

# Antibiotiques: Le revers de la médaille

**Des antibiotiques largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire sont maintenant détectables dans les eaux usées et les eaux naturelles suisses. Des études menées à l'EAWAG montrent les différentes voies de contamination du milieu aquatique empruntées par les différents antibiotiques: on trouve les antibiotiques à usage humain dans les effluents des stations d'épuration et à des concentrations plus faibles même dans les eaux de surface. On trouve par contre très peu d'antibiotiques à usage vétérinaire dans les effluents de stations mais ils sont présents dans certaines eaux de surface. On ignore encore les effets des antibiotiques sur les écosystèmes aquatiques et sur la santé humaine – en particulier en ce qui concerne la résistance croissante des bactéries pathogènes.**

Les produits pharmaceutiques sont déversés dans le milieu aquatique par les excréments humains et animaux et par leur évacuation inappropriée. Il faut faire la distinction entre les voies de contamination empruntées par les produits pharmaceutiques à usage humain et par ceux à usage vétérinaire (Fig. 1). Les médicaments à usage humain aboutissent dans un premier temps dans les stations de traitement des eaux polluées (STEP) avec les eaux usées des ménages et des hôpitaux. Lors du processus d'épuration, ils ne sont cependant pas totalement éliminés et ils finissent par être rejetés dans les eaux de surface. Les produits pharmaceutiques à usage vétérinaire, quant à eux, sont épandus sur les champs avec les excréments animaux et le purin et soit ils atteignent directement les eaux de surface par drainage, soit ils s'infiltrent dans les sols et les eaux souterraines. En général, les produits pharmaceutiques ne sont présents dans les eaux qu'à de très faibles concentrations. Il est tout de même important de savoir si les traces de médicaments représentent un danger pour les écosystèmes aquatiques. Les antibiotiques méritent une attention particulière étant donné que l'on ignore encore actuellement si leur présence dans les eaux ne contribuerait pas à une progression de la résistance de micro-organismes potentiellement pathogènes vis-à-vis des antibiotiques employés pour les combattre.

## Consommation d'antibiotiques en Suisse

En 1997 près de 90 tonnes d'antibiotiques ont été appliqués en Suisse (y compris les sulfonamides), dont 38% en médecine humaine et 62% en médecine vétérinaire [1–3]. En médecine vétérinaire, les antibiotiques sont employés comme promoteurs de croissance antimicrobiens, comme aliments médicamenteux pour animaux ou bien comme thérapie dans des cas isolés. L'emploi de promoteurs de croissance antimicrobiens en Suisse a cependant pratiquement disparu depuis son interdiction en 1999 [3]. De même, la quantité d'antibiotiques employés dans les aliments médicamenteux pour animaux a baissé de 33% jusqu'en l'an 2000, pour atteindre 17,3 tonnes. Par contre, la quantité d'antibiotiques appliqués à des fins thérapeutiques à des animaux isolés a augmenté de 27%, atteignant 21,6 tonnes. La quantité d'antibiotiques utilisés en Suisse pour la santé humaine est à peu près constante depuis 1992, avec une valeur d'env. 34 tonnes. Les bêta-lactamines, dont font partie les pénicillines et les ampicillines, en constituent la majeure partie, avec env. 18 tonnes en 1997, suivis des sulfonamides avec 5,5 tonnes, des macrolides avec 4,3 tonnes, et des fluoroquinolones avec 3,9 tonnes.

Au vu de ces chiffres, il semble important d'évaluer la quantité d'antibiotiques qui atteint réellement le milieu naturel. Les pre-

mières études menées en Allemagne et aux USA ont permis de mesurer des concentrations de traces d'antibiotiques dans les eaux de surface [4–6]. Quelle est cependant la situation en Suisse? L'EAWAG s'est donné pour but de répondre à cette question. Etant donné que les bêta-lactamines subissent assez rapidement une dégradation chimique, l'EAWAG se concentre sur les sulfonamides, les macrolides et les fluoroquinolones. L'étude présente porte sur l'élaboration d'analyses de flux de matières permettant de caractériser le comportement des antibiotiques au cours du traitement des eaux usées ainsi que leur déversement dans le milieu aquatique. Mais avant toute chose, il a été nécessaire de mettre au point des méthodes analytiques pour détecter chaque antibiotique.

## Les antibiotiques à base de sulfonamides et macrolides

La concentration des antibiotiques de la famille des sulfonamides et de celle des macrolides a été déterminée dans les eaux traitées de quatre stations d'épuration des eaux usées du canton de Zurich (échantillons mixtes journaliers) ainsi que dans des

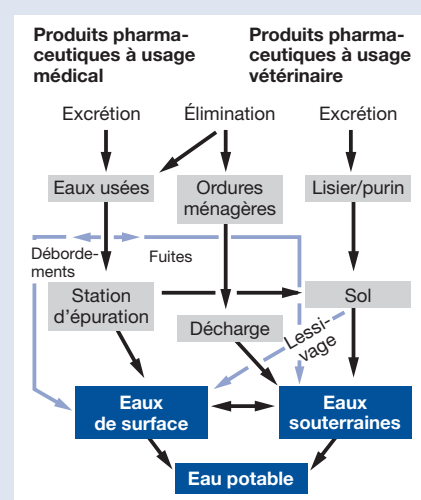


Fig. 1: Les produits pharmaceutiques à usage vétérinaire et médical empruntent différentes voies pour contaminer les eaux.

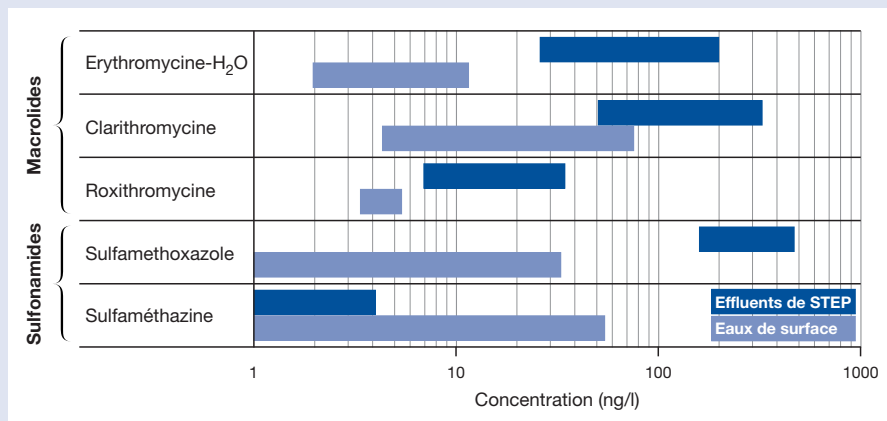


Fig. 2: Concentrations de sulfonamides et macrolides dans les effluents de stations d'épuration et dans les eaux de surface des cantons de Zurich et de Lucerne.

échantillons prélevés au hasard dans différents cours d'eau et lacs des cantons de Zurich et de Lucerne. La détection des antibiotiques a été réalisée grâce à une méthode basée sur une extraction en phase solide et une chromatographie en phase liquide couplée directement à la spectrométrie de masse. La figure 2 indique les étendues de concentration obtenues. Il apparaît clairement que la concentration de l'antibiotique vétérinaire sulfaméthazine est moins élevée dans les effluents de stations d'épuration que dans les eaux de surface, ce qui semble indiquer que les antibiotiques vétérinaires passent directement des champs au milieu aquatique avec les excréments animaux et le purin. Des études récentes menées dans des exploitations agricoles sélectionnées qui utilisent la sulfaméthazine pour le traitement thérapeutique ou l'alimentation médicamenteuse de porcs et de veaux confirment la présence de cet antibiotique dans le purin. La sulfaméthazine et son métabolite la N<sup>4</sup>-acétyl sulfaméthazine ont été détectées dans le purin à des concentra-

tions allant respectivement jusqu'à 8,7 et 2,6 mg/kg de purin liquide, pour une part de matières sèches de 3,3% [7, 8]. Contrairement aux antibiotiques vétérinaires, les antibiotiques utilisés pour la santé humaine présentent des concentrations plus élevées dans les effluents de stations d'épuration que dans les lacs et cours d'eau étudiés (Fig. 2). Les différences de concentration mesurées correspondent à un facteur de dilution de 2 à 20. Ces différences s'expliquent par le fait que les antibiotiques utilisés en médecine humaine transitent d'abord des ménages et hôpitaux jusqu'aux stations d'épuration à partir desquelles ils sont rejetés dans les eaux de surface après leur élimination incomplète des eaux usées.

Les charges d'antibiotiques varient fortement suivant les bassins d'alimentation des stations d'épuration. Les quantités journalières d'érythromycine, de clarithromycine et de roxithromycine, tous des macrolides, sont 5 à 30 fois plus élevées dans les effluents de la STEP de Werdhoelzli à Zurich que dans ceux de la STEP à Duebendorf. A titre d'exemple, la charge journalière en clarithromycine atteint une moyenne de 48 g à la STEP de Werdhoelzli, mais n'est que de 1,6 g à Duebendorf. Cette différence peut s'expliquer par le fait que 8 fois plus d'habitants sont rattachés à la STEP de Werdhoelzli qu'à celle de Duebendorf. A cela s'ajoutent les migrants journaliers qui viennent travailler à Zurich et évidemment la plupart des hôpitaux de cette agglomération.

### Les antibiotiques à base de fluoroquinolones

Pour pouvoir suivre le destin de la ciprofloxacine et de la norfloxacine, les principaux fluoroquinolones employés en médecine humaine, pendant l'épuration des eaux

usées, leurs concentrations ont été mesurées dans des échantillons moyens journaliers prélevés dans l'affluent et dans l'effluent de quatre stations d'épuration du canton de Zurich [9–11]. Les échantillons d'affluent ont été prélevés après le prétraitement mécanique, ceux de l'effluent après l'épuration biologique et la filtration. Une nouvelle méthode a été mise au point pour l'identification des fluoroquinolones. Après extraction de la phase solide, ces substances sont quantifiées à l'aide de la chromatographie en phase liquide suivie d'une détection par fluorescence. La figure 3 montre que les concentrations des deux fluoroquinolones sont nettement plus élevées dans l'affluent que dans l'effluent. Les valeurs que nous avons obtenues indiquent une réduction de la charge en fluoroquinolones de 70 à 80% lors du traitement des eaux usées. Le reste est rejeté dans les eaux de surface avec les effluents des stations d'épuration. Ainsi, des concentrations de ciprofloxacine et de norfloxacine allant jusqu'à 18 ng/l ont encore été mesurées dans la Glatt, une rivière qui recueille les effluents de diverses stations d'épuration. Des études portant sur le destin des fluoroquinolones dans les stations d'épuration laissent penser que ces composés ne sont pas dégradés mais qu'ils se retrouvent pratiquement intacts dans les boues d'épuration.

Jusqu'à présent, ni la présence de fluoroquinolones, ni celle de sulfonamides ou de macrolides n'a été détectée dans les eaux souterraines ou potables suisses.

### Les projets de l'EAWAG sur l'élimination des antibiotiques des eaux usées

Des études sont en cours ou prévues à l'EAWAG pour étudier en détail le comportement des antibiotiques lors de l'épuration des eaux usées et comparer différentes technologies de traitement des eaux. Le projet européen POSEIDON a pour but de tester l'efficacité d'élimination des antibiotiques et autres produits pharmaceutiques de diverses technologies d'épuration et de potabilisation. Ce projet envisage en particulier de comparer les nouvelles technologies de membrane avec les procédés classiques des boues activées et des lits bactériens. Les technologies de membrane permettent de travailler avec des boues plus âgées et plus concentrées. Des bactéries à croissance lente auraient alors le temps de s'installer dans les boues activées permettant éventuellement le développement de spécialistes capables de dégrader certains micropolluants comme p. ex. les

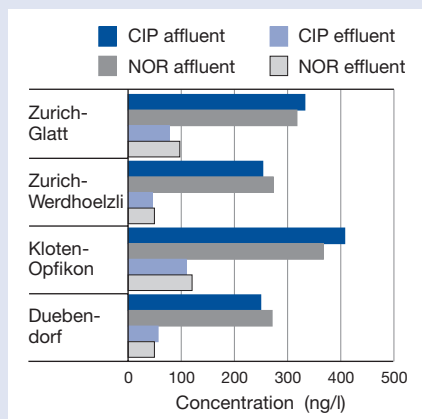


Fig. 3: Concentrations des fluoroquinolones ciprofloxacine (CIP) et norfloxacine (NOR) dans les affluents et les effluents de diverses stations d'épuration du canton de Zurich.



R. Schaffner, EAWAG

Les antibiotiques: des médicaments efficaces s'ils sont correctement utilisés.

antibiotiques. Le projet de recherche interdisciplinaire NOVAQUATIS de l'EAWAG est basé sur l'idée d'un captage à la source des produits pharmaceutiques ou autres substances indésirables qui ne transiteraient ainsi plus vers les stations d'épuration. L'utilisation des toilettes No-Mix permet de recueillir l'urine séparément et si possible non diluée, c'est à dire mélangée à très peu d'eau de chasse, et de la traiter ensuite selon un procédé technique particulier.

## Evaluation des risques

Etant donné leur persistance dans l'eau, il est très important d'évaluer les effets des antibiotiques sur le milieu aquatique, en accordant une attention particulière à l'étude des phénomènes de résistance aux antibiotiques. Dans l'état actuel des connaissances, les diverses formes de résistance sont transmises à l'homme soit dans les hôpitaux, soit par les aliments provenant de la production animale. [12]. Les concentrations d'antibiotiques rencontrées dans l'environnement peuvent-elles également contribuer à une propagation des cas de résistance? Cette question est l'une de celles traitées par le Programme National de Recherche PNR 49 du Fonds National Suisse consacré à l'étude de la résistance aux antibiotiques.

L'augmentation des cas d'allergie observée ces dernières années est un autre effet imputable à l'utilisation continue d'antibiotiques. Une allergie à la pénicilline p. ex. peut ainsi se déclarer suite à un contact répété avec de faibles quantités d'antibiotiques [13].

L'évaluation des effets écotoxicologiques de concentrations de traces est extrêmement difficile actuellement, étant donné que l'on manque de données. La Commission européenne travaille en ce moment à l'élaboration de nouvelles directives prévoyant une évaluation des risques écotoxicologiques provenant des produits pharmaceutiques

destinés à l'homme avant leur mise sur le marché, comme elle est déjà pratiquée depuis 1998 pour les produits vétérinaires.

## Application ciblée et évacuation appropriée des antibiotiques

Les antibiotiques sont indiscutablement d'une grande utilité pour le traitement thérapeutique tant dans le domaine humain qu'animal. Il est cependant possible de limiter les rejets d'antibiotiques dans l'environnement en les appliquant de manière plus ciblée et en respectant certaines règles lors de leur évacuation. Il convient de ne prendre des antibiotiques qu'en cas de nécessité, et ce, à la dose recommandée et sur une durée assez longue. Il est donc très important d'informer les patients et les médecins. Dans le domaine de la médecine vétérinaire, un premier pas a été fait en direction d'une baisse de la consommation d'antibiotiques en interdisant en Suisse les promoteurs de croissance antimicrobiens. Mais ils faudrait sérieusement envisager de ne plus utiliser simultanément des produits identiques ou similaires en médecine vétérinaire et en médecine humaine. On rencontre en effet de plus en plus de cas de résistances croisées. On entend par là l'extension de la résistance développée par un micro-organisme contre un antibiotique particulier à d'autres antibiotiques de structure chimique similaire ou appartenant au même groupe.

Conclusion: De nombreuses recherches sont encore nécessaires avant que l'on

puisse définitivement estimer le danger que représentent les antibiotiques rejetés dans le milieu naturel. Il nous faut donc améliorer nos connaissances sur le comportement des antibiotiques dans l'environnement, sur leur élimination dans les stations d'épuration des eaux usées ou de potabilisation des eaux, sur leur comportement dans les boues d'épuration et le purin, ainsi que sur leurs effets écotoxicologiques.

## Remerciements

Travaux bénéficiant du financement de la société Bayer AG (Wuppertal) et d'une bourse Wilhelm Simon Fellowship attribuée à Norriell S. Nipales par l'ICSC-World Laboratory.

Pour plus d'informations:

- [www.eu-poseidon.com](http://www.eu-poseidon.com)
- [www.novaquatis.eawag.ch](http://www.novaquatis.eawag.ch)
- [www.snf.ch/fr/rep/nat/nat\\_nrp\\_49.asp](http://www.snf.ch/fr/rep/nat/nat_nrp_49.asp)
- [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)



Christa S. McArdell, chimiste, chercheur à la division «Composés polluants» et chargée de cours dans les départements de Sciences de l'Environnement et de Génie Civil, Génie de l'Environnement et Géomatique de l'EPF de Zurich. Elle étudie l'apparition et le comportement de polluants chimiques dans le traitement des eaux usées et dans les eaux naturelles.

Coauteurs: Alfredo C. Alder, Eva M. Golet, Eva Molnar, Norriell S. Nipales, Walter Giger

- [1] Treuhandstelle der Schweizerischen Antibiotika-Importeure (TSA) (1998): Jahresbericht. Bern.
- [2] Schweizerische Marktstatistik (1999).
- [3] Bundesamt für Landwirtschaft (2001): Im Veterinärbereich verwendete Antibiotika. Bern.
- [4] Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K.-L. (1999): Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment* 225, 109–118.
- [5] Lindsey M.E., Meyer M., Thurman E.M. (2001): Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in ground water and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 73, 4640–4646.
- [6] Sacher F., Lange F.T., Brauch H.-J., Blankenhorn I. (2001): Pharmaceuticals in ground waters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Journal of Chromatography A* 938, 199–210.
- [7] Haller M. (2000): Analytik von antimikrobiellen Wirkstoffen in Exkrementen von Nutztieren: Messung von Sulfonamiden, Chloramphenicol und Trimethoprim in Gülle mit HPLC-MS. Masters thesis ETH Zurich, 30 p.
- [8] Haller M.Y., Müller S.R., McArdell C.S., Alder A.C., Suter M.J.-F. (2002): Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 952, 111–120.
- [9] Alder A.C., McArdell C.S., Golet E.M., Ibric S., Molnar E., Nipales N.S., Giger W. (2001): Occurrence and fate of fluoroquinolone, macrolide, and sulfonamide antibiotics during wastewater treatment and in ambient waters in Switzerland. In: Daughton C.G., Jones-Lepp T. (eds.) *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: scientific and regulatory issues*. American Chemical Society, Symposium Series 791, 56–69.
- [10] Golet E.M., Alder A.C., Giger W. (2002): Exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in the Glatt river watershed, Switzerland. in preparation.
- [11] Golet E.M., Alder A.C., Hartmann A., Ternes T.A., Giger W. (2001): Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Analytical Chemistry* 73, 3632–3638.
- [12] Perreten V., Schwarz F., Cresta L., Boegli M., Dasen G., Teuber M. (1997): Antibiotic resistance spread in food. *Nature* 389, 801–802.
- [13] Wiedemann B. (2001): Antibiotika im Wasser: Gefahr für Mensch und Umwelt. Wissenschaftspressekonferenz in Bonn vom 26. Juni 2001 zum Thema: Antibiotika im Wasser – Gefahren für Mensch und Umwelt durch Arzneimittelrückstände?