/L)	NORFLOXACINE (en µg/L)
MANCHE	STEP (La Haye- Pesnel)	E	Ponctuel	<0,200	0,394 *	0,480 *
		S	Ponctuel	<0,200	<0,100	<0,200
	AEP (St Aubin des Préaux)	E	Ponctuel	<0,020	<0,010	<0,020
		S	Ponctuel	<0,020	<0,010	<0,020
	AEP (St Aubin de Terregatte)	E	Ponctuel	<0,020	<0,010	<0,020
		S	Ponctuel	<0,020	<0,010	<0,020
	AEP (St-Lô)	E	Ponctuel	<0,020	<0,010	<0,020
		S	Ponctuel	<0,020	<0,010	<0,020
CALVADOS	EFFLUENTS CHU		24h	14,160 *	961,600 *	18,740 *
	STEP (Mondeville)	E	24h	0,967 *	0,905 *	0,956 *
		S	24h	<0,300	0,218 *	0,513 *
	AEP (Louvigny)	E	24h	<0,020	<0,010	<0,020
		S	24h	<0,020	<0,010	<0,020
ORNE	STEP (Putanges)	E	Ponctuel	<0,100	3,140 *	<0,100
		S	Ponctuel	<0,300	3,606 *	<0,400
	AEP (Putanges)	E	Ponctuel	<0,010	<0,005	<0,010
		S	Ponctuel	<0,010	<0,005	<0,010
TOTAL DES ECHANTILLONS POSITIFS				2	6	4

* Valeurs supérieures au seuil de quantification

TABLEAU 25 : Résultats d'analyses obtenus pour les trois fluoroquinolones humaines (2^{ème} campagne).

			MODALITES DE PRELEVEMENT	CIPROFLOXACINE (en µg/L)	OFLOXACINE (en µg/L)	NORFLOXACINE (en µg/L)
MANCHE	STEP (La Haye- Pesnel)	E	Ponctuel	<0,100	0,138 *	0,444 *
		S	Ponctuel	<0,100	<0,050	<0,100
	AEP (St Aubin des Préaux)	E	Ponctuel	<0,010	<0,005	0,020 *
		S	Ponctuel	<0,010	0,010 *	<0,010
	AEP (St Aubin de Terregatte)	E	Ponctuel	<0,010	<0,005	<0,010
		S	Ponctuel	<0,010	0,035 *	<0,010
	AEP (St-Lô)	E	Ponctuel	0,020 *	<0,005	<0,010
		S	Ponctuel	<0,010	0,023 *	<0,010
CALVADOS	EFFLUENTS CHU		24h	0,410 *	1,080 *	1,280 *
	STEP (Mondeville)	E	24h	<0,100	<0,050	<0,100
		S	24h	<0,100	0,104 *	<0,100
	AEP (Louvigny)	E	24h	<0,010	<0,005	<0,010
		S	24h	<0,010	<0,005	<0,010
ORNE	STEP (Putanges)	E	Ponctuel	<0,100	1,600 *	<0,100
		S	Ponctuel	<0,100	0,253 *	<0,100
	AEP (Putanges)	E	Ponctuel	<0,010	<0,005	<0,010
		S	Ponctuel	0,101 *	<0,005	<0,010
TOTAL DES ECHANTILLONS POSITIFS				3	8	3

* Valeurs supérieures au seuil de quantification

Parmi les 34 échantillons d'eau analysés, 17 se sont avérés positifs aux fluoroquinolones étudiées et destinées à un usage humain (soit 50 %). En outre, l'ensemble des fluoroquinolones humaines étudiées ont été retrouvées dans au moins un des échantillons d'eaux analysés. En effet, sur les deux campagnes d'analyses réalisées, la ciprofloxacine a été détectée dans 5 échantillons différents (soit 14,7 % d'échantillons positifs), l'ofloxacine dans 14 échantillons différents (soit 41,2 % d'échantillons positifs) et la norfloxacine dans 7 échantillons différents (soit 20,6 % d'échantillons positifs) (figure 30).

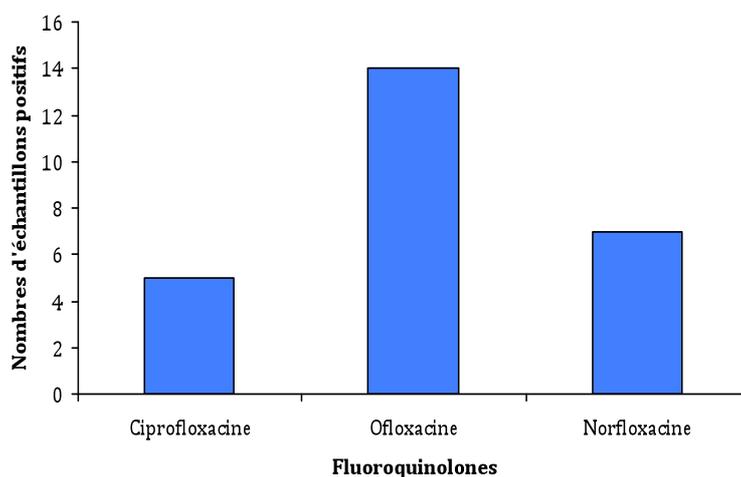


FIGURE 30 : Fréquences de détection des molécules lors des deux campagnes d'analyses réalisées.

Concernant la fréquence de détection de ces molécules dans les différents types d'eaux, (hors effluents du CHU de Caen) (*figures 31 et 32*) :

- Elles ont été détectées 9 fois dans les eaux usées (dont 1 fois pour la ciprofloxacin, 5 fois pour l'ofloxacin et 3 fois pour la norfloxacin),
- Elles ont été détectées 5 fois dans les eaux épurées (dont 4 fois pour l'ofloxacin et 1 fois pour la norfloxacin),
- Elles ont été détectées 2 fois dans les eaux brutes (dont 1 fois pour la ciprofloxacin, et 1 fois pour la norfloxacin),
- Elles ont été détectées 4 fois dans les eaux potables (dont 1 fois pour la ciprofloxacin et 3 fois pour l'ofloxacin).

Ces résultats nous montrent que les fluoroquinolones humaines sont majoritairement rejetées dans les eaux usées puisqu'elles sont essentiellement retrouvées dans ce milieu.

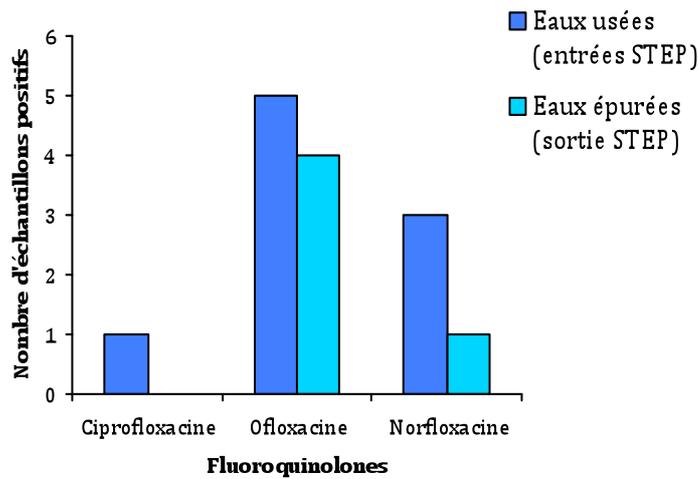


FIGURE 31 : *Fréquences de détection des fluoroquinolones humaines en entrée et en sortie de STEP (hors effluents du CHU de Caen).*

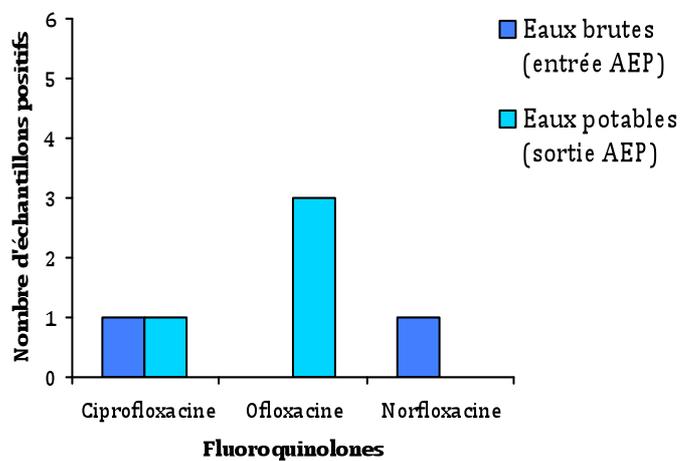


FIGURE 32 : *Fréquences de détection des fluoroquinolones humaines en entrée et en sortie d'AEP (hors effluents du CHU de Caen).*

Comme illustré par les figures ci-dessus (*figures 31 et 32*), l'ofloxacin est la fluoroquinolone la plus fréquemment détectée dans l'ensemble des échantillons d'eaux analysés (hors effluents du CHU de Caen). En outre, les échantillons d'eaux usées montrent des fréquences de détection et des concentrations en ofloxacin plus élevées que celles des autres milieux analysés.

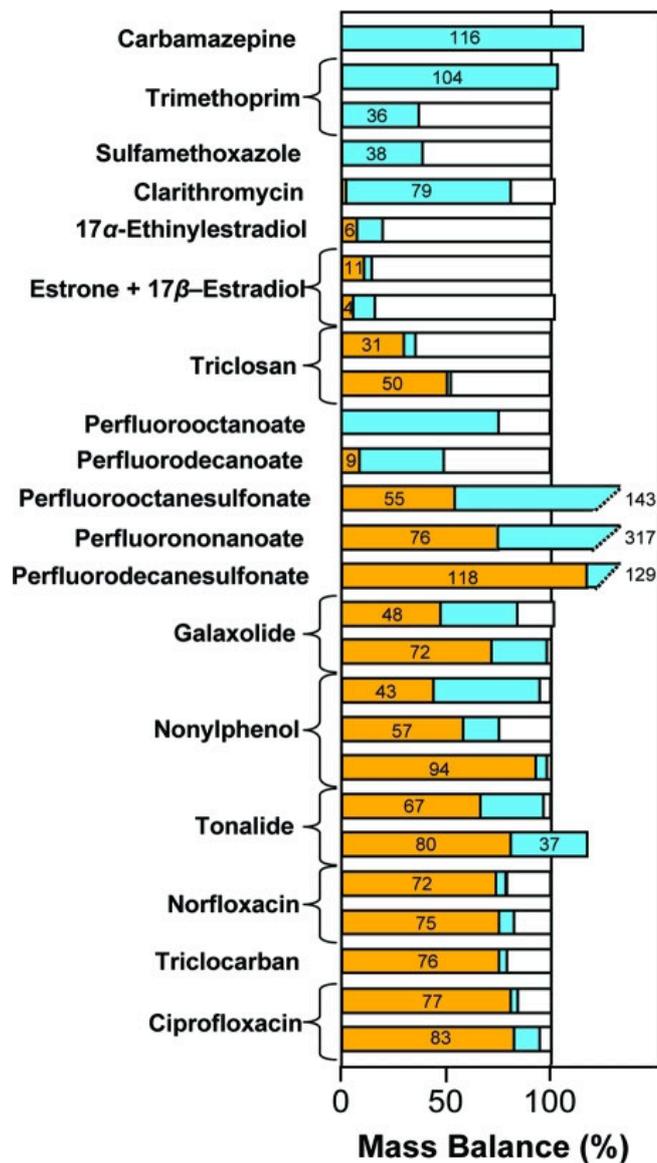
2.2.1. Résultats des prélèvements réalisés dans la Manche

Concernant les résultats de la première campagne d'analyses au niveau des trois **usines de production d'eau potable situées dans la Manche** (usines de Saint Aubin de Terregatte, de Saint Aubin des Préaux et de Saint-Lô), nous n'y avons relevé aucune des trois fluoroquinolones humaines étudiées, qu'il s'agisse d'échantillons prélevés en amont ou en aval des usines d'AEP. Ces eaux ne paraissent donc pas polluées par les fluoroquinolones de cette étude, mais des prélèvements sur 24 heures seraient nécessaires pour obtenir plus d'informations.

Les résultats de la deuxième campagne s'avèrent particulièrement difficile à interpréter, puisque les concentrations obtenues sont très faibles (proches de la limite de quantification) et aléatoires selon les échantillons. Cependant, et bien qu'elle n'ait jamais été relevée en entrée des usines de production d'eau potable, l'ofloxacin y a été détectée à chaque fois en sortie, à des concentrations de 0,010 µg/L, de 0,035 µg/L et de 0,023 µg/L. Ce phénomène a également été observé au niveau des STEP de Mondeville (deuxième campagne) et de Putanges Pont-Ecrepin (première campagne). Une étude relative à la présence potentielle de molécules médicamenteuses dans les eaux (publiée en juin 2011) a également montré la présence d'ofloxacin en entrée et en sortie d'une STEP de Châlons-en-Champagne, à des concentrations respectives de 0,520 µg/L et de 12,000 µg/L (100). Ainsi, ces résultats nous amènent à poser l'hypothèse selon laquelle

une molécule de structure proche de l'ofloxacin (appartenant ou pas à la famille des fluoroquinolones) a pu subir des modifications ou des altérations de sa structure moléculaire lors des étapes d'ozonation et de désinfection, pouvant ainsi conduire à la formation d'ofloxacin.

Concernant maintenant l'unique **STEP de la Manche étudiée** (STEP de La Haye-Pesnel), seuls les échantillons prélevés en entrée lors des deux campagnes d'analyses ont été positifs à l'ofloxacin (0,394 µg/L pour la première campagne, 0,138 µg/L pour la seconde) et à la norfloxacin (0,480 µg/L pour la première campagne, 0,444 µg/L pour la seconde). Ainsi, les rendements d'élimination des fluoroquinolones dans l'eau constatés sur la STEP de la Haye-Pesnel varient entre 64 % et 75 % pour l'ofloxacin, et entre 59 % et 77 % pour la norfloxacin. Ces résultats coïncident avec ceux de l'étude publiée en 2008 par Heidler et Halden (101) (*figure 33*), puisque les fractions de norfloxacin et de ciprofloxacin ayant été éliminées des eaux usées après passage dans une STEP sont de 77 à 97 %, sachant que 3 à 25 % ont disparu (fraction perdue) et que 72 à 83 % sont les fractions retrouvées dans les boues d'épuration. Ces résultats relatifs à l'efficacité des STEP dans l'élimination des fluoroquinolones présentes dans les eaux usées nous laisse penser qu'une part importante des molécules étudiées s'est fixée sur les boues d'épuration.



Orange : fraction retrouvée dans les boues
 Bleu : fraction retrouvée dans les eaux traitées
 Blanc : fraction perdue (notamment par dégradation biologique)

FIGURE 33 : Bilans massiques de composées organiques des eaux usées (101).

2.2.2. Résultats des prélèvements réalisés dans le Calvados

Concernant d'abord les prélèvements réalisés au **CHU de Caen**, toutes les fluoroquinolones humaines étudiées y ont été retrouvées. Ils contiennent en outre les concentrations en fluoroquinolones les plus élevées de l'ensemble des prélèvements effectués. Ces résultats peuvent s'expliquer par le nombre de patients accueillis dans cet établissement (près de 1700 lits), et donc par la quantité importante de fluoroquinolones administrées. Les figures 34 et 35 représentent les concentrations en fluoroquinolones des effluents du CHU de Caen. Nous pouvons observer que les concentrations obtenues lors de la première campagne sont beaucoup plus élevées que pour la deuxième, avec un pic de concentration en ofloxacin de près de 1 mg/L. Les concentrations élevées obtenues lors de la première campagne peuvent s'expliquer par une consommation de fluoroquinolones plus importante lors des 72 heures précédents les prélèvements. En effet, 122 unités de ciprofloxacine, 132 unités d'ofloxacin et 10 unités de norfloxacine ont été dispensées entre le 27 et le 29 juin, tandis que 112 unités de ciprofloxacine et 96 unités d'ofloxacin (aucune unité de norfloxacine) ont été dispensées entre le 02 et le 04 juillet. Cependant, cette différence de consommation entre les deux périodes s'avère relativement faible en comparaison avec les différences de concentration retrouvées dans les prélèvements. Ainsi, elle ne peut pas à elle seule expliquer ces résultats et des prélèvements sur plusieurs heures et plusieurs journées seraient utiles pour comprendre ces variations de flux de médicaments dans les eaux usées.

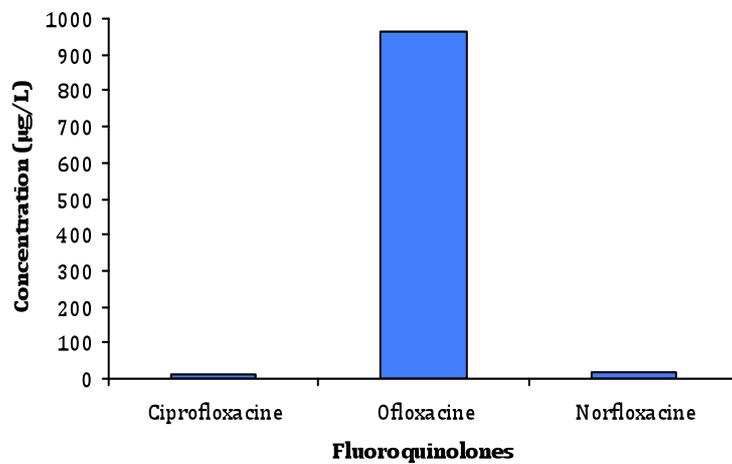


FIGURE 34 : Concentrations en fluoroquinolones des effluents du CHU de Caen (1^{ère} campagne).

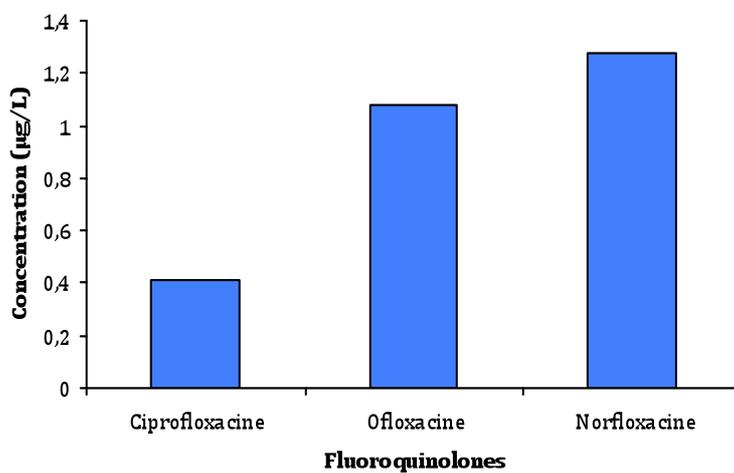


FIGURE 35 : Concentrations en fluoroquinolones des effluents du CHU de Caen (2^{ème} campagne).

S'agissant maintenant de l'ensemble des prélèvements, et d'abord de ceux réalisés lors de la première campagne d'analyse, les plus importantes concentrations en fluoroquinolones ont été atteintes au niveau des effluents du CHU de Caen (14,160 µg/L de ciprofloxacine, 961,600 µg/L d'ofloxacine et 18,740 µg/L de norfloxacine).

Concernant la **STEP de Mondeville**, les fluoroquinolones étudiées y ont été détectées à plusieurs reprises. Cela s'explique par le fait que cette station reçoit les effluents du CHU de Caen. Cependant, les concentrations en fluoroquinolones détectées à ce niveau sont inférieures à celles des effluents du CHU de Caen (0,967 µg/L pour la ciprofloxacine, 0,905 µg/L pour l'ofloxacine et 0,956 µg/L pour la norfloxacine), ce qui peut résulter soit d'un effet de dilution, soit d'un mécanisme d'auto-épuration. En effet, alors que le débit d'eau sortant de l'hôpital est d'environ 4 000 à 5 000 m³/jour, celui relevé à l'entrée de la STEP de Mondeville est d'environ 56 000 m³/jour, soit environ dix fois plus. S'agissant du phénomène d'auto-épuration des eaux usées, ce processus est rendu possible par le délai d'une demi-journée existant entre la sortie des effluents du CHU et leur arrivée au niveau de la station d'épuration de Mondeville.

Concernant les **eaux sortant de la STEP de Mondeville**, de faibles concentrations d'ofloxacine (0,218 µg/L) et de norfloxacine (0,513 µg/L) y ont été détectées. Ainsi, le rendement d'élimination des fluoroquinolones dans l'eau s'avère d'au moins 69 % pour la ciprofloxacine, de 76 % pour l'ofloxacine et de 46 % pour la norfloxacine. Ces résultats sont relativement cohérents avec ceux de l'étude menée par Heidler et Halden (101) dans lequel les fractions de norfloxacine et de ciprofloxacine éliminées des eaux usées après épuration sont comprises entre 77 et 97 %.

Ces trois fluoroquinolones ont également été retrouvées dans les effluents du CHU lors de la deuxième campagne d'analyse à des concentrations de 0,410 µg/L pour la ciprofloxacine, de 1,080 µg/L pour l'ofloxacine et de 1,280 µg/L pour la norfloxacine. Au niveau des **eaux usées entrant dans la STEP de Mondeville**, les analyses ont révélées des concentrations inférieures aux limites de quantifications. Comme pour la première campagne, la différence entre les résultats du CHU de Caen et ceux de la STEP de

Mondeville peut s'expliquer de deux manières différentes : soit par l'existence d'un phénomène de dilution des effluents sortant du CHU de Caen lors de leur arrivée dans les eaux usées de la STEP de Mondeville, soit par l'existence d'un phénomène d'auto-épuration des eaux usées du CHU avant atteinte de la station d'épuration de Mondeville.

Concernant maintenant les **eaux épurées sortant de la STEP de Mondeville**, l'ofloxacin y a été détectée à une concentration de 0,104 µg/L, alors qu'elle n'avait pas été observée à l'entrée. L'explication tient ici soit aux variations possibles de la qualité des eaux sur des périodes de 24 heures (durée du prélèvement), soit à une incertitude liée à la méthode ou soit à la reformation de l'ofloxacin dans la station par réactivation à partir de ses métabolites. Ce phénomène a été décrit dans l'étude de Heidler et Halden pour certaines molécules pharmaceutiques (101).

Ainsi, ces résultats nous permettent de faire l'hypothèse d'une dégradation rapide de la ciprofloxacine, notamment par rapport à l'ofloxacin et la norfloxacine. En effet, bien que la ciprofloxacine soit la fluoroquinolone la plus consommée quantitativement en France et au CHU de Caen, sa concentration est la plus basse dans les effluents du CHU de Caen. Des études plus approfondies sur ce point seraient nécessaires pour confirmer cette observation paradoxale.

S'agissant enfin de **l'usine d'AEP de Louvigny**, aucune fluoroquinolone n'a été détectée dans les échantillons d'eau prélevés en entrée et en sortie de cet établissement. Ces eaux ne paraissent donc pas polluées par les fluoroquinolones humaines étudiées.

2.2.3. Résultats des prélèvements réalisés dans l'Orne

Concernant d'abord la **STEP de Putanges Pont-Ecrepin**, la première campagne d'analyse a abouti à la détection de l'ofloxaciné à l'entrée et à la sortie de la station, à des concentrations respectives de 3,140 µg/L et 3,606 µg/L. La concentration plus élevée en sortie qu'en entrée peut s'expliquer par l'inégalité entre le temps nécessaire pour réaliser l'épuration et celui écoulé entre les différents prélèvements. En effet, alors que trois jours sont nécessaires pour réaliser un traitement complet de l'eau, les prélèvements de l'étude ont été effectués à seulement dix minutes d'intervalle. En conséquence, les eaux analysées à l'entrée et à la sortie de la STEP ne sont pas les mêmes. En outre, les prélèvements ayant été réalisés de manière ponctuelle (et non sur une période de 24 heures), les résultats ne peuvent tenir compte des variations de flux médicamenteux au cours de la journée. De plus, comme écrit précédemment, cette différence de concentration peut également être liée à l'incertitude des mesures ou à la reformation de l'ofloxaciné dans la station.

De la même manière, la deuxième campagne d'analyse n'a abouti qu'à la détection de l'ofloxaciné dans les eaux entrantes et sortantes de la STEP, à des concentrations respectives de 1,600 µg/L et 0,253 µg/L. Ces résultats coïncident avec ceux obtenus par l'étude menée en 2008 par Heidler et Halden (101), puisque le rendement d'élimination de l'ofloxaciné dans les eaux est ici d'environ 84 %.

Ces résultats mettent en avant une présence importante d'ofloxaciné dans les eaux usées entrant dans la STEP de Putanges, ce qui peut s'expliquer par la prise en charge par cette station des eaux usées d'une maison de retraite d'une capacité d'environ soixante lits.

Concernant maintenant les analyses de **l'usine de production d'eau potable de Putanges Pont-Ecrepin**, seule la ciprofloxacine y a été détectée, dans un seul échantillon (en sortie de la station) et à une concentration de 0,101 µg/L. L'explication de ces résultats tient également ici à la différence entre le temps nécessaire à l'épuration de l'eau (3 jours environ) et celui écoulé entre les prélèvements réalisés en entrée et en sortie de l'usine d'AEP (10 minutes). En outre, le caractère ponctuel de ces prélèvements n'a pas non plus ici permis de prendre en compte les variations de flux médicamenteux au cours de la journée. De plus, suite aux étapes d'ozonation et de désinfection, une molécule peut se transformer en ofloxacine. Enfin, il ne faut pas oublier ici les incertitudes de la méthode.

3. Conclusion

Il est ici important de rappeler, en préambule à cette conclusion, que l'ensemble des résultats obtenus lors de telles analyses peut varier d'un site de prélèvement à l'autre ou d'une analyse à l'autre, et cela pour différentes raisons :

- L'incertitude de la méthode (erreurs lors du prélèvement ou de l'analyse),
- Le caractère aléatoire des prélèvements ponctuels, puisqu'ils ne peuvent tenir compte des variations de la qualité de l'eau au cours de la journée,
- La météo avant et pendant le prélèvement,
- La présence de charbon actif saturée dans les usines de production d'eau potable,
- La réalisation d'une étape de désinfection dans les stations d'épuration.

Concernant les résultats obtenus, et d'abord ceux résultants de l'étude des fluoroquinolones vétérinaires dans les eaux, l'absence de résultats pour l'enrofloxacin et la marbofloxacin (due à une erreur d'analyse) ne nous a pas permis de conclure sur une éventuelle pollution du milieu hydrique liée à l'utilisation de médicaments chez les animaux d'élevages.

Concernant maintenant l'étude des fluoroquinolones humaines dans les différents milieux hydriques, les résultats d'analyse ont quant à eux permis d'apporter certaines informations. Néanmoins, concernant la détection de fluoroquinolones dans l'eau potable, ces résultats doivent être relativisés puisqu'ils s'avèrent extrêmement variables selon les échantillons. Quoiqu'il en soit, nous avons pu nous apercevoir lors de ces analyses que le CHU de Caen rejetait une quantité considérable de ces fluoroquinolones à usage humain dans ses eaux usées. En outre, ces études semblent nous montrer l'importance de l'action des STEP dans l'élimination des fluoroquinolones, puisque leur taux d'efficacité avoisine les 70 %. A ce sujet, l'étude menée en 2008 par

Heidler et Halden (101) a abouti à la conclusion selon laquelle 72 à 80 % des résidus de ciprofloxacine et de norfloxacine présent dans les eaux en entrée des STEP se retrouvent captée au niveau des boues d'épuration. Ainsi, en comparant ces résultats avec ceux de notre étude, nous pouvons en déduire qu'une proportion importante de ces molécules s'est retrouvée adsorbée sur des boues d'épuration. De ce point de vue, une étude sur la concentration de ces boues en fluoroquinolones et sur leur devenir dans le milieu naturel s'avérerait intéressante pour connaître précisément les effets sur l'environnement de leur épandage.

Conclusion générale

Depuis plusieurs années maintenant, la qualité de l'eau constitue une préoccupation majeure, tant pour la communauté scientifique que pour les autorités publiques et, de manière générale, pour l'ensemble de la population. En outre, l'évolution des méthodes analytiques a permis la détection d'un nombre croissant de substances, et notamment de résidus médicamenteux, autant dans les eaux naturelles que dans celles exploitées par l'homme. Vient également s'ajouter, à ces différentes préoccupations, l'observation de plus en plus fréquente de nouveaux impacts environnementaux liés à la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement.

Ainsi, l'ensemble de ces constatations amène les chercheurs à orienter et approfondir les recherches en la matière sur le devenir de ces substances dans l'environnement et les risques sanitaires et environnementaux engendrés par leur présence. Pour ce faire, il s'avère fondamental de connaître précisément les différentes sources et voies de contamination empruntées par chaque type de résidus médicamenteux. Cependant, l'apparition constante de nouvelles substances actives et la croissance actuelle des marchés pharmaceutiques compliquent la réalisation de ces études.

De façon plus spécifique, les antibiotiques occupent une place prépondérante et constituent une source de préoccupation particulière pour les raisons suivantes:

- Leur forte consommation, tant en médecine humaine que vétérinaire,
- L'augmentation significative du nombre de bactéries antibiorésistantes,
- La fréquence de leur détection dans l'environnement.

En conséquence, notre étude expérimentale s'est portée sur la recherche de résidus de fluoroquinolones dans différents milieux aquatiques. Nous avons pour cela sélectionné six fluoroquinolones utilisées en médecine humaine et vétérinaire, que nous avons ensuite recherchées dans des eaux en entrée et en sortie de stations d'épuration et d'usines de production d'eau potable. Malgré l'impossibilité de comparer la pollution de l'eau par les fluoroquinolones humaines et vétérinaires (due à une erreur d'analyse), nos analyses ont néanmoins révélé la présence de fluoroquinolones utilisées en médecine humaine dans l'ensemble des milieux analysés, avec des concentrations maximales d'une centaine de $\mu\text{g/L}$ dans les effluents du CHU de Caen.

Pour développer encore ces recherches, l'analyse de la pollution environnementale par les résidus médicamenteux doit se poursuivre par l'étude de la présence de résidus médicamenteux vétérinaires dans l'environnement, puisque nos connaissances en la matière restent aujourd'hui limitées. Il s'avère également important de continuer à améliorer l'état des connaissances scientifiques concernant les risques environnementaux et sanitaires liés à la présence de substances actives dans l'environnement, qui restent aujourd'hui difficile à déterminer et dont l'étude se limite encore à leurs effets sur certaines bactéries, certaines algues ou certains poissons.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1)SUEZ ENVIRONNEMENT, LYONNAISE DES EAUX

L'eau et l'environnement. L'eau dans la nature. [en ligne]

<http://www.lyonnaise-des-eaux.fr/eau-h2o/comprendre-leau/leau-et-lenvironnement/leau-dans-nature-0>

(consulté le 06/06/2011)

(2)SERVICE D'ADMINISTRATION NATIONALE DES DONNÉES RÉFÉRENTIELS SUR L'EAU (SANDRE)

Prélèvement d'eau. Thème : Gestion quantitative des ressources en eau. Version 1. 2007.

[en ligne]

http://www.reseau.eaufrance.fr/webfm_send/1634

(consulté le 08/06/2011)

(3)SUEZ ENVIRONNEMENT, LYONNAISE DES EAUX

Le cycle de l'eau. Le cycle naturel de l'eau. [en ligne]

<http://www.lyonnaise-des-eaux.fr/eau-h2o/comprendre-leau/comprendre-cycle-leau/cycle-naturel-leau>

(consulté le 06/06/2011)

(4)MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE, DES TRANSPORTS ET DU LOGEMENT

Observation et statistiques. La pluie efficace.[en ligne]

<http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/article/234/1108/pluie-efficace.html>

(consulté le 26/05/2011)

(5)CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

Eau potable. Le cycle de l'eau de consommation. [en ligne]

<http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doseau/decouv/potable/cycleConso.html>

(consulté le 22/04/2011)

(6)MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS

Bilan eau et santé: Protéger les captages destinés à la production d'eau potable. Août 2009. [en ligne]

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CAPTAGE_WEB.pdf

(consulté le 30/05/2011)

(7)MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE, DES TRANSPORTS ET DU LOGEMENT

Observation et statistiques. Les prélèvements d'eau par usage et par ressource. [en ligne]

[http://www.statistiques.developpement-](http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/article/234/1108/prelevements-deau-usage-ressource.html)

[durable.gouv.fr/lessentiel/article/234/1108/prelevements-deau-usage-ressource.html](http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/article/234/1108/prelevements-deau-usage-ressource.html)

(consulté le 26/04/2011)

(8)MOUCHET P

Traitement des eaux avant utilisation. Matières particulières.

Encyclopédie Technique de l'Ingénieur. Environnement. G1 (G1170) 2000

(9)MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE, DES TRANSPORTS ET DU LOGEMENT

SOeS Environnement. Assainissement: le traitement collectif des eaux usées. [en ligne]

[http://www.stats.environnement.developpement-durable.gouv.fr/donnees-](http://www.stats.environnement.developpement-durable.gouv.fr/donnees-essentielles/eau/gestion-de-l-eau-potable-et-des-eaux-usees/assainissement-le-traitement-collectif-des-eaux-usees.html)

[essentielles/eau/gestion-de-l-eau-potable-et-des-eaux-usees/assainissement-le-](http://www.stats.environnement.developpement-durable.gouv.fr/donnees-essentielles/eau/gestion-de-l-eau-potable-et-des-eaux-usees/assainissement-le-traitement-collectif-des-eaux-usees.html)

[traitement-collectif-des-eaux-usees.html](http://www.stats.environnement.developpement-durable.gouv.fr/donnees-essentielles/eau/gestion-de-l-eau-potable-et-des-eaux-usees/assainissement-le-traitement-collectif-des-eaux-usees.html)

(consulté le 06/06/2011)

(10)CARDOT C

Les traitements de l'eau, procédés physico-chimiques et biologiques.

Paris : Ellipses Édition Marketing, 1999.

(Technosup)

(11)AGENCE DE L'EAU SEINE-NORMANDIE (AESN)

La collecte et le traitement des eaux usées. [en ligne]

<http://www.eau-seine-normandie.fr/index.php?id=2596>

(consulté le 07/06/2011)

(12)BOEGLIN JC

Traitements physico-chimiques de la pollution insoluble.

Encyclopédie Techniques de l'Ingénieur, Environnement. G14 (G1270) 2002

(13)MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DE L'ENERGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE L'AMENAGEMENT DU TERRITOIRE

Eléments de contexte et réglementation française relatifs à la valorisation des boues issues du traitement des eaux usées. Mai 2009. [en ligne]

http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/DGALN_-_090504_lpci_boue_synthese_internet_francais_v1.pdf

(consulté le 15/06/2011)

(14)BARBERE JP, BERNARD A, BINOT P, BOISSONNADE G, BORD GENEVIEVE CARTRAUD H, CRETENOT D, et al.

Traiter et valoriser les boues.

Rennemoulin: Infinités Communication, 1997.

(OTV)

(15)GUIBELIN E

Lutte contre la pollution des eaux. Traitements des boues d'épuration.

Encyclopédie Technique de l'Ingénieur. Environnement. G1 (G1450) 1999

(16)AGENCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DE LA MAITRISSSE DE L'ENERGIE (ADEME)

Les différents types de boues d'épuration et leurs traitements. [en ligne]

<http://www.ademe.fr/partenaires/boues/pages/f15.htm>

(consulté le 07/06/2011)

(17)LEGROUX JP, TRUCHOT C

MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DU DEVELOPPEMENT ET DE L'AMENAGEMENT DURABLES
DIRECTION DE L'EAU. MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
DIRECTION GENERALE DE LA FORET ET DES AFFAIRES RURALES

Bilan de dix années d'application de la réglementation relative à l'épandage des boues issues du traitement des eaux usées. Octobre 2009. [en ligne]

http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/cgaaer_1771_epandage_boues.pdf

(consulté le 14/06/2011)

(18)ARCIMOLES M, BORRAZ O, SALOMON D

Les mondes des boues. La difficile institutionnalisation des filières d'épandage des boues urbaines en agriculture. 2001. [en ligne]

<http://www.ademe.fr/partenaires/boues/Documents/MondeDesBoues.pdf>

(consulté le 08/06/2011)

(19)ARCIMOLES M, BORRAZ O

Réguler ou qualifier ? Le cas des boues d'épuration urbaines.

Sociologie du travail 2003 ; 45 : 45-62

(20)KOLPIN DW, FURLONG ET, MEYER MT, THURMAN EM, ZAUGG SD, BARBER LB, et al.

Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance.

Environmental Science & Technology [en ligne] 2002 ; 36 (6) : 1202-12

<http://environment.sbc.edu/documents/estarticle.pdf>

(consulté le 24/05/2011)

(21)KÜMMERER K, HENNINGER A

Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent.

Clinical Microbiology and Infection [en ligne] 2003 ; 9 (12) : 1203-14

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2003.00739.x/full>

(consulté le 19/05/2011)

(22)CASTIGLIONI S, BAGNATI R, CALAMARI D, FANELLI R, ZUCCATO E

A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters.

Journal of Chromatography A 2005 ; 1092 (2) : 206-15

(23)TAMTAM F, MERCIER F, LE BOT B, EURIN J, DINH TQ, CLEMENT M, et al.

Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions.

Science of The Total Environment 2008 ; 393 (1) : 84-95

(24)METCALFE C, MIAO XS, HUA W, LETCHER R, SERVOS M

Pharmaceuticals in the Canadian Environment.

In: KÜMMERER K.

Pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effects and risks. Chapitre 6.

Seconde éd.

Germany : Springer, 2004. p. 67-90

(25)TEUBER M

Veterinary use and antibiotic resistance.

Current Opinion in Microbiology 2001 ; 4 (5) : 493-9

(26)GRASS E, LALANDE F

INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES (IGAS)

Enquête sur le dispositif de recyclage des médicaments « Cyclamed ». Janvier 2005. [en ligne]

<http://www.cercoop.org/IMG/pdf/rapport-IGAS-cyclamed.pdf>

(consulté le 07/06/2011)

(27)KOSCIUSKO-MORIZET N, DELAPORTE S

MINISTRE DE L'ÉCOLOGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE, DES TRANSPORTS ET DU
LOGEMENT - MINISTRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Dossier de presse. Lancement du Plan National sur les Résidus de Médicaments dans
l'Eau (PNRM). Mai 2011. [en ligne]

http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_presse_medicament.pdf
(consulté le 01/06/2011)

(28)PHILLIPS PJ, SMITH SG, KOLPIN DW, ZAUGG SD, BUXTON HT, FURLONG ET, et al.

Pharmaceutical Formulation Facilities as Sources of Opioids and Other Pharmaceuticals
to Wastewater Treatment Plant Effluents.

Environnement Science Technologie [en ligne] 2010 ; 44 (13) : 4910-16

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893609/>
(consulté le 08/07/2011)

(29)AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION DE
L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES)

Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en
2009. Février 2011. [en ligne]

<http://www.anmv.anses.fr/documents%202011/rapport%202009%20final.pdf>
(consulté le 11/05/2011)

(30)BOCALY M

Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques. Mars 2010.
[en ligne]

<http://www.oieau.org/documentation/IMG/pdf/Bocaly.pdf>
(consulté le 12/07/2011)

(31)AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES) – LABORATOIRE D'HYDROLOGIE DE NANCY

Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. Janvier 2011. [en ligne]

http://pmb.santenpdc.org/opac_css/doc_num.php?explnum_id=11122

(consulté le 04/05/2011)

(32)TRACOL R, DUCHEMIN J

DDASS-DRASS DE BASSE-NORMANDIE – AGENCE DE L'EAU SEINE NORMANDIE (AESN)

Evaluation de l'occurrence des résidus de médicaments dans un échantillon de nappes souterraines vulnérables du bassin Seine-Normandie utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine. Mai 2009 [en ligne]

http://sigessn.brgm.fr/IMG/pdf/Medic_Pert_Endocr_synthese_052009.pdf

(consulté le 13/04/2011)

(33)KERNBAUM S. Dir.

Dictionnaire de médecine. 8e éd.

Paris : Flammarion Medecine-Sciences, 2008

(34)BRUCHET A, JANEX-HABIBI ML

Veteau : présence et traitabilité des médicaments vétérinaires dans les ressources en eau: revue de la littérature. Décembre 2010.

(35)BOXALL ABA, FOGG LA, KAY P, BLACKWEL PA, PEMBERTON EJ, CROXFORD A

Prioritization of veterinary medicines in the UK environment.

Toxicology Letters 2003 ; 142 (3) : 207-18

(36)ISIDORI M, LAVORGNA M, NARDELLI A, PASCARELLA L, PARRELLA A

Toxic and genotoxic évaluation of six antibiotics on non-target organisms.

Science of The Total Environment 2005 ; 346 (1-3) : 87-98

(37)KOTZERKE A, SHARMA S, SCHAUSS K, HEUER H, THIELE-BRUHN S, SMALLA K, et al.
Alterations in soil microbial activity and N-transformation processes due to sulfadiazine loads in pig-manure.

Environmental Pollution 2008 ; 153 (2) : 315-22

(38)MARTINEZ JL

Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic résistance déterminants.

Environmental Pollution 2009 ; 157 (11) : 2893-902

(39)DELGADO ZAMBRANO L-F, ALBASI C

Médicaments dans l'eau : présence, risques et potentialités de traitement.

Encyclopédie Technique de l'Ingénieur, RE 141, 2009

(40)GOULD IM

The epidemiology of antibiotic resistance.

International Journal of Antimicrobial Agents 2008 ; 32 (1 Suppl) : S2-S9

(41)PEREZ-TRALLERO E, ZIGORRAGA C

Resistance to antimicrobial agents as a public health problem : importance of the use of antibiotics in animals.

International Journal of Antimicrobial Agents 1995 ; 6 (2) : 59-63

(42)CHRISTENSEN AM, INGERSLEV F, BAUN A

Ecotoxicity of mixtures of antibiotics used in aquacultures.

Environmental Toxicology and Chemistry 2006 ; 25 (8) : 2208-15

(43)EURIN J, OLLIVON D, GARBAN B, TIPHAGNE K, CHEVREUIL M

Contamination des eaux superficielles par les produits pharmaceutiques : diffusion d'antibiotiques par la médecine humaine et les activités d'élevage. 2005. [en ligne]

http://www.sisyphes.upmc.fr/piren/webfm_send/286

(consulté le 16/05/2011)

(44)WEBB S, TERNES T, GIBERT M, OLEJNICZAK K

Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water.

Toxicology Letters 2003 ; 142 (3) : 157-67

(45)ZUCCATO E, CALAMARI D, NATANGELO M, FANELLI R

Presence of therapeutic drugs in the environment.

The Lancet 2000 ; 355 (9217) : 1789-90

(46)DAYAN AD

Allergy to antimicrobial residues in food : assessment of the risk to man.

Veterinary Microbiology 1993 ; 35 (3-4) : 213-26

(47)BOURGEOIS-NICOLAOS N, MOUBARECK C, DOUCET-POPULAIRE F

Transfert de la résistance à la vancomycine entre entérocoques d'origine animale et humaine.

Antibiotiques 2005 ; 7 (2) : 125-32

(48)EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC)

The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009. [en ligne]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf

(consulté le 19/07/2011)

(49)LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT (LEEM)

L'industrie du médicament en France. Faits et chiffres 2009. Edition 2010. [en ligne]

http://www.leem.org/sites/default/files/1480_0.pdf

(consulté 19/04/2011)

(50) ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE

Médicaments et environnement. Septembre 2008. [en ligne]

http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf

(consulté le 22/03/2011)

(51) L'ASSURANCE MALADIE

Consommation et dépenses de médicaments en France et en Europe : évolutions 2006 – 2009. Mars 2011. [en ligne]

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Consommation_medicaments_en_Europe_vdef_01.pdf

(consulté le 05/05/2011)

(52) AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE ET DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS)

Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France. Chiffres-clés 2009, 6^e éd. Octobre 2010. [en ligne]

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a54611edc3228d75cdb8e6c77f4c9806.pdf

(consulté le 18/04/2011)

(53) AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE ET DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS)

Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France -1998-2008-10^e éd. Mai 2010. [en ligne]

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3b13d02741902933e1f930db3d882603.pdf

(consulté le 18/04/2011)

(54) L'ASSURANCE MALADIE

La consommation d'antibiotiques : situation en France au regard des autres pays européens. Novembre 2006. [en ligne]

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_6.pdf

(consulté le 20/04/2011)

(55)CAVALIE P

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE ET DES PRODUITS DE SANTE

La consommation d'antibiotiques à l'hôpital, Journées nationales d'infectiologie. Juin 2010. [en ligne]

<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI10/partenariats/JNI2010-Cavalié.pdf>

(consulté le 30/05/2011)

(56)KOOLS SAE, MOLIMANN JF, KNACKER T

Estimating the use of veterinary medicines in the European union.

Regulatory Toxicology and Pharmacology 2008 ; 50 (1) : 59-65

(57)SYNDICAT DE L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT VETERINAIRE ET REACTIF (SIMVR)

Marché 2010 France. Chiffres clés. [en ligne]

<http://www.simv.org/Chiffres/Chiffres2010.htm>

(consulté le 27/04/2011)

(58)AGENCE DE L'EAU SEINE-NORMANDIE

Guide pratique des substances toxiques dans les eaux douces et littorales du bassin Seine-Normandie.

Paris : AESN, 2008

(59)AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES)

Antibiorésistance : une journée pour faire le point. [en ligne]

<http://www.anses.fr/PM9100N701.htm>

(consulté le 06/05/2011)

(60)IMS-HEALTH

IMS Institute Reports U.S Spending on Medicines Grew 2,3 Percent in 2010, to \$ 307.4 Billion. [en ligne]

(<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=1648679328d6f210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&vgnnextfmt=default>)

(consulté le 30/05/2011)

(61)AGOURIDAS C, ANDREMONT A, ASZODI J, et al.

Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques

Paris : Ellipses, 1999

(62)BEAULIEU P, LAMBERT C. Dir.

Précis de pharmacologie. Du fondamental à la clinique.

Canada : Les Presses de l'Université de Montréal, 2010

(63)ADVENIER C, ALBENGRES E, ALLAIN H et al.

Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. 2e éd.

Paris : Expansion Scientifique Française, 1988

(64)AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE (ANMV)

Index des médicaments vétérinaires autorisés en France. [en ligne]

<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>

(consulté le 18/04/2011)

(65)PHARMACOPEE EUROPEENNE

Monographies : Ciprofloxacin. Tome 2. 7e éd. 2010. p. 1837-9

(66)PHARMACOPEE EUROPEENNE

Monographies : Norfloxacin. Tome 2. 7e éd. 2010. p. 2786-7

(67)PHARMACOPEE EUROPEENNE

Monographies : Ofloxacin. Tome 2. 7e éd. 2010. p. 2799-800

(68)PHARMACOPEE EUROPEENNE

Monographies : Enrofloxacin pour usage vétérinaire. Tome 2. 7e éd. 2010. p. 2079-81

(69)PHARMACOPEE EUROPEENNE

Monographies : Marbofloxacin. Tome 2. 7e éd. 2010. p. 2619-21

(70)MOFFAT AC, OSSELTON MD, WIDDOP B

Clarke's Analysis of Drugs and Poisons : in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. Volume 2. 3e éd.

London : Pharmaceutical Press, 2004

(71)TURIEL E, BORDIN G, RODRIGUEZ AR

Study of the evolution and degradation products of ciprofloxacin and acid in river water samples by HPLC-UV/MS/MS-MS.

Journal of Environmental Monitoring [en ligne] 2005 ; 7 : 189-95

[ftp://124.42.15.59/ck/2011-](ftp://124.42.15.59/ck/2011-01/165/066/364/780/Study%20of%20the%20evolution%20and%20degradation%20products%20of%20ciprofloxacin%20and%20oxolinic%20acid%20in%20river%20water%20samples%20by%20HPLC-UVMSMS-MS)

[01/165/066/364/780/Study%20of%20the%20evolution%20and%20degradation%20products%20of%20ciprofloxacin%20and%20oxolinic%20acid%20in%20river%20water%20samples%20by%20HPLC-UVMSMS-MS](ftp://124.42.15.59/ck/2011-01/165/066/364/780/Study%20of%20the%20evolution%20and%20degradation%20products%20of%20ciprofloxacin%20and%20oxolinic%20acid%20in%20river%20water%20samples%20by%20HPLC-UVMSMS-MS)

(consulté le 02/06/2011)

(72)BRION JD, BRUXERAUD J, CASTEL J, et al.

Médicaments antibiotiques. Volume 2.

Paris : TEC & DOC, LAVOISSIER, 1992

(Traité de chimie thérapeutique)

(73)ANDREU V, BLASCO C et PICÓ Y

Analytical strategies to determine quinolone residues in food and the environment.

TrAC Trends in Analytical Chemistry 2007 ; 26, (6) : 534-56

(74)BELLIDO F, COMETTA A

Quinolones.

In : Schorderet M. Dir.

Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3^e éd.

Genève : Slatkine, 1998. p. 823-7

(75)LABAUNE JP, BARRE J, FLOUVAT B, et al.

Propriétés pharmacinétiques des médicaments.

Paris : Masson, 1991

(76)WIDMANN Sandre

Intérêt de l'association entre l'enrofloxacin et la colistine ainsi que de l'enrofloxacin et la bromhexine dans le traitement des infections respiratoires aviaires.

Thèse d'exercice : Vétérinaire : Lyon 1 Université Claude-Bernard : 2008

(77)KÜMMERER K

Significance of antibiotics in the environment.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy [en ligne] 2003 ; 52 (1) 2003 : 5-7

<http://jac.oxfordjournals.org/content/52/1/5.full>

(consulté le 13/07/2011)

(78)AMALRIC L, TOGOLA A

Suivi des résidus de substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques du bassin Loire-Bretagne. Mai 2011.

(79)ANDREOZZI R, RAFFAELE M, et NICKLAS P

Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment.

Chemosphere 2003 ; 50, (10) : 1319-30

(80) BABIĆ S, AŠPERGER D, MUTAVDŽIĆ D, HORVAT AJM, KAŠTELAN-MACAN M
Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater.

Talanta 2006 ; 70 (4) : 732-8

(81) BROWN KD

Pharmaceutically active compounds in residential and hospital effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in Albuquerque, New Mexico. Water Resources Program. Janvier 2004. [en ligne]

<http://www.unm.edu/~wrp/wrp-9.pdf>

(consulté le 19/05/2011)

(82) GOLET EM, ALDER AC, HARTMANN A, TERNES T, GIGER W

Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection

Analytical Chemistry 2001 ; 73 (15) : 3632-8

(83) GOLET EM, ALDER AC, GIGER W

Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river of the Glatt Valley Watershed Suisse.

Environmental Science and Technology 2002 ; 36 (17) : 3645-51

(84) GOLET EM, XIFRA I, SIEGRIST H, ALDER AC, GIGER W

Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil.

Environmental science & technology [en ligne] 2003 ; 37 (15) : 3243-9

<http://www.sourcewatch.org/images/5/5a/Es0264448.pdf>

(consulté le 19/05/2011)

(85) HARTMANN A, ALDER AC, KOLLER T, WIDMER RM

Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of *umuC* genotoxicity in native hospital wastewater.

Environmental Toxicology and Chemistry 1998 ; 17 (3) : 377-82

(86)KARTHIKEYAN KG, BLEAM WF

Final projet report for occurrence of antibiotics in wastewater effluents and their mobility in soils : a case study for Wisconsin. Octobre 2003. [en ligne]

<http://www.dnr.state.wi.us/org/water/dwg/gw/research/reports/169.pdf>

(consulté le 20/05 2011)

(87)KOUADIO LD, TRAORE SK, BEKRO YA, VERONIQUE M, DEMBELE A, MAMADOU K, et al.

Contamination des eaux de surface par les produits pharmaceutiques en zones urbaines de Côte d'Ivoire : cas du district d'Abidjan.

European Journal of Scientific Research 2009 ; 27 (1) : 140-51

(88)LINDBERG R, JARNHEIMER PA, OLSEN B, JOHANSSON M, TYSKLIND M

Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards.

Chemosphere 2004 ; 57 (10) : 1479-88

(89)LINDBERG RH, BJÖRKLUND K, RENDAHL P, JOHANSSON MI, TYSKLIND M, ANDERSSON BAV

Environmental risk assessment of antibiotics in the Swedish environment with emphasis on sewage treatment plants.

Water Research 2007 ; 41 (3) : 613-19

(90)ZUCCATO E, CASTIGLIONI S, FANELLI R, BAGNATI R, CALAMARI D

Changes in the Presence and Concentrations of Pharmaceuticals for Human Use in Italy.

In: KÜMMERER K.

Pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effects and risks. Chapitre 3. Seconde éd.

Germany : Springer, 2004. p. 45-53

(91)ZUCCATO E, CASTIGLIONI S, BAGNATI R, MELIS M, FANELLI R

Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment.

Journal of Hazardous Materials 2010 ; 179 (1-3) : 1042-8

(92)CHEN DK, McGEER A, DE AZAVEDO JC, LOW DE

Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada.

The New England Journal of Medicine [en ligne] 1999 ; 341 (4) : 233-9

https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/16918/1/Low_2909_3050.pdf

(consulté le 21/07/2011)

(93)RESEAU INTERNATIONAL DES AUTORITES DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS (INFOSAN)

Résistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation. Mars 2008. [en ligne]

http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_02_Antimicrobial_Mar08_FR.pdf

(consulté le 04/08/2011)

(94)LEFORT A, PANHARD X, CLERMONT O, WOERTHER PL, BRANGER C, MENTRE F, et al.

Facteurs prédictifs de gravité des bactériémies à *Escherichia coli* (BEc) : étude COLIBAFI.

La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30 (2 Suppl) : S57

(95)LASTOURS V, FANTIN B

Résistance aux fluoroquinolones en 2010 : quel impact pour la prescription en réanimation ?

Réanimation 2010 ; 19 (4) : 347-53

(96)NÄSLUND J, HEDMAN JE, AGESTRAND C

Effects of the antibiotic ciprofloxacin on the bacterial community structure and degradation of pyrene in marine sediment.

Aquatic Toxicology 2008 ; 90 (3) : 223-7

(97)CORDOVA-KREYLOS AL, SCOW KM

Effects of ciprofloxacin on salt marsh sediment microbial communities.

The ISME Journal 2007 ; 1 : 585-95

(98)AGRICULTURES ET TERRITOIRES, CHAMBRE D'AGRICULTURE MANCHE

Une agriculture à trois visages. [en ligne]

http://www.manche.chambagri.fr/ag_exploitations.asp

(consulté le 17/09/2011)

(99)ROUESSAC F, ROUESSAC A

Analyse chimique. Méthodes et techniques instrumentales. 7^e éd.

Paris : Dunod, 2009

(Sciences sup)

(100)AGENCE DE L'EAU SEINE NORMANDIE (AESN)

Etude exploratoire relative à la présence potentielle de molécules médicamenteuses et autres composés préoccupants dans des eaux résiduaires et un cours d'eau. Juin 2011.

(101)HEIDLER J, HALDEN RU

Meta-analysis of mass balances examining chemical fate during wastewater treatment.

Environmental Science and Technology 2008 ; 42 (17) : 6324-6332

(102)SEDE ENVIRONNEMENT

Etude préalable à l'épandage de boues de station d'épuration. Dossier de demande d'autorisation. Février 2011.[en ligne].

<http://www.caenlamer.fr/supplementaires/dea/consultation-boues-dea.pdf>

(consulté le 30/08/2011)

PRINCIPAUX SITES INTERNETS

AGENCE DE L'EAU SEINE NORMANDIE (AESN)

<http://www.eau-seine-normandie.fr/>

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
(AFSSAPS)

<http://www.afssaps.fr/>

AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE, DE L'ALIMENTATION, DE
L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES)

<http://www.anses.fr/>

AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE (ANMV)

<http://www.anmv.anses.fr/>

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

<http://www.cnrs.fr>

LYONNAISE DES EAUX

<http://www.lyonnaise-des-eaux.fr/>

MINISTERE DE L'ECOLOGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE, DES
TRANSPORTS ET DU LOGEMENT

<http://www.developpement-durable.gouv.fr>

SUEZ ENVIRONNEMENT

<http://www.suez-environnement.fr/>

VEOLIA EAU

<http://www.veoliaeau.com/>

ANNEXES

Annexe 1: Classes de substances médicamenteuses et nom des principes actifs correspondants identifiées dans les eaux d'après une revue de la littérature (M = métabolite) (50).

CLASSE	MOLECULE	CLASSE	MOLECULE
Agents de contraste iodés	- Iopromide - Iopamidol - Ioméprol - Iohexol - Diatrizoate	Anticancéreux	- Cyclophosphamide - Ifosfamide - Méthotrexate - Bléomycine - Cis-platine - Tamoxifène
Analgésiques et Antalgique	- Antipyrine - Aspirine - Codéine - Dextropropoxyphène - Métamizole - Paracétamol - Phénazone - Tramadaol	Anticoagulants	- Warfarine
Antagonistes de l'angiotensine II	- Valsartan	Anticonvulsivants	- Acide valproïque - Carbamazépine - Gabapentine - Phénitoïne - Primidone - Phénobarbital
Anti-acides	- Ranitidine	Antidépresseurs Anxiolytiques	- Fluoxétine - Amitriptyline - Diazépam - Oxazépam - Nordiazépam - Lofépramine
Anti-arythmiques	- Amiodarone	Anti-diabétiques	- Metformine
Anti-asthmatiques	- Salbutamol	Antifongiques	- Amphotéricine B
Antibiotiques	AMINOGLYCOSIDES - Apramycine - Gentamycine - Kanamycine - Néomycine - Sisomycine	Antigoutteux	- Allopurinol
		Anti-hypertenseurs	- Diltiazem - Enalaprilate - Propanolol

<ul style="list-style-type: none"> - Spectinomycine - Streptomycine B-LACTAMINES <i>PENICILLINES</i> - Amoxicilline - Ampicilline - Azlocilline - Benzylpénicilline - Cephalexine - Cloxacilline - Dicloxacilline - Flucloxacilline - Méthicilline - Mezlocilline - Nafcilline - Oxacilline - Piperacilline - Phénoxy-méthyl-pénicilline - Pénicilline G - Pénicilline V <i>CEPHALOSPORINES</i> - Céfaclor - Céfalexine - Ceftriaxone - Céfalogtine - Céfazoline - Ceftiofur - Céfotaxime - Céfotiam - Cefquinom SULFONAMIDES - Sulfachloropyrazidazine - Sulfadiméthoxazole - Sulfadiazine - Sulfadimidine - Sulfaméthoxazole - Sulfamérazine - Sulfaméthazine - Sulfaméthazole - Sulfapyridine - Sulfasalazine - Sulfathiazole FLUOROQUINOLONES - Acide nalidixique - Ciprofloxacine - Enrofloxacine - Flumequine - Marbofloxacine - Norfloxacine - Ofloxacine MACROLIDES 		Anti-inflammatoires non stéroïdiens	<ul style="list-style-type: none"> - Aminopyrine - Aspirine - Acide salicylique - Acide gentisique - Acide tolfénamique - Ibuprofène - Naproxène - Diclofénac - Kétoprofène - Acide méfénamique - Indométhacine - Aminophénazone - Propyphénazone
		Antiischémiques	<ul style="list-style-type: none"> - Buflomédil - Naftidrofuryl
		Antiparasitaires	<ul style="list-style-type: none"> - Ivermectine - Métro-nidazole
		Antipsychotiques	<ul style="list-style-type: none"> - Cyamémazine
		Antiseptiques	<ul style="list-style-type: none"> - Triclosan
		B-bloquants	<ul style="list-style-type: none"> - Acébutolol - Bétaxolol - Bisoprolol - Carazolol - Nadolol - Propanolol - Métoprolol - Aténolol - Sotalol - Timolol
		Bloquants des canaux calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Diltiazem
		Bronchodilatateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Terbutaline - Fenoterol - Clinbuterol - Salbutamol
		Diurétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Furosémide
		Produits de diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - Gadolinium
		Radionucléides	<ul style="list-style-type: none"> - Technetium 99m - Iode 131 et 123 - Thallium 201 - Gallium 67 - Indium 111

	<ul style="list-style-type: none"> - Azithromycine - Clarithromycine - Erythromycine - Oléandomycine - Roxithromycine - Spiramycine - Tylosine - Vancomycine 	Régulateurs lipidiques	<ul style="list-style-type: none"> - Gemfibrozil - Fénofibrate et acide fénofibrique - Bézafrabrate - Pravastatine
	<p><i>LINCOSAMIDES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clindamycine - Lincomycine <p><i>PHENICOLES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chloramphénicol <p><i>TETRACYCLINES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorotétracycline - Doxycycline - Oxytétracycline - Tétracycline <p><i>TRIMETHOPRIM</i></p>	Stéroïdes et hormones	<ul style="list-style-type: none"> - Cis androstérone - Coprostanol - 17α-éthynyl Estradiol - 17β-éthynyl Estradiol - Estriol - Estrone - Progestérone - Testostérone - Diethylstilbestrol et acétate
	<p><i>POLYPEPTIDES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bacitracine - Néomycine <p><i>POLYETHERS</i></p> <p><i>IONOPHORES</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Monensine - Virginiamycine - Carbodox 	Stimulants cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> - Digoxine
		Stimulants SNC	<ul style="list-style-type: none"> - Caféine - Diméthyl-xanthine (M)
		Substances illicites	<ul style="list-style-type: none"> - Amphétamine - Benzoylécgonine - Cocaïne

Annexe 2 : Liste des communes raccordées à la station d'épuration de Mondeville.

Communes raccordées	
Anisy	Giberville
Anguerny	Grentheville
Authie	Hermanville sur Mer
Bénouville	Hérouville-Saint-Clair
Biéville-Beuville	Hubert Folie
Blainville-sur-Orne	Ifs
Bourguebus	Lions sur Mer
Bretteville-sur-Odon	Louvigny
Caen	Maltot
Cairon	Mathieu
Cambes-en-Plaine	Mondeville
Carpiquet	Périers sur le Dan
Cheux	Rosel
Colleville Montgoméry	Rots
Colombelles	Saint Aubin d'Arquenay
Colomby sur Thaon	Saint Contest
Cormelles-le-Royal	Saint Germain la Blanche Herbe
Cuverville	Saint Manvieu Norrey
Démouville	Soliers
Epron	Tilly-la-Campagne
Fleury-sur-Orne	Villons les Buissons

ANNEE 2011

EDARD CHARLOTTE

CONTAMINATION DU MILIEU HYDRIQUE PAR LES RESIDUS DE MEDICAMENTS HUMAINS ET VETERINAIRES : APPLICATION A L'ETUDE DE LA PRESENCE DE FLUOROQUINOLONES A USAGE HUMAIN ET VETERINAIRE DANS L'EAU.

RESUME

L'eau est actuellement à l'origine de nombreuses pollutions d'origine anthropique et notamment de pollutions médicamenteuses. Parmi les molécules potentiellement nocives pour l'environnement, les antibiotiques, et plus particulièrement les fluoroquinolones, sont responsables d'importants problèmes de santé publique, engendrés par le développement de résistances bactériennes liées à leur forte consommation et leur mauvais usage.

L'utilisation des fluoroquinolones à la fois en pratique humaine et vétérinaire nous a amené à réaliser une étude portant sur l'analyse des résidus de fluoroquinolones sur différents sites géographiques (Calvados, Orne et Manche) et à différentes étapes du circuit du cycle de l'eau.

Les résultats de cette étude ont montré que les fluoroquinolones étudiées ont été retrouvées tout au long du cycle de l'eau et principalement à la sortie d'établissements hospitaliers comme le CHU de Caen. Il a également été observé un taux d'élimination des fluoroquinolones dans les eaux en sortie de STEP de près de 70 %.

Cette étude a ainsi mis en évidence la présence de fluoroquinolones humaines au sein des différentes étapes du cycle de l'eau et montre la nécessité d'évaluer les conséquences environnementales et sanitaires liées à la présence de ces antibiotiques dans l'environnement.

MOTS-CLES

Médicaments, eau – contamination, antibiotiques, fluoroquinolones

ADRESSE

La Garenne
72610 ARÇONNAY

