


Agence de l'Eau Rhin Meuse



BILAN, PAR ENQUETE, DES REJETS DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISES EN USAGE VETERINAIRE OU HUMAIN DANS LE BASSIN RHIN-MEUSE

Rapport final

ALGROS Emilie
JOURDAIN Marie-José
Service Impact sur les Milieux

A : Vandoeuvre-lès-Nancy	Le : 31/12/2004	
	<p>Siège social 11bis rue Gabriel Péri – BP 286 54515 Vandoeuvre-lès-Nancy</p> <p>☎ 03 83 50 36 00 - Fax : 03 83 50 36 99</p>	<p>Service Impact sur les Milieux 11bis rue Gabriel Péri – BP 286 54515 Vandoeuvre-lès-Nancy</p> <p>☎ : 03 83 50 36 08 - Fax 03 83 56 84 22 e-mail : impactmilieux@irh.fr</p>

AVANT-PROPOS

Ce rapport est constitué d'une partie papier comprenant le corps du rapport, les annexes papiers, des « fiches antibiotiques », des « fiches stations d'épuration ». De plus des annexes informatiques sont fournies sous forme de CR-rom.

NB : Une version informatique du rapport, des fiches « antibiotiques » et des fiches « stations d'épuration » est également fournie.

RESUME

Depuis quelques années, la contamination potentielle de l'environnement par les substances pharmaceutiques et notamment les antibiotiques est une problématique en émergence. En effet ces molécules sont consommées en quantités importantes pour les usages humains et vétérinaires. De plus, si ces molécules sont au départ développées pour avoir des effets biologiques, il est vraisemblable qu'elles puissent également engendrer des effets sur les organismes non cibles.

Cette étude a eu pour objectif de réaliser un bilan des consommations d'antibiotiques sur le bassin Rhin-Meuse par les médecines humaines et vétérinaires afin d'estimer des concentrations environnementales et d'orienter les actions de l'Agence de l'Eau.

Une enquête menée en 2004 auprès des répartiteurs pharmaceutiques et des établissements hospitaliers du bassin a permis d'estimer la consommation humaine d'antibiotiques : elle s'élève à environ 46 tonnes de matières actives/an dans le bassin Rhin-Meuse. Les molécules les plus utilisées appartiennent aux familles des pénicillines et des macrolides.

A partir de données de consommation à l'échelle de la France de 2000 et d'informations concernant la taille des cheptels présents sur le bassin, il a été estimé que la médecine vétérinaire administre environ 41 tonnes de matières actives antibiotiques par année, les familles les plus employées étant des tétracyclines et des sulfamides.

A partir de ces données, des concentrations environnementales en antibiotiques à usage humain ont ensuite été estimées dans les eaux usées des stations d'épuration et dans les eaux de surface en aval de leurs rejets. En intégrant les données de métabolisme disponibles des antibiotiques et les données de volumes d'eaux usées en entrée des stations d'épuration fournis par l'Agence de l'Eau et, en posant certaines hypothèses maximalistes : - pas de dégradation dans l'environnement, - pas d'élimination en station d'épuration, - prise en compte du débit mensuel minimal de chaque année civile ayant la probabilité 1/10 de ne pas être dépassé une année donnée (QMNA 1/10) pour les milieux récepteurs - , les concentrations estimées obtenues pour l'ensemble des antibiotiques à usage humain varient :

- de 2,3 µg/L à 8,1 mg/L dans les eaux usées
- de <0,001 µg/L à 4,2 mg/L dans les eaux de surface.

Une évaluation des risques au moyen du modèle PEC/PNEC (Predictive Environmental Concentration / Predictive No Effect Concentration) a été réalisée pour les eaux de surface en aval des rejets des stations d'épuration. Plus de 90% des lieux présentent des rapports PEC/PNEC supérieurs à 1 (signifiant que des risques potentiels existent pour la vie aquatique) pour au moins 1 molécule antibiotique. Toutefois, la validité de ces résultats semble limitée et mériterait d'être vérifiée du fait d'un grand nombre d'incertitudes concernant les effets toxiques potentiels et les concentrations prédites estimées.

Cependant la démarche aura permis de proposer des pistes de sélection de sites d'échantillonnage et de molécules à rechercher préférentiellement au cours de campagnes d'analyses dans le bassin Rhin-Meuse.

SOMMAIRE

TABLE DES FIGURES.....	6
TABLE DES TABLEAUX	7
I. OBJET DU RAPPORT.....	9
I.1. OBJET DE L'ETUDE	10
I.2. CONTEXTE GENERAL DU PROGRAMME DE RECHERCHE	10
I.3. EXPOSE DU PROJET.....	12
II. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES	13
II.1. DEFINITION	14
II.2. FAMILLES ET MOLECULES UTILISEES	14
III. ANTIBIOTIQUES A USAGE HUMAIN.....	18
III.1. Consommation des antibiotiques à usage humain	19
III.1.1 Consommation ambulatoire	19
III.1.2 Consommation hospitalière	30
III.1.3 Consommation totale humaine	37
III.2. Voies d'introduction des antibiotiques à usage humain dans l'environnement...41	
III.3. Estimations de concentrations en antibiotiques dans les eaux usées et les eaux de surface en aval des rejets de STEP	44
III.3.1 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les eaux usées des stations d'épuration du bassin Rhin-Meuse.....	44
III.3.2 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les eaux de surface en aval des stations d'épuration du bassin Rhin-Meuse.	50
III.3.3 Evaluation des risques pour la vie aquatique en aval des rejets de STEP	53
III.3.4 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les boues de stations d'épuration.....	59
III.3.5 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les eaux usées hospitalières.	60
IV. ANTIBIOTIQUES A USAGE VETERINAIRE.....	61
IV.1. Consommation des antibiotiques à usage vétérinaire.....	62
IV.1.1 Estimation à partir des données à l'échelle de la France (Moulin et Roux, 2004) 62	
IV.1.2 Autres organismes.....	66
IV.1.3 Consommation totale.....	66
IV.2. Voies d'introduction des antibiotiques à usage vétérinaire dans l'environnement. 68	
IV.3. Estimation de concentrations environnementales dans les déjections animales et les sols amendés.....	71
V. DISCUSSION	74
V.1. Discussion concernant les données de consommation recueillies.....	75
V.1.1 Données de consommation humaine	75
V.1.2 Consommation vétérinaire	76
V.2. Discussion concernant l'estimation des concentrations dans les eaux usées et dans les eaux de surface en aval des rejets de STEP (PEC).	77

V.2.1	Les volumes d'eaux usées	77
V.2.2	Les débits d'étiage des milieux récepteurs des rejets de STEP et les facteurs de dilution entre eaux de surface et eaux épurées.....	77
V.2.3	Hypothèses posées	77
V.2.4	Concentrations estimées et concentrations mesurées	79
V.3.	Discussion concernant l'évaluation des risques réalisée au moyen d'un modèle PEC/PNEC.....	80
V.3.1	Les PEC.....	80
V.3.2	Les PNEC	80
V.3.3	Autres points concernant l'évaluation des risques réalisée.....	80
VI.	CONCLUSION	82
VI.1.	CONCLUSION.....	83
VI.2.	PROPOSITIONS DE LISTE DE MOLECULES ET DE SITES A INVESTIGUER DANS LE BASSIN RHIN-MEUSE	83
VI.2.1	Sélection des molécules à rechercher au cours d'analyses	83
VI.2.2	Sélection de sites à explorer.....	85
VII.	BIBLIOGRAPHIE	87
VIII.	ANNEXES	95
	Annexe I : Quantités d'antibiotiques consommées en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse et parts relatives	96
	Annexe II : Liste des hôpitaux ..	98
	Annexe III : Questionnaire envoyé aux hôpitaux/cliniques du bassin Rhin-Meuse .	106
	Annexe IV : Quantités d'antibiotiques consommées à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse et parts relatives.. ..	112
	Annexe V : Quantités d'antibiotiques consommées par la médecine humaine (ambulatoire et hospitalière) dans le bassin Rhin-Meuse	114
	Annexe VI : Niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées des STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L).. ..	117
	Annexe VII : Niveaux de concentrations estimées dans les eaux de surface en aval des rejets de STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L).....	121
	Annexe VIII : Données écotoxicologiques concernant les antibiotiques sur les organismes aquatiques (données de laboratoire)	125
	Annexe IX : Données écotoxicologiques établies à partir du modèle de relation structure-activité (ECOSAR) (Sanderson <i>et al.</i> , 2004).....	133
	Annexe X : Quantités d'antibiotiques excrétés par les hommes dans le bassin Rhin-Meuse.....	135
	Annexe XI : Cantons dans lesquels les sols agricoles sont amendés par des boues de stations d'épuration (AGRESTE, 2000)	137
	Annexe XII : Concentrations en antibiotiques estimées dans les eaux usées hospitalières de 8 établissements du bassin Rhin-Meuse.	138
	Annexe XIII : Cantons dans lesquels les sols agricoles sont amendés par des fumiers/lisiers animaux dans le bassin Rhin-Meuse (AGRESTE, 2000).....	140
	Annexe XIV : PNEC aquatiques des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire dans l'ordre croissant de toxicité (de la PNEC la plus faible à la plus élevée).....	141
IX.	ANNEXES INFORMATIQUES	143
X.	FICHES ANTIBIOTIQUES	152
XI.	FICHES STATIONS D'EPURATION	157

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Le circuit du médicament en France (hors départements d'outre-mer) (CRSP, 2004).	19
Figure 2 : Part des familles d'antibiotiques dans la consommation totale en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse (en % des quantités totales).	21
Figure 3 : Principes actifs les plus utilisés en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse (source : interrogation des répartiteurs pharmaceutiques).	22
Figure 4 : Part des familles d'antibiotiques dans la consommation totale hospitalière dans le bassin Rhin-Meuse (en % des quantités totales). (source : interrogation des hôpitaux/cliniques du bassin)	32
Figure 5 : Principes actifs les plus utilisés à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse	33
Figure 6: Part des familles d'antibiotiques dans la consommation totale en médecine humaine (ambulatoire et hospitalière) dans le bassin Rhin-Meuse (en % des quantités totales).....	38
Figure 7: Principes actifs les plus utilisées en médecine humaine (ambulatoire et hospitalière) dans le bassin Rhin-Meuse (source : interrogation des répartiteurs pharmaceutiques et des hôpitaux/cliniques du bassin).	39
Figure 8 : Voies d'introduction dans l'environnement des médicaments à usage humain.	42
Figure 9 : Estimations des quantités de sulfaméthoxazole rejetées dans l'environnement dans le bassin Rhin-Meuse.	43
Figure 10 : STEP pour lesquelles les concentrations estimées en antibiotiques dans les eaux usées sont les plus élevées (avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM).	47
Figure 11 : STEP pour lesquelles les concentrations estimées en antibiotiques dans les eaux usées sont les plus élevées (avec volumes d'eaux usées = 200L/hab/j).	48
Figure 12 : Concentrations estimées pour l'ensemble des antibiotiques dans les eaux de surface situées en aval des rejets de STEP. (avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM)	51
Figure 13 : Répartition des ventes d'antibiotiques par catégorie d'animaux en France en 2001 (Moulin et Roux, 2004).	62
Figure 14 : Répartition des consommations antibiotiques par espèces animales dans le bassin Rhin-Meuse.....	64
Figure 15 : Parts des familles d'antibiotiques dans la consommation totale vétérinaire sur le bassin Rhin-Meuse.....	65
Figure 16: Voies d'introduction dans l'environnement des médicaments vétérinaires (ordres de grandeurs des quantités présentes).	69
Figure 17: Balance massique en ciprofloxacine et norfloxacine dans une station d'épuration biologique en Suisse (d'après Golet <i>et al.</i> , 2003).....	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans différentes matrices environnementales.	11
Tableau 2 : Performance des procédés de traitement pour l'élimination de composés pharmaceutiques (Ternes <i>et al.</i> , 2004).....	12
Tableau 3: Mécanismes d'actions des principales familles d'antibiotiques (AFECT, 1992 ; EMEA, 1999 ; Yala <i>et al.</i> , 2001 ;).....	15
Tableau 4 : Liste des molécules antibiotiques utilisées en France pour les usages humains et vétérinaires.....	16
Tableau 5 : Quantités d'antibiotiques utilisées en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse (sources : interrogation des répartiteurs pharmaceutiques).....	20
Tableau 6: Nombre de DDD/1000 personnes/ jour des antibactériens J01 consommés en ambulatoire en 1997 et 2001 dans certains pays européens.....	24
Tableau 7 : Nombre de DDD/1000 personnes/ jour par famille d'antibiotiques consommés en ambulatoire en 1997 et 2001 en France.....	25
Tableau 8 : Quantités d'antibiotiques consommées en ambulatoire dans le bassin Rhin Meuse selon les données de Cars <i>et al</i> (2001).....	26
Tableau 9 : Quantités d'antibiotiques consommées en ambulatoire dans le bassin Rhin Meuse selon les données du projet ESAC (2003).....	27
Tableau 10 : Quantités d'antibiotiques consommées par les hommes en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives).....	28
Tableau 11 : Nombre d'établissements (ou groupe d'établissements) par catégories établies en fonction du nombre de lits.	30
Tableau 12 : Quantités d'antibiotiques consommées par an dans les hôpitaux/cliniques du bassin Rhin-Meuse. (source : interrogation des hôpitaux/cliniques du bassin).....	31
Tableau 13 : Consommation moyenne d'antibiotiques dans les différentes catégories d'hôpitaux/cliniques.	31
Tableau 14 : Nombre de DDD/1000 personnes/ jour des antibactériens J01 consommés à l'hôpital en 2001 en France (ESAC, 2003).....	34
Tableau 15 : Quantités d'antibiotiques consommées à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse selon les données du projet ESAC (2003).	35
Tableau 16 : Nombre de DDD/1000 personnes/ jour des antibactériens J01 consommés en ambulatoire en 1997 et 2001 dans certains pays européens.....	36
Tableau 17 : Quantités d'antibiotiques consommées par les Hommes à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives).....	37
Tableau 18: Quantités d'antibiotiques consommées par les hommes dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives).....	37
Tableau 19 : Taux d'excrétion dans les urines et les fèces sous forme de molécules mères actives après administration aux hommes (Kümmerer et Henninger, 2003).....	46
Tableau 20 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux usées brutes urbaines et d'eaux après épuration.	49
Tableau 21 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux de surface.	52
Tableau 22 : Méthode de calcul des PNEC pour les micropolluants aquatiques selon la Communauté Européenne (EC, 2003).....	53
Tableau 23 : PNEC aquatiques des antibiotiques utilisés en médecine humaine classés dans l'ordre croissant de toxicité (de la PNEC la plus faible à la plus élevée).....	54
Tableau 24 : Nombres de STEP au niveau desquelles le milieu aquatique est potentiellement menacé pour au moins une molécule antibiotique.	57
Tableau 25 : Concentrations en antibiotiques dans les boues résiduaires de stations d'épuration.....	59

Tableau 26 : Quantités de principes actifs antibiotiques vendus en France en 1999, 2000 et 2001 pour des usages vétérinaires (animaux consommables et de compagnie confondus) (Moulin et Roux, 2004).	62
Tableau 27 : Répartition par espèce des ventes d'antibiotiques en France (Moulin et Roux, 2004).	63
Tableau 28 : Nombre d'animaux et quantités d'antibiotiques consommées dans le bassin Rhin-Meuse.	63
Tableau 29 : Quantités de familles d'antibiotiques consommées par les animaux de production dans le bassin Rhin-Meuse.	64
Tableau 30 : Familles et molécules antibiotiques faisant partie des plus utilisées en médecine vétérinaire (d'après des communications personnelles, 2004).....	65
Tableau 31 : Quantités d'antibiotiques consommées par les Hommes et les animaux consommables dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives).....	66
Tableau 32 : Quantités d'antibiotiques consommées par unité de poids corporel par les hommes et les animaux consommables.	67
Tableau 33 : Concentrations d'antibiotiques dans les déjections animales et les sols amendés dans le Bas-Rhin.	71
Tableau 34: Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans des fumiers/lisiers animaux.	72
Tableau 35 : Concentrations maximales en antibiotiques dans les sols amendés par des fumiers/lisiers animaux.	72
Tableau 36 : Taux d'élimination de quelques antibiotiques lors des traitements d'eaux usées.	78
Tableau 37 : Proposition d'une liste de molécules à usage humain à rechercher préférentiellement au cours d'analyses.	84
Tableau 38 : Proposition d'une liste de molécules à usage vétérinaire à rechercher préférentiellement au cours d'analyses.	84
Tableau 39 : Stations au niveau desquelles des risques potentiels pour la vie aquatique sont identifiés pour au moins 15 molécules antibiotiques.	86

I. OBJET DU RAPPORT

I.1. OBJET DE L'ETUDE

Ce rapport constitue le rapport final des travaux contractuellement de la convention n°04054006 passée entre l'Agence de l'Eau Rhin-Meuse et l'IRH Environnement, notifiée le 22 juillet 2004 et ayant pour objet la réalisation d'une synthèse concernant un bilan, par enquête, des rejets des principaux antibiotiques utilisés en usage vétérinaire ou humain dans le bassin Rhin-Meuse.

I.2. CONTEXTE GENERAL DU PROGRAMME DE RECHERCHE

La contamination de l'environnement par les molécules pharmaceutiques est une problématique en émergence. En effet, les diverses molécules pharmaceutiques sont consommées pour des usages humains et vétérinaires en quantités importantes dans notre société occidentale et sont *in fine* rejetées dans l'environnement *via* diverses voies de transfert. Toutes les classes thérapeutiques sont concernées : anti-inflammatoires, analgésiques, antibiotiques, antidépresseurs, beta-bloquants, lipidorégulateurs, hormones contraceptives, ...

Les effets potentiels engendrés par la présence de telles molécules à de telles concentrations dans les compartiments environnementaux sont encore peu connus et restent à explorer. Toutefois, celles-ci ayant été développées pour avoir des effets biologiques, il est vraisemblable qu'elles puissent perturber les écosystèmes aquatiques et terrestres.

En effet, depuis 1998, un nombre croissant de travaux traitant des concentrations relevées dans les compartiments environnementaux et notamment les milieux aquatiques, est publié. Des molécules pharmaceutiques sont effectivement retrouvées dans diverses matrices environnementales. A titre d'exemple, les concentrations maximales quantifiées pour les molécules antibiotiques sont rassemblées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans différentes matrices environnementales.

Matrices	Molécules antibiotiques	Concentrations maximales quantifiées	Références
Eaux usées hospitalières	Ciprofloxacine	124,5 µg/L	Hartmann <i>et al.</i> , 1998 ;
Eaux usées brutes urbaines	Tétracycline	4,0 µg/L	Karthikeyan et Bleam, 2003
Eaux urbaines après épuration	Déhydro-érythromycine	6,0 µg/L	Hirsch <i>et al.</i> , 1999
Boues de stations d'épuration	Ciprofloxacine	3,1 mg/kg MS	Golet <i>et al.</i> , 2003
Sols amendés par des boues de stations d'épuration	Ciprofloxacine	2,3 µg/kg MS	Golet <i>et al.</i> , 2002
Effluents d'élevage	Sulfadiméthoxine	900 mg/kg MS	Boxall <i>et al.</i> , 2004 (a)
Sols amendés par des effluents d'élevage	Monensine	1080 µg/kg MS	Boxall <i>et al.</i> , 2004 (a)
Poussières sédimentables de porcherie	Tylosine	12,2 mg/kg MS	Hamscher <i>et al.</i> , 2003
Eaux de surface	Sulfadiméthoxine	15 µg/L	Lindsey <i>et al.</i> , 2001
Eaux souterraines	Sulfaméthoxazole	0,470 µg/L	Hirsch <i>et al.</i> , 1999
Eaux potables	Tylosine	1,7 µg/L	Zuccato <i>et al.</i> , 2000
Eaux d'aquaculture	Sulfadiméthoxine	15 µg/L	Thurman <i>et al.</i> , 2002
Sédiments d'aquaculture	Oxytétracycline	4,2 µg/kg MS	Capone <i>et al.</i> , 1996
Faune sauvage vivant à proximité d'aquaculture	Acide oxolinique	15,7 mg/kg MS	Boxall <i>et al.</i> , 2004 a.

MS : Matières sèches

Trois projets communautaires REMPHARMAWATER, POSEIDON et ERAVMIS se sont penchés sur la problématique de la présence de médicaments dans l'environnement :

- Le projet REMPHARMAWATER (<http://www.lyon.cemagref.fr/bea/tox/travaux/rempharma.shtml>) consiste à étudier les effets de plusieurs médicaments sur l'environnement aquatique, à évaluer les niveaux de rejet dans des stations d'épuration et à étudier des procédés de traitement adaptés,
- POSEIDON (<http://eu-poseidon.com>) s'est intéressé aux techniques les plus efficaces pour éliminer les substances médicamenteuses dans les procédés de traitement des eaux usées et de l'eau potable. Les résultats semblent montrer que les traitements avancés tels que l'ozonation, l'adsorption sur charbon actif, la nanofiltration sont relativement efficaces ; en revanche les traitements plus sommaires, le sont moins (Tableau 2) (Ternes *et al.*, 2004). Néanmoins, toutes les filières d'épuration et de potabilisation ne sont pas équipées de ces traitements avancés
- ERAVMIS (<http://www.silsoe.cranfield.ac.uk/ecochemistry/eravmis/>) a étudié le comportement et les effets de 3 antibiotiques à usage vétérinaire dans

l'environnement. Ce projet s'est attaché à identifier les facteurs influençant le comportement et les effets des antibiotiques vétérinaires dans l'environnement. Le transfert potentiel vers les eaux de surface et les eaux souterraines a notamment été étudié. Les antibiotiques investigués auraient un faible potentiel de contamination des eaux souterraines mais pourraient être transportés vers les eaux de surface par ruissellement et drainage, lors d'écoulements (pics de concentrations pouvant atteindre plusieurs $\mu\text{g/L}$) (Boxall *et al.*, 2003) .

Tableau 2 : Performance des procédés de traitement pour l'élimination de composés pharmaceutiques (Ternes *et al.*, 2004)

Type de traitement	Bezafibrate	Carbamazépine	Iopromide	Roxithromycine
Filtration sur berge	50-90%	<10%	50-90%	50-90%
Floculation	<10%	<10%	<10%	<10%
Ozonation	50-90%	>90%	10-50%	>90%
CAG, CAP	>90%	>90%	10-50%	>90%
CAP/UF	>90%	>90%	>90%	>90%
NF	>90%	>90%	>90%	>90%
UV			>90%	
Chlore	<10%	<10%	(<10%)	50-90%
Dioxyde de chlore	<10%	<10%	<10%	50-90%

Bezafibrate : anticholestérolémiant

Carbamazépine : anti-épileptique

Iopromide : agent de contraste iodé utilisé pour la réalisation de diagnostics radiographiques

Roxithromycine : antibiotique de la famille des macrolides

CAG / Charbon Actif Granulés ; CAP : Charbon Actif Poudre ; UF : Ultrafiltration ; NF : Nanofiltration ; UV : Ultra-Violet

I.3. EXPOSE DU PROJET

Dans le cadre de cette étude bibliographique, l'intérêt s'est porté sur les molécules **antibiotiques**. L'utilisation médicale des antibiotiques a radicalement transformé le pronostic des infections bactériennes au cours du 20^{ème} siècle, ce qui a conduit à une augmentation progressive mondiale de la consommation pour les usages vétérinaires et humains. En France plus de 700 tonnes de matières actives antibiotiques seraient utilisées par an par la médecine humaine (Bergogne-Bérézin, 2004) et plus de 1300 tonnes par la médecine vétérinaire (Moulin et Roux, 2004). Face à cette utilisation croissante d'antibiotiques, le monde bactérien a répondu à ce stress et développé des mécanismes de résistance conduisant aujourd'hui à des difficultés de traitement.

Cette étude bibliographique porte sur :

- la réalisation d'un bilan, par enquête, des quantités d'antibiotiques consommées au niveau du Bassin Rhin-Meuse par les hommes et les animaux,
- l'estimation à partir de ce bilan des quantités d'antibiotiques potentiellement rejetées dans l'environnement et l'estimation de concentrations prédictives environnementales (PEC),
- le calcul de coefficients de risques basés sur la comparaison des PEC et des effets potentiels des antibiotiques sur les organismes aquatiques notamment,
- sur la proposition d'un plan expérimental qui pourrait être mis en place dans le bassin Rhin-Meuse et qui permettrait d'étayer cette enquête bibliographique de données réelles : des pistes pour la sélection de sites d'échantillonnage et de molécules à rechercher préférentiellement au cours d'analyses seront proposées à l'Agence de l'Eau Rhin-Meuse.

II. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

II.1. DEFINITION

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est-à-dire produite par les microorganismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique, qui est capable d'inhiber la croissance bactérienne (bactériostatique) ou de tuer les bactéries (bactéricide) (Yala *et al.*, 2001). A titre d'exemples :

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

Les antibiotiques sont utilisés pour le traitement des infections bactériennes humaines et animales ainsi qu'en prophylaxie, mais sont également indiqués en médecine vétérinaire en tant que promoteurs de croissance notamment dans les élevages de bétail, de volailles, de poissons, ... Et enfin, les antibiotiques peuvent également être utilisés pour la protection des cultures mais cet usage ne concerne pas la France car y est interdit.

II.2. FAMILLES ET MOLECULES UTILISEES

Les antibiotiques utilisés en pathologie humaine et vétérinaire appartiennent à différentes familles de molécules qui sont identiques pour les hommes et les animaux. Seules les molécules et/ou les dosages employés diffèrent. Ces familles d'antibiotiques agissent à des niveaux précis des structures bactériennes (Tableau 3).

Le tableau 4 indique les principes actifs employés respectivement en médecine humaine et vétérinaire en France.

Tableau 3: Mécanismes d'actions des principales familles d'antibiotiques (AFECT, 1992 ; EMEA, 1999 ; Yala *et al.*, 2001 ;).

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

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

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

Tableau 4 : Liste des molécules antibiotiques utilisées en France pour les usages humains et vétérinaires

.Familles	Molécules à usage humain	Molécules à usage vétérinaire	Familles	Molécules à usage humain	Molécules à usage vétérinaire
Aminosides	Amikacine Framycétine Gentamicine Isepamicine Kanamycine Neomycine (n = 10) Netilmicine Streptomycine Tobramycine Vancomycine	Dihydrostreptomycine Framycétine Gentamicine Kanamycine Neomycine (n = 5)	Imidazoles	Fenticonazole Metrodinazole Ornidazole (n = 4) Tinidazole	Dimetridazole (n = 1)
Beta-lactames dont pénicillines	Amoxicilline Ampicilline Apalcilline Bacampicilline Benethamine-pénicilline Benzathine-benzylpénicilline Cloxacilline Mezlocilline Oxacilline Phénoxyéthylpénicilline Piperacilline Pivampicilline Pivmecillinam Ticarcilline	Amoxicilline Ampicilline Benzylpénicilline Cloxacilline Dicloxacilline Nafcilline Oxacilline Penethacilline	Lincosanides	Clindamycine Lincomycine (n = 2)	Clindamycine Lincomycine Pirlimycine (n = 3)
monobactam	Aztreonam		Macrolides	Azithromycine Clarithromycine Dirithromycine Erythromycine Josamycine (n = 9) Roxithromycine Spiramycine Télithromycine Troleandomycine	Erythromycine Josamycine Spiramycine Tilmicosine Tulathromycine (n = 6) Tylosine
carbapénèmes			Phénicolés	Chloramphénicol Thiamphénicol (n = 2)	Chloramphénicol Florfénicol Thiamphénicol (n = 3)
inhibiteurs de beta-lactamases	Ertapenem Imipénème Meropenem		Sulfamides	Acetylsulfafurazole Sulfacetamide Sulfadiazine Sulfaguandine Sulfaméthizole Sulfaméthoxazole Sulfamoxole (n = 7)	Phtalylsulfathiazol Succinylsulfathiazol Sulfacetamide Sulfachlorpyridazine Sulfadiazine Sulfadimerazine Sulfadiméthoxime Sulfadimidine (n = 17) Sulfadoxine Sulfaguandine Sulfaméthizol Sulfaméthoxazole Sulfaméthoxy-pyridazine Sulfanilamide Sulfaquinoxaline Sulfathiazole Sulfazamet
céphalosporines	Acide clavulanique Sulbactam Tazobactam (n = 47)	Acide clavulanique (n = 16)	Synergystines	Dalfopriline Pristinamycine (n = 3) Virginiamycine	(n = 0)
	Cefaclor Cefadroxil Cefalexine Cefaloridine Cefalorine Cefamandole Cefapirine Cefatrizine Cefazoline Cefepime Cefixime Cefmenoxime Cefonicide Cefoperazone Cefotaxime Cefotetan Cefotiam Cefoxitine Cefpirome Cefpodoxime Cefradine Cefsulodine Ceftazidime Ceftizoxime Ceftriaxone Cefuroxime	Cefapirine Cefazoline Cefoperazone Cefquinome Ceftiofur Cephalexine Cephalonium	Cyclines /Tétracyclines	Chlortétracycline Demeclocycline Doxycycline Lymecycline (n = 8) Midecamycine Minocycline Oxytétracycline Tétracycline	Chlortétracycline Doxycycline Oxytétracycline Tétracycline (n = 4)
			Trimethoprime	Trimethoprime (n = 1)	Baquiloprim Triméthoprime (n = 2)
			Autres	Acide fusidique Bacitracine Clofazimine Colistiméthate (colistine) Dapsone Ethambutol Fosfomycine Gramicidine Isoniazide Linezolid (n = 20) Mupirocine Nitrofurantoïne Nitroxoline Noxytiolone Nystatine Rifabutine Rifampicine Spectinomycine Teicoplanine Tyrothrycine	Acide fusidique Apramycine Bacitracine Colistine Furaltadone Furazolidone Nitrofurantoïne Nitrofurazone Novobiocine Polymixine (n = 16) Rifaximine Spectinomycine Thiostrepton Tiamuline Tyrothrycine Valnemuline
Quinolones /Fluoroquinolones	Acide nalidixique Acide oxolinique Acide pipémidique Ciprofloxacine Enoxacine Floxacin Flumequine Levofloxacine (n = 14) Lomefloxacine Moxifloxacine Norfloxacine Ofloxacine Pefloxacine Rosoxacine	Acide oxolinique Danofloxacine Difloxacine Enrofloxacine Fluméquine Ibafloxacine Marbofloxacine Orbifloxacine (n = 8)	Total	127	81

Par ailleurs, les antibiotiques auxquels nous allons nous intéresser dans cette étude appartiennent à la **classe ATC J01**.

La classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) est une classification internationale recommandée pour effectuer des études sur les médicaments par le bureau régional pour l'Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (WHO, 2004).

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

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

La classification des antibiotiques J01 est la suivante :

- J01A Tétracyclines
- J01B Amphénicoles (Phénicolés)
- J01C Beta-lactams et pénicillines
- J01D Autres beta-lactams
- J01E Sulfonamides et triméthoprim
- J01F Macrolides, Lincosamides et Streptogramines (macrolides et apparentés)
- J01G Aminoglycosides (ou aminosides)
- J01M Quinolones
- J01 R Combinaisons d'antibactériens
- J01X Autres antibactériens

A RETENIR :

Les antibiotiques sont utilisés dans le traitement curatif et prophylactique des infections bactériennes chez les hommes et les animaux ainsi que comme promoteurs de croissance chez les animaux d'élevage.

Les principales familles d'antibiotiques sont les suivantes :

- beta lactames dont les pénicillines et les céphalosporines
- macrolides et apparentés
- sulfamides et triméthoprim
- quinolones et fluoroquinolones
- tétracyclines
- aminosides
- phénicolés

En France 127 principes actifs antibiotiques sont utilisés pour les usages humains et 81 pour les usages vétérinaires.

III. ANTIBIOTIQUES A USAGE HUMAIN

III.1. Consommation des antibiotiques à usage humain

III.1.1 Consommation ambulatoire

III.1.1.1 Interrogation des répartiteurs pharmaceutiques

En ambulatoire, la prescription (obligatoire) des antibiotiques est réalisée sur une ordonnance par un médecin puis la délivrance des antibiotiques est faite dans les pharmacies d'officine. Celles-ci sont principalement approvisionnées par les répartiteurs pharmaceutiques (Figure 1).

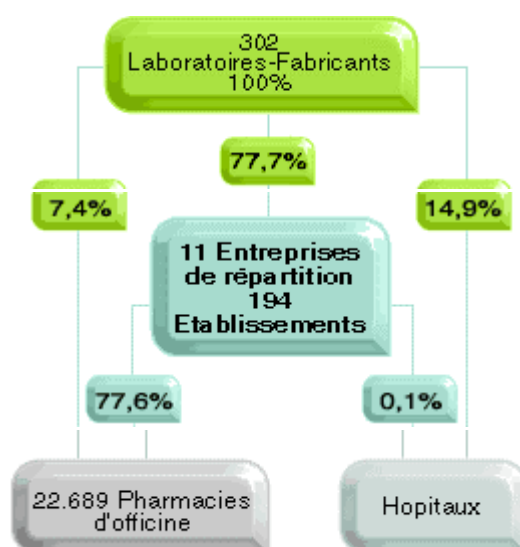


Figure 1 : Le circuit du médicament en France (hors départements d'outre-mer) (CRSP, 2004).

La répartition pharmaceutique occupe effectivement une position stratégique au cœur du circuit de distribution du médicament puisqu'elle est l'interface entre les laboratoires et les pharmacies d'officine. Elle :

- achète aux laboratoires fabricants,
- gère et stocke dans ses établissements répartis sur l'ensemble du territoire national,
- livre et met à disposition des officines plus de 25 000 références (médicaments, dispositifs médicaux, parapharmacie, ...).

Concernant les spécialités antibiotiques J01 de la classification ATC, 497 spécialités sont actuellement commercialisées pour l'officine, ce qui correspond à 615 présentations (source : interrogation de la banque de données sur les médicaments Thériaque, disponible en ligne www.theriaque.org et consultée le 13.08.2004).

Sur le bassin Rhin-Meuse, 5 groupes répartiteurs sont présents :

- ❑ Alliance Santé
- ❑ CERP Rhin-Rhône-Méditerranée
- ❑ CERP Lorraine
- ❑ OCP Répartition
- ❑ Ouest Répartition

L'hypothèse suivante a été émise : les ventes des répartiteurs correspondent aux ventes des pharmacies d'officine et donc à la consommation en ambulatoire.

Les cinq groupes répartiteurs ont été contactés. Quatre groupes ont répondu. Les données recueillies ont été globalisées et sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Quantités d'antibiotiques utilisées en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse
(sources : interrogation des répartiteurs pharmaceutiques)

Molécules	Quantités totales vendues par les 4 groupes ayant répondu (en tonnes de matières actives)	Quantités totales estimées sur le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives)*	Part des quantités d'antibiotiques consommées sur le bassin Rhin-Meuse (en%)
Macrolides et apparentés	15,29	16,58	42,2
β-Lactames (Pénicillines, céphalosporines et autres β-lactames) (+ inhibiteur d'enzyme)	14,01	15,19	38,9
Quinolones et Fluoroquinolones	2,30	2,49	6,4
Tétracyclines	0,83	0,90	2,3
Sulfamides	1,19	1,29	3,3
Imidazoles	1,17	1,27	3,2
Autres (<i>glycopeptides, phénicolés, autres</i>)	1,06	1,15	2,9
Triméthoprim	0,16	0,18	0,5
Aminosides	0,015	0,017	0,04
Total	36,04	39,07	100 %

* le dernier répartiteur n'ayant pas fourni ses données à temps, est le plus petit répartiteur du bassin Rhin-Meuse et approvisionne principalement le département des Vosges. Ses ventes d'antibiotiques ont été estimées à partir des données des autres répartiteurs rapportées au nombre d'habitants dans les Vosges (381 008 Source : recensement de 1999, INSEE).

Ce sont les macrolides et les beta-lactames qui sont les plus utilisés (avec respectivement 42,2 % et 38,9 % de la quantité globale). Suivent ensuite les quinolones / fluoroquinolones, les tétracyclines, les sulfamides puis les autres antibiotiques (Figure 2).

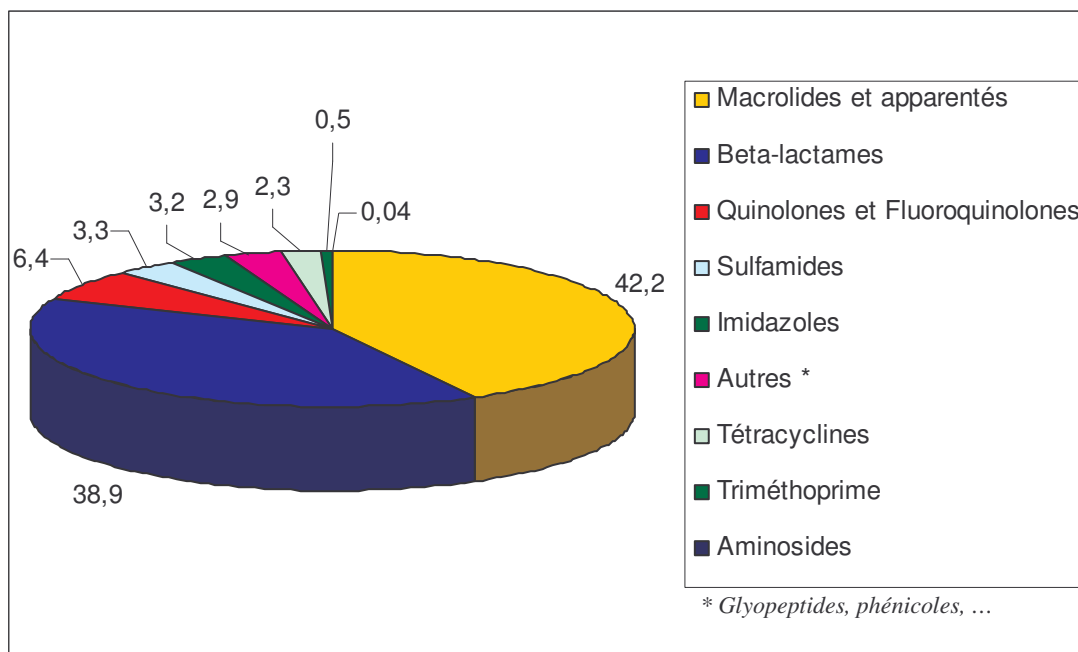


Figure 2 : Part des familles d'antibiotiques dans la consommation totale en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse (en % des quantités totales).

En terme de matière active, ce sont l'amoxicilline et la spiramycine qui sont les plus consommées avec environ 9 tonnes chacune par an (soit pour chacune plus de 23 % de la totalité des quantités d'antibiotiques utilisées).

L'amoxicilline est une pénicilline à spectre large (active sur un nombre relativement important de bactéries) agissant sur la plupart des bacilles Gram-, cocci et bacilles Gram+. L'amoxicilline est sensible au beta-lactamases (enzymes qui ouvrent le cycle beta-lactame ce qui entraîne une perte de l'activité) mais est souvent associée dans les spécialités avec l'acide clavulanique (inhibiteur de ces beta-lactamases). L'amoxicilline est utilisée dans le cas d'infections à germe sensibles dans leur localisations ORL (oto-rhino-laryngologique), broncho-pulmonaires, rénales, uro-génitales, biliaires, digestives, méningées, endocardites, septicémiques (Dorosz, 2002).

La spiramycine a un spectre d'action moyen utilisée dans les infections dentaires, légionelloses, pneumonies atypiques, coqueluche, diphtéries, acné juvénile sévère et en chimioprophylaxie de la méningite cérébro-spinale, la toxoplasmose, la cryptosporidiose. Elle est également employée dans le cas d'allergies aux pénicillines dans les angines, les rhinopharyngites, bronchites, ... (Dorosz, 2002).

La figure 3 présente les 20 principes actifs les plus utilisés en ambulatoire représentant plus de 80 % de la consommation totale d'antibiotiques.

L'annexe I présente les quantités consommées par principe actif et les parts correspondantes dans la consommation totale.

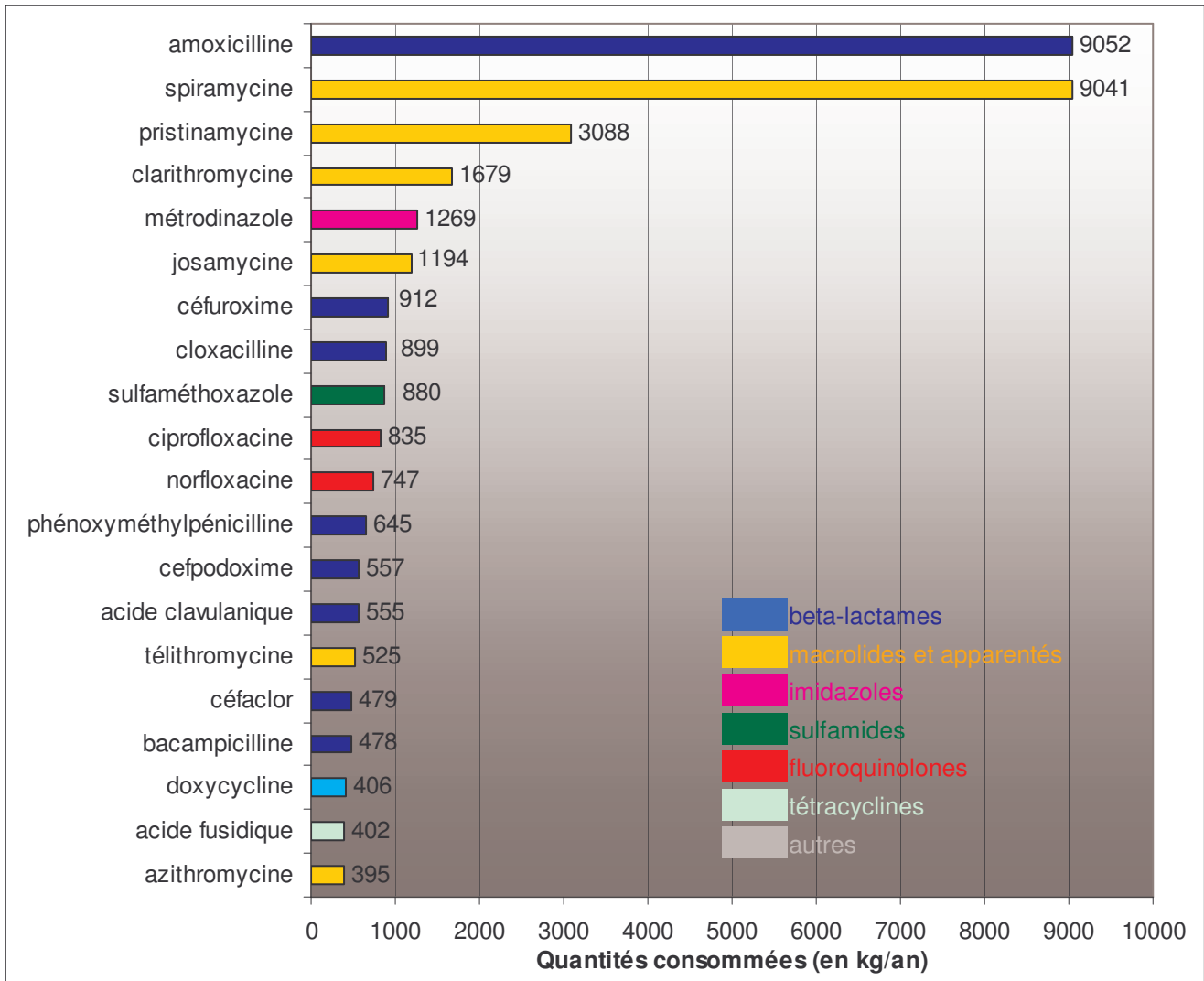


Figure 3 : Principes actifs les plus utilisés en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse (source : interrogation des répartiteurs pharmaceutiques).

Remarque :

Seules les données de ventes des répartiteurs pharmaceutiques aux officines ont été prises en compte. L’approvisionnement des officines directement aux laboratoires pharmaceutiques a été considéré comme négligeable. Il est effectivement moins important (Figure 1 page 13), néanmoins avec l’apparition des génériques, il prendrait de l’ampleur (communication personnelle, 2004).

A RETENIR :

1. Les pharmacies d'officine sont majoritairement approvisionnées par les répartiteurs pharmaceutiques.
2. Sur le bassin Rhin-Meuse, environ 39 tonnes de matières actives antibiotiques seraient consommées en ambulatoire par an (Source : interrogation des 5 répartiteurs pharmaceutiques du bassin).
3. Les molécules consommées en plus grandes quantités sont l'amoxicilline et la spiramycine avec environ 9 tonnes /an chacune.
4. Les 20 molécules antibiotiques les plus consommées représentent plus de 80% des quantités utilisées.

III.1.1.2 Utilisation des DDD de l'OMS

Les quantités d'antibiotiques utilisées peuvent également être estimées à partir des DDD (Defined Daily Dose ou Dose Standard Journalière déterminées par l'OMS : Organisation Mondiale de la Santé (WHO, 2004).

La DDD est la dose moyenne administrée par jour pour un principe actif utilisé dans son indication principale chez un adulte.

La DDD est estimée par l'OMS et est basée sur des informations disponibles concernant les doses prescrites dans les pays. Le calcul de ces DDD est basé sur certains principes :

- la principale indication pour l'adulte est donnée par le code ATC de l'OMS
- c'est l'adulte qui est considéré et non l'enfant sauf pour les spécialités spécifiquement destinées aux enfants.
- il est considéré que l'adulte a un poids de 70 kg
- c'est la dose d'entretien qui est prise en compte et non la dose d'attaque qui initie le traitement.

Les DDD servent notamment à faire des comparaisons de consommations entre différents pays qui n'ont pas les mêmes conditionnements. Ainsi, il apparaît que, selon les études réalisées (Cars *et al.*, 2001 ; ESAC, 2003), les Français sont les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe (Tableau 6).

Tableau 6: Nombre de DDD/1000 personnes/ jour des antibactériens J01 consommés en ambulatoire en 1997 et 2001 dans certains pays européens.

Pays	Nombre de DDD/1000 personnes/jour consommées en 1997 (Cars <i>et al.</i> , 2001)	Nombre de DDD/1000 personnes/jour consommées en 2001 (ESAC, 2003)
	ambulatoire	ambulatoire
Allemagne	13,58	12,8
Autriche	13,80	12,4
Belgique	26,72	24,3
Bulgarie		20,2
Croatie		17,6
Danemark	11,35	12,8
Espagne	32,44	18,8
Finlande	19,34	19,8
France	36,51	32,9
Grèce	22,69	29,4
Hollande	8,96	10,0
Hongrie		19,1
Islande		19,1
Irlande	18,34	13,9
Italie	23,99	27,3
Lettonie		13,1
Luxembourg	25,58	26,4
Malte		-
Norvège		15,7
Pologne		24,8
Portugal	28,83	24,6
République Tchèque		18,5
Royaume-Uni	18,04	14,6
Slovaquie		24,1
Slovénie		17,4
Suède	13,51	15,8

En rouge, DDD la plus élevée

En bleu, DDD la plus faible

Le tableau 7 présente le nombre de DDD/1000 personnes/jour consommées en France en ambulatoire pour les principales familles d'antibiotiques J01 selon deux sources bibliographiques (Cars *et al.*, 2001 ; ESAC, 2003).

Tableau 7 : Nombre de DDD/1000 personnes/ jour par famille d'antibiotiques consommés en ambulatoire en 1997 et 2001 en France.

Familles d'antibiotiques	Nombre de DDD/1000 personnes/jour en France en 1997 (Cars <i>et al.</i> , 2001)	Nombre de DDD/1000 personnes/jour en France en 2001 (ESAC, 2003)
Pénicillines J01C dont - Pénicillines à large spectre J01CA - Pénicillines à spectre étroit J01CE - Pénicillines résistantes aux pénicillinases J01CF	19,86 dont 18,97 dont 0,31 dont 0,58	16,20
Céphalosporines J01D	3,75	4,20
Tétracyclines J01A	3,38	3,10
Macrolides J01F	5,98	6,00
Quinolones J01M	1,72	2,30
Triméthoprimine J01A	0,55	0,47
Autres (J01B, J01G, J01R et J01X)	1,27	
Sulfonamides J01E		0,67
Total	36,51	32,90

A partir du bilan ambulatoire réalisé par interrogation des répartiteurs pharmaceutiques, des molécules « chef de files » sont sélectionnées pour chaque famille d'antibiotiques. Il est ensuite considéré que seules ces molécules sont prescrites ; ce sont donc les DDD de ces molécules qui sont utilisées.

Les tableaux 8 et 9 indiquent les résultats des estimations effectuées à partir des données de Cars *et al.* (2001) et ESAC (2003).

Les résultats obtenus sont proches pour les deux estimations (Cars *et al.*, 2001 ; ESAC 2003). Sur le bassin Rhin Meuse seraient donc consommées en ambulatoire, 67 à 75 tonnes d'antibiotiques par an.

Tableau 8 : Quantités d'antibiotiques consommées en ambulatoire dans le bassin Rhin Meuse selon les données de Cars *et al* (2001).

Classes ATC	Pénicillines à large spectre J01CA	Pénicillines à spectre étroit J01CE	Pénicillines résistantes aux pénicillinases J01CF	Céphalosporines J01D	Tétracyclines J01A	Macrolides J01F	Quinolones J01M	Triméthoprime J01EA	Sulfamides et autres J01E, J01B, J01G, J01R et J01X
Molécules "Chef de file"	Amoxicilline	Phénoxy-méthylpénicilline	Oxacilline	Cefuroxime	Doxycycline	Spiramycine	Ciprofloxacine	Triméthoprime	Sulfa-méthoxazole
Nombre de DDD/1000 personnes/jour	18,97	0,31	0,58	3,75	3,38	5,98	1,72	0,55	1,27
DDD du chef de file (en grammes) (OMS, 2004)	1	2	2	0,5	0,1	3	1	0,4	2
Nombre de DDD consommées dans le bassin Rhin Meuse /jour*	85925,07	1404,15	2627,12	16985,72	15309,79	27086,55	7790,78	2491,24	5752,50
QUANTITE DE PRINCIPE ACTIF ANTIBIOTIQUE CONSOMME DANS LE BASSIN RHIN MEUSE (EN TONNES/AN)	31,36	1,03	1,92	3,10	0,56	29,66	2,84	0,36	4,20
Total en tonnes/an	75,03								

* nombre d'habitants dans le bassin Rhin-Meuse selon le dernier recensement de 1999 : 4 529 524 (INSEE, 1999) (somme des habitants des régions Alsace et Lorraine et des départements des Ardennes et de Haute-Marne)

Tableau 9 : Quantités d'antibiotiques consommées en ambulatoire dans le bassin Rhin Meuse selon les données du projet ESAC (2003).

CLASSES ATC DES ANTIBIOTIQUES	Pénicillines J01C	Céphalosporines J01D	Tétracyclines J01A	Macrolides J01F	Quinolones J01M	Sulfonamides J01E	Triméthoprim J01EA + autres J01B, J01G, J01R et J01X
Molécules « Chef de file »	Amoxicilline	Cefuroxime	Doxycycline	Spiramycine	Ciprofloxacine	Sulfaméthoxazole	Triméthoprim
Nombre de DDD/1000 personnes/jour	16,2	4,2	3,1	6	2,3	0,67	0,47
DDD du chef de file (en grammes) (OMS, 2004)	1	0,5	0,1	3	1	2	0,4
Nombre de DDD consommées dans le bassin Rhin Meuse /jour *	73378,29	19024,00	14041,52	27177,14	10417,91	3034,78	21288,88
Quantité de principe actif antibiotique consommé dans le bassin Rhin Meuse (en tonnes/an)	26,78	3,47	0,51	29,76	3,80	2,22	0,31
Total en tonnes/an	66,85						

* nombre d'habitants dans le bassin Rhin-meuse selon le dernier recensement de 1999 : 4 529 524 (INSEE, 1999) (somme des habitants des régions Alsace et Lorraine et des départements des Ardennes et de Haute-Marne)

A RETENIR :

1. Les DDD (Defined Daily Dose ou Dose Standard Journalière) représentent les doses moyennes journalières d'un principe actif utilisé dans son indication principale chez un adulte. Elles sont déterminées par l'Organisation Mondiale de la Santé et permettent de faire des comparaisons de consommation entre pays.
2. La France est le pays européen le plus gros consommateur d'antibiotiques en ambulatoire avec plus de 30 DDD/1000 personnes/jour contre par exemple moins de 10 DDD/1000 personnes/jour en Hollande.
3. En considérant que seules les molécules « chef de file » des familles d'antibiotiques sont utilisées pour les usages humains, les habitants du bassin Rhin-Meuse consommeraient en ambulatoire 67 à 75 tonnes de matières actives antibiotiques /an.

III.1.1.3 Estimation à partir de données à l'échelle de la France

Selon Bergogne-Bérézin (2004), en France, 624 tonnes de principes actifs antibiotiques seraient utilisées en ambulatoire par année. Ces données ont été établies sur la base de résultats d'enquêtes effectuées par divers organismes (Institut IPSOS, CREDES et INSEE) mais les protocoles de recueil ne sont pas renseignés dans la publication de Bergogne-Bérézin (2004).

Si l'on rapporte cette valeur au nombre d'habitants sur le territoire français (58 520 688 en 1999), et en considérant que la consommation est homogène, il est possible d'estimer la consommation sur le bassin Rhin-Meuse qui compte 4 529 524 habitants (INSEE, 1999), soit environ 48,3 tonnes/an.

A RETENIR :

1. D'après des données de consommation à l'échelle de la France rapportées par Bergogne-Bérézin (2004), les habitants du Bassin Rhin-Meuse consommeraient en ambulatoire environ 48 tonnes de matières actives antibiotiques par an.

III.1.1.4 Comparaison des résultats obtenus

Le tableau 10 indique les quantités totales d'antibiotiques consommées dans le bassin Rhin-Meuse selon les 3 estimations réalisées.

Tableau 10 : Quantités d'antibiotiques consommées par les hommes en ambulatoire dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives)

Interrogation des répartiteurs pharmaceutiques	39,1 tonnes / an
Estimation à partir des DDD	66,8 à 75,0 tonnes /an
Estimation à partir de données à l'échelle de la France	48,3 tonnes /an

Les quantités estimées à partir des DDD sont plus importantes que celles obtenues par interrogation des répartiteurs pharmaceutiques, et par estimation à partir de données à l'échelle de la France. Cette estimation est effectivement basée sur plusieurs hypothèses (dose d'entretien, indication principale, adulte de 70 kg, prescription des « chefs de files »). Ainsi les DDD ne reflètent pas nécessairement les doses administrées.

Les quantités obtenues par interrogation des répartiteurs pharmaceutiques et à partir des données de Bergogne-Bérézin (2004) sont relativement proches, mais seules les données issues de l'enquête fournissent des informations par principe actif.

A RETENIR :

1. Selon les 3 estimations réalisées (enquête auprès des répartiteurs, estimation à partir des DDD et estimation à partir de données à l'échelle de la France), les habitants du bassin Rhin-Meuse consommeraient par année 39 à 75 tonnes de matières actives antibiotiques.
2. Les données issues du calcul à partir des DDD semblent surestimées et ne pas refléter les consommations réelles.
3. Seules les données issues de l'enquête auprès des répartiteurs fournissent des informations par principe actif.

III.1.1.5 Autres organismes

D'autres organismes possédant des informations ont également été interrogés mais n'ont pu fournir de données :

- les Caisses Primaires d'Assurance Maladie, chargées du versement des remboursements de soins (médicaments et autres) aux assurés sociaux, ne possèdent que des données financières et non quantitatives,
- IMS Health est une société réalisant des études sur les consommations médicales, à destination des industries pharmaceutiques ; c'est pourquoi elle ne peut fournir ces informations à titre gratuit,
- le GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques) regroupe l'ensemble des laboratoires fabricants de l'industrie pharmaceutique. Il conçoit, réalise et diffuse à ses adhérents les statistiques de vente de produits pharmaceutiques. Les informations ne sont donc pas disponibles pour d'autres secteurs que l'industrie pharmaceutique.

III.1.2 Consommation hospitalière

III.1.2.1 Interrogation des hôpitaux et cliniques du bassin

Une liste exhaustive des hôpitaux et cliniques présentes sur le bassin Rhin-Meuse a été établie grâce au fichier FINESS (Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux) disponible en ligne à l'adresse suivante <http://finess.sante.gouv.fr/finess/> (consulté le 17/11/2004). Le bassin Rhin-Meuse compte 241 établissements hospitaliers ayant une capacité totale de 30 679 lits. La liste est présentée en annexe II. A l'instar du CCLIN Sud-Ouest (Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales, 1999), les établissements ont été classés en 3 groupes en fonction de leur capacité (Tableau 11) :

- établissements de moins de 100 lits,
- établissements de 100 à 300 lits,
- établissements de plus de 300 lits.

Tableau 11 : Nombre d'établissements (ou groupe d'établissements) par catégories établies en fonction du nombre de lits.

Catégories	Alsace		Lorraine		Champagne-Ardennes	
	Nombre d'établissements	Nombre de lits	Nombre d'établissements	Nombre de lits	Nombre d'établissements	Nombre de lits
< 100 lits	30	1 403	49	2 404	13	560
100 - 300 lits	31	4 813	22	3 914	8	1 402
> 300 lits	7	5 227	8	9 033	2	988
Totaux	68	11 443	79	15 351	23	2 950

Remarque : Ne sont pas intégrés les établissements de SSR (Soins Suites Réadaptation) ayant en général moins de 50 lits, pour lesquels l'approvisionnement en médicaments se fait par les pharmacies d'officine (cf. Annexe II). Les quantités consommées dans ces établissements sont déjà prises en compte dans le bilan ambulatoire.

Un questionnaire a été établi conjointement avec l'Agence de l'Eau et a été envoyé aux hôpitaux et cliniques du bassin (il est présenté en annexe III).

En région Lorraine, certaines informations ont été recueillies pour 21 hôpitaux/cliniques par l'intermédiaire de Labarthe (2004). Dans ce cas, afin de ne pas être redondant, le questionnaire n'a pas été envoyé. Les données qui ont été fournies étaient globalisées pour l'ensemble de ces 21 établissements.

Une relance téléphonique a été réalisée sur la période du 22 novembre au 10 décembre 2005. Les réponses obtenues pour chaque hôpital/clinique sont indiqués en annexe II.

Le tableau 12 présente les quantités d'antibiotiques consommées par an dans les établissements ayant répondu aux questionnaires ainsi qu'une estimation des quantités consommées dans l'ensemble des hôpitaux/cliniques du bassin Rhin-Meuse (régions Alsace et Lorraine et départements des Ardennes et de la Haute-Marne). Cette estimation est basée sur les données recueillies et la capacité (nombre de lits) des différentes catégories d'établissements. Le tableau 13 présente les quantités moyennes d'antibiotiques consommés par an par lit dans ces différentes catégories d'établissements. La consommation d'antibiotiques est plus élevée dans les établissements les plus importants et ayant des activités diversifiées (médecine, chirurgie, obstétrique, ...).

Tableau 12 : Quantités d'antibiotiques consommées par an dans les hôpitaux/cliniques du bassin Rhin-Meuse. (source : interrogation des hôpitaux/cliniques du bassin)

Antibiotiques	Quantités consommées/ an dans le bassin Rhin Meuse (en tonnes de matière active)		Part des quantités utilisées (en %)	
	Dans les établissements ayant répondu	Pour l'ensemble des établissements (estimation)	Dans le bassin Rhin-Meuse en 2003	En France en 2001 (ESAC, 2003)
Beta-lactames dont Pénicillines, Céphalosporines et autres	1,46	4,20	59,52	56,00
Macrolides et apparentés	0,29	8,38	11,89	5,00
Quinolones et Fluoroquinolones	0,30	7,45	10,57	10,00
Tétracyclines	<0,01	0,12	0,03	6,0
Aminosides	0,02	1,18	1,67	23,00
Imidazoles	0,06	1,76	2,50	
Sulfamides	0,20	4,42	6,27	
Triméthoprime	0,04	8,73	1,24	
Autres *	0,20	< 0,01	6,31	
Total	2,58	7,05	100 %	100

Remarque : ces données ont été globalisées car la plupart des établissements ne souhaitaient pas que leurs données soient utilisées de façon nominative.

Tableau 13 : Consommation moyenne d'antibiotiques dans les différentes catégories d'hôpitaux/cliniques.

Catégories d'établissements	Consommations moyennes d'antibiotiques (en g/lits)
< 100 lits	169,5
100-300 lits	171,8
> 300 lits	299,7

Ce sont les beta-lactames et les macrolides qui sont les plus utilisées (Figure 4). Par rapport à la consommation ambulatoire d'autres antibiotiques tels que les glycopeptides sont plus utilisés à l'hôpital ; certaines molécules sont strictement réservées à l'usages hospitalier (ex : teicoplanine).

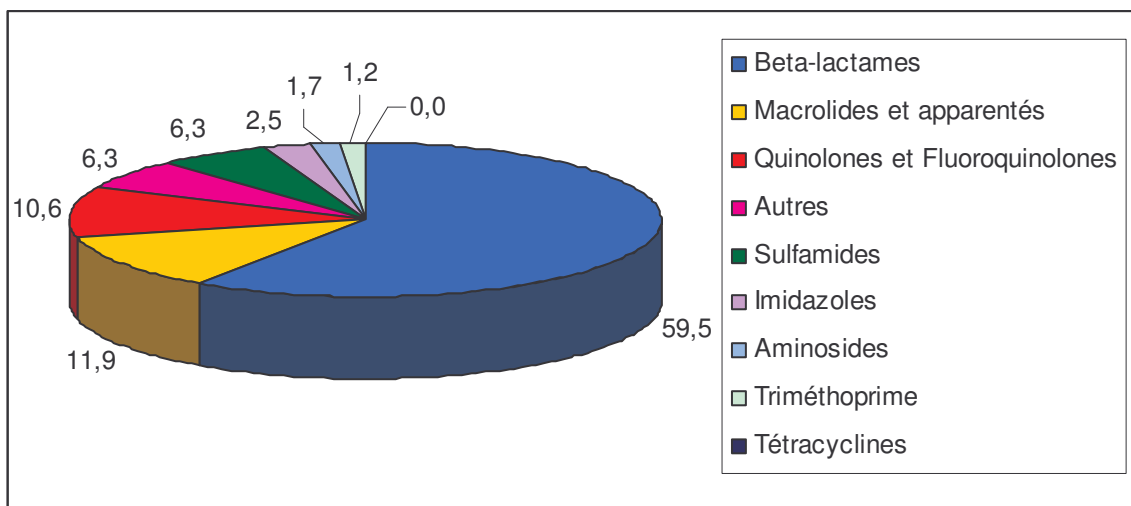


Figure 4 : Part des familles d'antibiotiques dans la consommation totale hospitalière dans le bassin Rhin-Meuse (en % des quantités totales). (source : interrogation des hôpitaux/cliniques du bassin)

En terme de matière active, c'est également l'amoxicilline qui est la plus utilisée avec environ 2 tonnes par an. Elle représente 28% des quantités d'antibiotiques consommées à l'hôpital.

Les 20 principes actifs antibiotiques les plus utilisés à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse sont présentés en figure 5. L'annexe IV indique les quantités consommées par principe actif et les parts relatives correspondante dans la consommation totale.

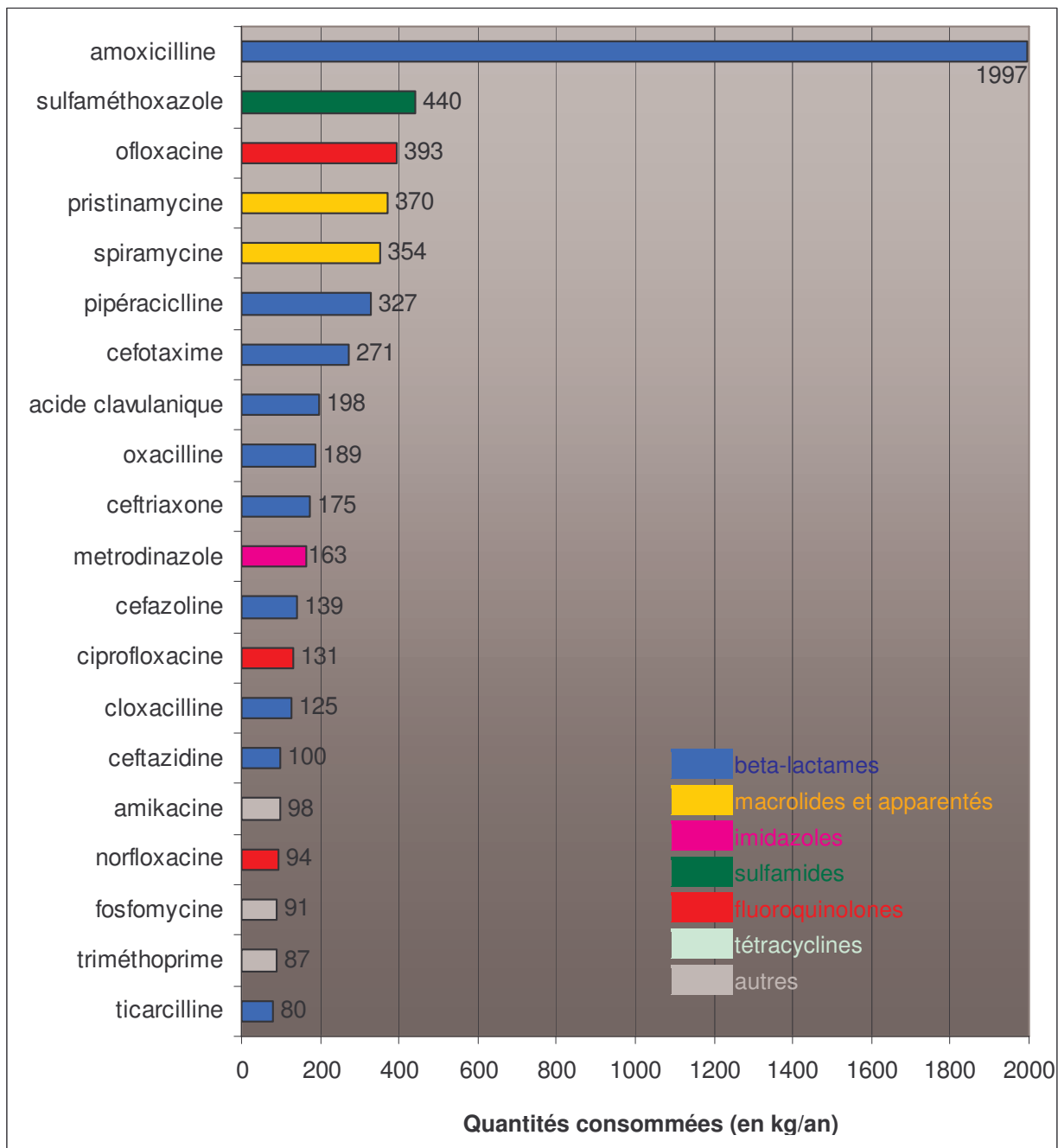


Figure 5 : Principes actifs les plus utilisés à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse (source : interrogation des hôpitaux/cliniques du bassin)

A RETENIR :

2. Le bassin Rhin-Meuse compte 241 établissements hospitaliers ayant une capacité totale d'environ 30 000 lits.
3. Un certain nombre de petits établissements hospitaliers (en général moins de 50 lits) s'approvisionne en officine de ville.
4. Sur le bassin Rhin-Meuse, environ 7 tonnes d'antibiotiques sont consommées par an pour les usages hospitaliers (source : interrogation des établissements hospitaliers du bassin et estimation en fonction du nombre de lits).
5. L'amoxicilline est la molécule consommée en plus grandes quantités avec près de 2 tonnes/an.

III.1.2.2 Utilisation des DDD de l'OMS

A l'instar de la consommation en ambulatoire, la consommation d'antibiotiques à l'hôpital peut être exprimée en nombre de DDD/1000 personnes/jour (ESAC, 2003). Elle est beaucoup moins importante qu'en ambulatoire (3,9 contre 32,9 DDD/1000 personnes/jour) (Tableau 14).

Tableau 14 : Nombre de DDD/1000 personnes/ jour des antibactériens J01 consommés à l'hôpital en 2001 en France (ESAC, 2003).

Classes d'antibiotiques	Nombre de DDD/1000 personnes /jour
Pénicillines J01C	2,01
Céphalosporines J01D	0,28
Aminoglycosides J01G	0,141
Glycopeptides J01X	0,044
Quinolones J01M	0,340
Sulfonamides J01E	0,050
Tétracyclines J01A	0,200
Macrolides J01F	0,180
Imidazoles	0,61
Autres	0,05
Total	3,9

Si l'on considère les DDD de « chefs de files » des familles d'antibiotiques, il est possible d'estimer qu'environ **7,1 tonnes d'antibiotiques** sont consommées par an dans les établissements hospitaliers du bassin Rhin-Meuse (Tableau 15).

La France est également un des plus gros consommateurs européens d'antibiotiques à l'hôpital (Tableau 16).

Tableau 15 : Quantités d'antibiotiques consommées à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse selon les données du projet ESAC (2003).

Classes ATC	Pénicillines J01C	Céphalosporines	Aminosides	Glycopeptides J01X	Tétracyclines J01A	Macrolides J01F	Quinolones J01M	Sulfonamides J01E	Imidazoles J01X
Molécules "Chef de file"	Amoxicilline	Cefuroxime	Amikacine	Vancomycine	Doxycycline	Spiramycine	Ciprofloxacine	Sulfaméthoxazole	Métrodinazole
Nombre de DDD/1000 personnes/jour	1,764	0,07524	0,14112	0,04428	0,2	0,1766	0,36	0,05	0,61
DDD du chef de file	1	3	1	2	0,1	3	1	2	1,5
Nombre de DDD consommées dans le bassin Rhin Meuse/jour *	9104,34	1268,27	639,21	200,57	905,90	799,91	1540,04	226,48	2763,01
Quantité de principe actif antibiotique consommé dans le bassin Rhin Meuse (en tonnes/an)	3,32	0,23	0,23	0,15	0,03	0,88	0,56	0,17	1,51
Total en tonnes/an	7,08								

* nombre d'habitants dans le bassin Rhin-meuse selon le dernier recensement de 1999 : 4 529 524 (INSEE, 1999) (somme des habitants des régions Alsace et Lorraine et des départements des Ardennes et de Haute-Marne)

Tableau 16 : Nombre de DDD/1000 personnes/ jour des antibactériens J01 consommés en ambulatoire en 1997 et 2001 dans certains pays européens.

Pays	Nombre de DDD/1000 personnes/jour consommées en 2001 (ESAC, 2003)
	Hospitalier
Belgique	2,5
Croatie	1,9
Danemark	1,4
Finlande	3,9
France	3,6
Grèce	2,2
Hollande	0,8
Hongrie	1,3
Luxemburg	2,1
Malte	3,0
Norvège	1,1
Pologne	2,4
Slovaquie	1,4
Slovénie	1,8
Suède	1,3

En rouge, DDD la plus élevée

En bleu, DDD la plus faible

A RETENIR :

1. La France est un des pays européens les plus gros consommateurs d'antibiotiques à l'hôpital avec 3,6 DDD/1000 personnes/jour contre par exemple 0,8 DDD/1000 personnes/jour en Hollande.
2. La consommation d'antibiotiques à l'hôpital est moins importante qu'en ambulatoire et s'élève selon l'estimation à partir des DDD à environ 7 tonnes de matières actives/an sur le bassin Rhin-Meuse.

III.1.2.3 Estimation à partir de données françaises

Selon Bergogne-Berezin (2004), 104 tonnes de principes actifs antibiotiques sont consommées à l'hôpital par an en France. On estime ainsi que sur le bassin Rhin-Meuse, cette consommation s'élève à environ **8,0 tonnes/an** (=104 x 4 529 524/58 520 688).

A RETENIR :

1. D'après des données de consommation à l'échelle de la France rapportées par Bergogne-Bérézin (2004), les établissements hospitaliers du bassin Rhin-Meuse utiliseraient environ 8 tonnes de matières actives antibiotiques par an.

III.1.2.4 Comparaison des résultats

Les quantités totales d'antibiotiques consommées à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse sont indiquées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Quantités d'antibiotiques consommées par les Hommes à l'hôpital dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives).

Interrogation des hôpitaux/cliniques	7,05 tonnes /an
Estimation à partir des DDD	7,1 tonnes /an
Estimation à partir de données à l'échelle de la France	8,0 tonnes /an

Les résultats obtenus sont proches.

A RETENIR :

1. Selon les 3 estimations réalisées (enquête auprès des établissements hospitaliers, estimation à partir des DDD et estimation à partir de données à l'échelle de la France), les établissements hospitaliers du bassin Rhin-Meuse utiliseraient par année 7 à 8 tonnes de matières actives antibiotiques.
2. Les données issues de ces 3 estimations sont proches.
4. Seules les données issues de l'enquête auprès des établissements hospitaliers fournissent des informations par principe actif.

III.1.3 Consommation totale humaine

Les quantités consommées dans le bassin Rhin-Meuse par la médecine humaine (ambulatoire et hospitalière) sont indiquées dans le tableau 18.

Tableau 18: Quantités d'antibiotiques consommées par les hommes dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives).

	Bergogne-Bérézin (2004)	Interrogation des répartiteurs pharmaceutiques et des hôpitaux/cliniques du bassin	DDD
Consommation ambulatoire	48,3	39,1	66,8 à 75,0
Consommation hospitalière	8,0	7,0	7,1
Consommation totale	56,3	46,1	73,9 à 82,1

Les données de Bergogne-Bérézin (2004) et issues de l'enquête réalisée sont proches.

Les familles d'antibiotiques les plus utilisées sont les beta-lactames et les macrolides et apparentés (Figure 6).

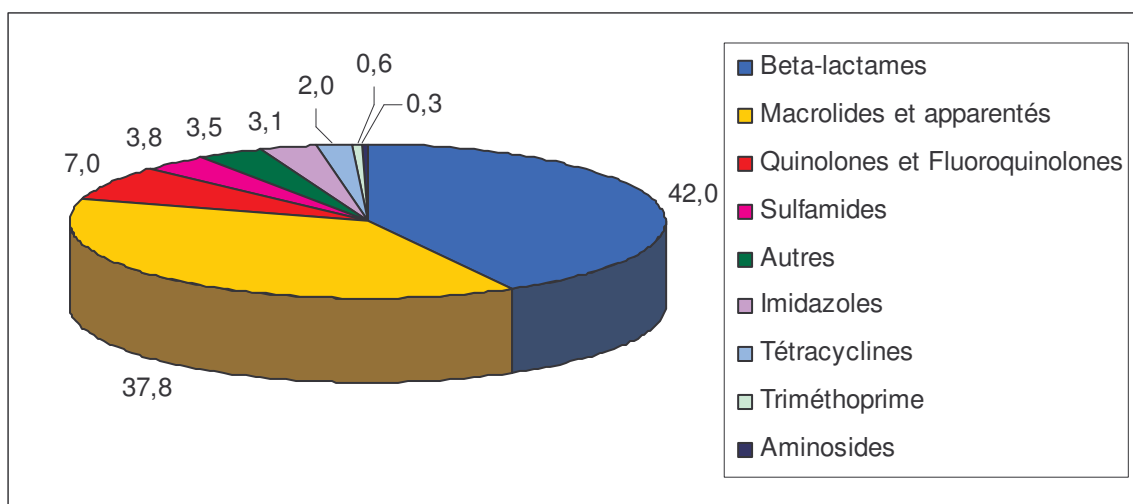


Figure 6: Part des familles d'antibiotiques dans la consommation totale en médecine humaine (ambulatoire et hospitalière) dans le bassin Rhin-Meuse (en % des quantités totales)

La figure 7 indique les 20 molécules antibiotiques les plus utilisées : elle représentent plus de 80 % des quantités consommées. L'annexe V présente les quantités et les part relatives dans la consommation totale en médecine humaine pour chaque principe actif. Ce sont l'amoxicilline et la spiramycine qui sont les plus employées avec environ respectivement 11 et 9,5 tonnes/an

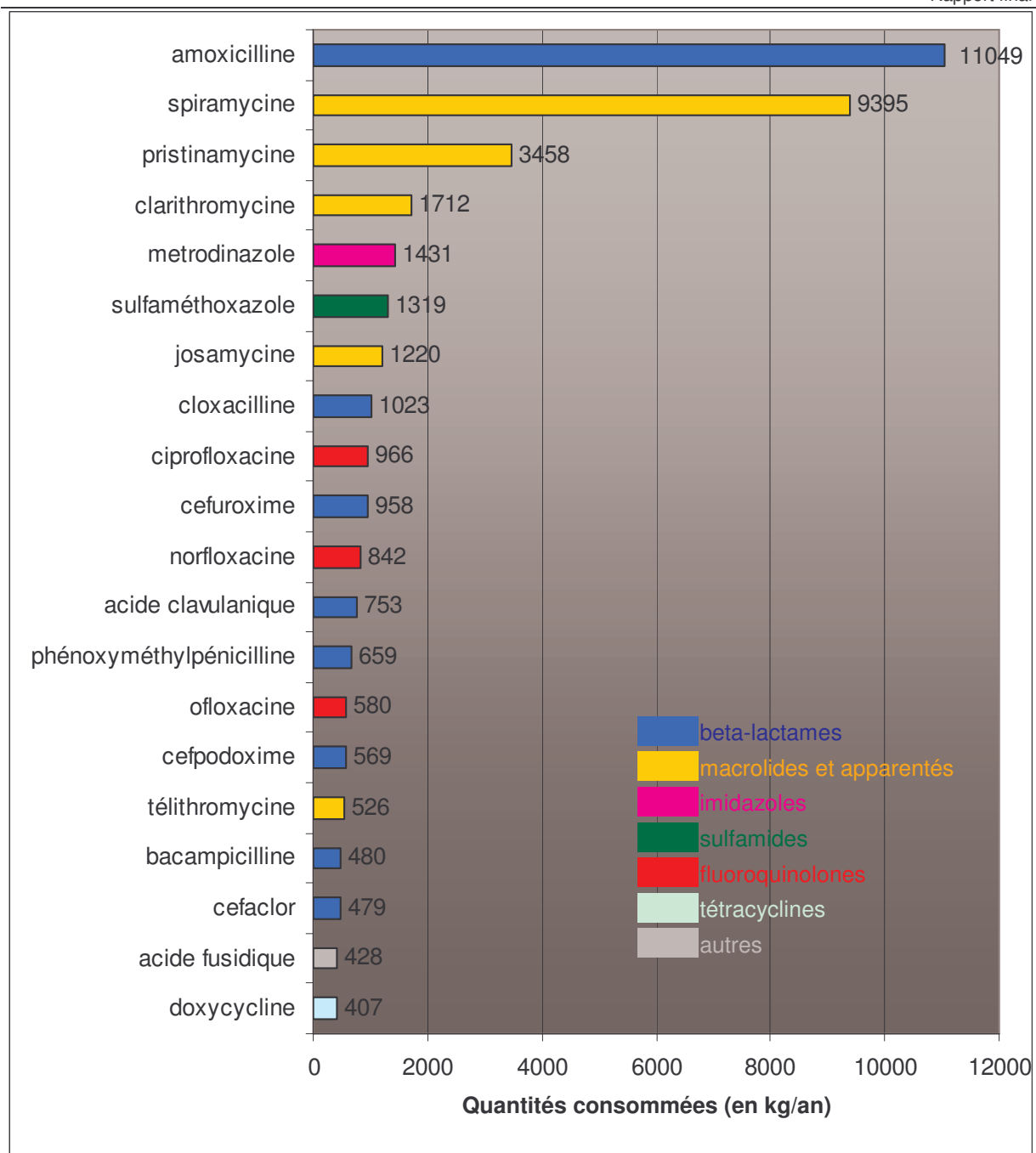


Figure 7: Principes actifs les plus utilisées en médecine humaine (ambulatoire et hospitalière) dans le bassin Rhin-Meuse (source : interrogation des répartiteurs pharmaceutiques et des hôpitaux/cliniques du bassin).

A RETENIR

1. Les quantités totales d'antibiotiques consommées sont plus importantes en ambulatoire qu'à l'hôpital.
2. Sur le bassin Rhin-Meuse, environ 46 tonnes de matières actives antibiotiques seraient utilisés par an par la médecine humaine (ambulatoire et hospitalière) (source : interrogation des répartiteurs pharmaceutiques et des établissements hospitaliers)
3. Les familles d'antibiotiques les plus utilisées chez les hommes sont les beta-lactames et les macrolides.
4. L'amoxicilline (pénicilline à spectre large) et la spiramycine (macrolide à spectre moyen) sont les molécules qui sont consommées en plus grandes quantités, avec respectivement environ 11 et 9,5 tonnes/an dans le bassin Rhin-Meuse.

III.2. Voies d'introduction des antibiotiques à usage humain dans l'environnement.

Les antibiotiques une fois administrés sont absorbés dans la circulation sanguine générale puis sont métabolisés notamment dans le foie et dans les reins et enfin sont excrétés sous forme de métabolites et/ou molécules mères dans les systèmes d'assainissement collectif ou individuel *via* principalement les urines et les fèces.

Remarque : Le taux d'excrétion sous forme de molécule mère d'un médicament dans les urines et les fèces constitue la proportion de molécule administrée qui s'y retrouve sous forme inchangée. Les médicaments peuvent également être excrétés sous forme de métabolites (issus des transformations qu'ils ont subi dans le corps après administration). Dans notre cas, nous nous intéressons au taux d'excrétion sous forme de molécule mère active des antibiotiques.

Dans le cas de l'assainissement collectif, les molécules pharmaceutiques entrent ensuite dans les stations d'épuration urbaines *via* les eaux usées puis, les eaux épurées sont rejetées aux milieux récepteurs (eaux de surface). Les eaux de surface peuvent ainsi être polluées par les produits pharmaceutiques. L'élimination de ces molécules des effluents liquides provient sans doute de phénomènes concomitants que sont :

- les phénomènes de dégradation,
- les phénomènes de sorption et concentration dans les boues résiduelles.

Aussi les boues de stations d'épuration valorisées en agriculture peuvent contaminer les sols lors de l'épandage.

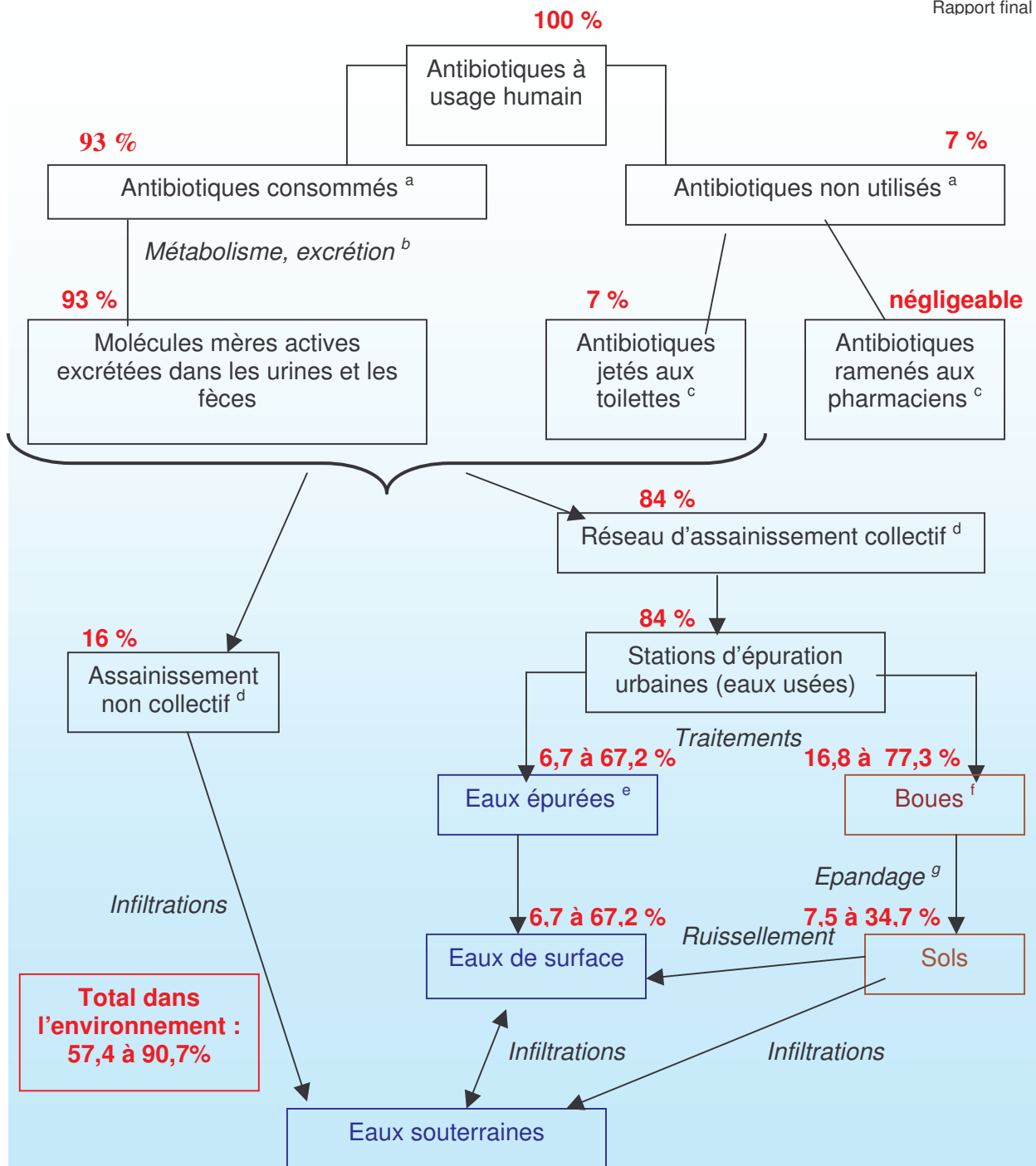
Les eaux souterraines peuvent être contaminées par des infiltrations et des ruissellements à partir des sols, des eaux de surfaces mais aussi des fosses septiques dans le cas d'un assainissement individuel.

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

Ces voies d'introduction sont résumées en figure 8.

En formulant les deux hypothèses maximalistes suivantes :

- les molécules antibiotiques ne sont pas métabolisées et sont excrétées à 100% sous forme de molécules mères dans les urines et les fèces des hommes traités,
 - les phénomènes de biodégradation abiotiques et biotiques sont inexistantes,
- on peut estimer que **57 à 91 %** des quantités de matières actives antibiotiques utilisées par les hommes sont susceptibles de se retrouver dans l'environnement. 39 à 48 tonnes d'antibiotiques sont utilisées dans le bassin Rhin-Meuse chaque année pour l'usage humain, cela représente des quantités probables maximales dans l'environnement d'environ **22 à 43 tonnes/an**.

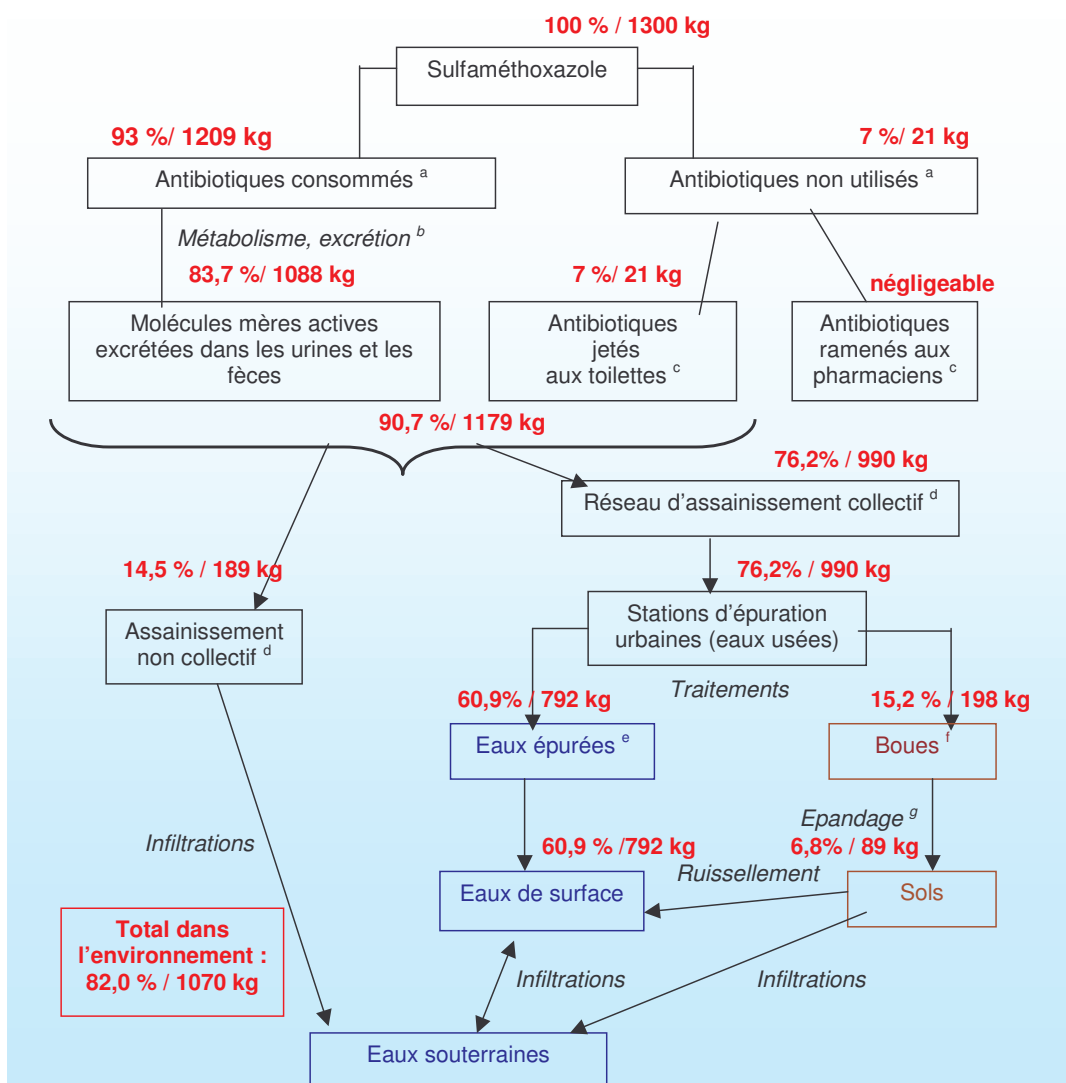


A chaque étape sont indiqués en rouge les taux de molécules mères antibiotiques susceptibles d'être présentes.

^a : selon Aumonier (2003), jusque 7% des médicaments délivrés ne sont pas utilisés / ^b : hypothèse maximaliste que les molécules antibiotiques ne sont pas métabolisées et sont excrétées à 100% sous forme de molécules mères dans les urines et les fèces des hommes traités / ^c : hypothèse que tout ce qui n'est pas consommé est jeté aux toilettes / ^d : dans le bassin Rhin-Meuse, selon des données AERM, les stations d'épurations urbaines reçoivent la pollution urbaine de 3 059 893 équivalents habitants ce qui représente 84% de la population totale du bassin / ^e : Les taux d'élimination des antibiotiques dans les effluents liquides des stations d'épuration sont compris entre 20 et 92 % (Brown, 2004 ; McArdell et al., 2003, Ternes et al., 2003) mais dépendent des molécules, des traitements effectués, ... / ^f : hypothèse que tout ce qui est éliminé des effluents liquides est concentré dans les boues / ^g selon diverses sources (chambres d'agriculture de Lorraine, du Bas-Rhin, des Ardennes), 45 % des boues urbaines sont épanchées en agriculture dans le bassin Rhin-Meuse.

Figure 8 : Voies d'introduction dans l'environnement des médicaments à usage humain.

Ces estimations peuvent être affinées en fonction des données disponibles et peuvent être effectuées pour chaque molécule antibiotique. Par exemple prenons le cas du sulfaméthoxazole. Sur le bassin Rhin-Meuse, selon les enquêtes réalisées, environ 1,3 tonnes de sulfaméthoxazole seraient consommées par an en médecine humaine. 90 % du sulfaméthoxazole sont excrétés sous forme de molécules-mère dans les urines et les fèces (cf. Tableau 18 en section III.3.1) (Kümmerer et Henninger, 2001). Selon Brown (2004), 20% du sulfaméthoxazole sont éliminés des effluents liquides des stations d'épuration. Ainsi, toujours en posant l'hypothèse que le sulfaméthoxazole n'est pas dégradé dans l'environnement, on estime que 82% du sulfaméthoxazole est potentiellement rejetées dans l'environnement, soit environ 1 tonne/an (Figure 9). Néanmoins, il est probable que les antibiotiques soient en partie dégradés dans l'environnement, mais les connaissances sont encore relativement fragmentaires (cf. section III.3.1)



^a : selon Aumonier (2003), jusque 7% des médicaments délivrés ne sont pas utilisés / ^b : le sulfaméthoxazole est excrétés à 90% sous forme de molécules mères dans les urines et les fèces (Kümmerer et Henninger, 2001) / ^c : hypothèse que tout ce qui n'est pas consommé est jeté aux toilettes / ^d : dans le bassin Rhin-Meuse, selon des données AERM, les stations d'épurations urbaines reçoivent la pollution urbaine de 3 059 893 équivalents habitants ce qui représente 84% de la population totale du bassin / ^e : Selon Brown (2004), 20 % du sulfaméthoxazole est éliminé des effluents liquides des stations d'épuration, il resterait ainsi en sortie 80% du sulfaméthoxazole présent à l'entrée. / ^f : hypothèse que tout ce qui est éliminé des effluents liquides est concentré dans les boues, soit 20 % du sulfaméthoxazole / ^g selon diverses sources (chambres d'agriculture de Lorraine, du Bas-Rhin, des Ardennes), 45 % des boues urbaines sont épanchées en agriculture dans le bassin Rhin-Meuse.

Figure 9 : Estimations des quantités de sulfaméthoxazole rejetées dans l'environnement dans le bassin Rhin-Meuse.

III.3. Estimations de concentrations en antibiotiques dans les eaux usées et les eaux de surface en aval des rejets de STEP

Remarque : Les calculs de concentrations prédictives environnementales seront effectués à partir des données obtenues par interrogation des répartiteurs pharmaceutiques et des hôpitaux cliniques car ces données sont basées sur des informations de consommation réelle dans le bassin Rhin-Meuse et fournissent des informations molécule par molécule antibiotique ce qui n'est pas le cas des autres estimations (DDD et données à l'échelle de la France).

III.3.1 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les eaux usées des stations d'épuration du bassin Rhin-Meuse.

Des estimations de concentrations environnementales dans les eaux usées et dans les eaux de surface à l'aval de rejets des stations d'épuration seront faites pour chaque molécule antibiotique utilisée dans le bassin Rhin-Meuse et au niveau de chaque station d'épuration urbaine (STEP).

Le bassin Rhin-Meuse compte 561 STEP pour lesquelles des informations ont été fournies par l'Agence de l'Eau Rhin-Meuse :

- capacité en équivalents-habitant,
- pollution domestique potentielle en équivalents-habitant,
- volumes d'eaux usées basés sur des mesures réalisées lors de visites,
- milieu récepteur (nom et code hydro)
- type de filière de traitement.

Elles sont rapportées en annexe informatique 1.

D'autres informations ont été recherchées :

- le nom des communes raccordées aux STEP (données recueillies dans le « Système d'Information sur l'Eau Rhin-Meuse » en ligne <http://www.eau-rhin-meuse.fr/siERM/default.htm> (consulté le 15 décembre 2004),
- les débits d'étiage QMNA 1/10 des milieux récepteurs (obtenus dans les catalogues des débits mensuels d'étiage et modules de l'AERM pour les bassins Rhin, Moselle Amont, Moselle Aval, et Meuse). Les QMNA 1/10 sont les débits mensuels minimaux ayant la probabilité 1/10 de ne pas être dépassés une année donnée.

Elles sont également indiqués en annexe informatique 1.

Hypothèses

Plusieurs hypothèses ont été posées :

- la consommation d'antibiotiques en ambulatoire est homogène sur tout le bassin Rhin-Meuse. Ainsi 46 tonnes d'antibiotiques sont utilisées par an par 4 524 529 habitants. En fonction de l'estimation de la pollution domestique en équivalents-habitants, il a été calculé les quantités d'antibiotiques potentiellement présentes dans les eaux usées de chaque station.

Dans le cas où l'information concernant la pollution domestique potentielle manquait (cas pour 74 STEP), le nombre d'habitants raccordés a été estimé à partir des données de population des communes raccordées selon le dernier recensement de 1999 (INSEE, 1999),

- les hôpitaux/cliniques situés sur les communes raccordées aux STEP rejettent leur effluents dans ces STEP (en effet très peu d'informations concernant le devenir des effluents des établissements hospitaliers ont pu être recueillies, mais il vraisemblable que les hôpitaux soient en général raccordés au réseau d'assainissement communal). Les quantités consommées dans chaque hôpital/clinique vraisemblablement raccordé sont donc ajoutées aux quantités utilisées en ambulatoire,
- dans un premier temps, il est considéré que les antibiotiques ne sont pas métabolisés et sont excrétés à 100 % dans les eaux usées sous forme de molécules mères actives, puis dans un deuxième temps des données de métabolisme ont été intégrées. Les taux d'excrétion sous forme de molécules mères indiqués dans le tableau 19 ont été utilisés (Kümmerer et Henninger, 2003). Concernant les molécules pour lesquelles aucune donnée de métabolisme n'est disponible,
 - le taux d'excrétion de la molécule appartenant à la même famille d'antibiotiques et ayant le taux d'excrétion maximum a été utilisé (*pour cela se reporter au classement des molécules par famille d'antibiotiques dans le tableau 4 page 12*),
 - les taux d'excrétion des 6 molécules suivantes : - fluméquine, acide nalidixique, acide pipémidique, nitrofurantoïne, nitroxoline et sulfaméthizol – ont été considérés égaux à 100% car ce sont des antibiotiques utilisés dans le cas d'infections urinaires, ils doivent donc, pour exercer leur activité, être présents dans les urines sous forme de molécules actives,
 - les taux d'excrétion des molécules pour lesquelles aucune donnée n'a été trouvée ont été par défaut considérés égaux à 100% (acide clavulanique, acide fusidique, colimycine, dapsons, ethambutol, isoniazide, linézolide, pristinamycine, spectinomycine, sulbactam, tazobactam),
- aucune élimination des antibiotiques ne s'effectue dans les STEP,
- les antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement.

Ces deux dernières hypothèses sont néanmoins maximalistes et peu probables. En effet des travaux (et notamment le programme européen POSEIDON) ont débuté afin de déterminer notamment l'efficacité des traitements épuratoires pour l'élimination des molécules pharmaceutiques dont des antibiotiques des effluents liquides des stations d'épuration. D'autres auteurs étudiant les concentrations dans les eaux usées et les eaux épurées montrent également que les traitements épuratoires peuvent avoir une certaine efficacité. Par exemple, Golet *et al.*, 2003 ont montré en Suisse que les concentrations en fluoroquinolones sont réduites de 70 à 80 % dans les effluents liquides (Golet *et al.*, 2003) de stations d'épuration biologiques. Toutefois, la connaissance sur le comportement des antibiotiques dans les stations d'épuration est encore fragmentaire, aussi nous estimons d'une façon maximaliste que les antibiotiques ne sont pas éliminés des effluents liquides des stations d'épuration.

Par ailleurs, dans l'environnement, les antibiotiques peuvent subir diverses dégradations abiotiques et biotiques. Les fluoroquinolones et tétracyclines sont par exemple photodégradables (Alexy *et al.*, 2004 ; Huang *et al.*, 2001 ; Boreen *et al.*, 2003 ; Boxall *et al.*, 2004) tandis que macrolides, sulfamides et triméthoprime le sont moins (Thiele-Bruhn *et al.*, 2003 ; Boreen *et al.*, 2003 ; Boxall *et al.*, 2004). Les beta-lactames seraient quant à eux facilement hydrolysables par voies chimiques et biologiques (ouverture du cycle beta-lactame entraînant une perte de l'activité anti-bactérienne) (Hirsch *et al.*, 1999 ; Huang *et al.*, 2001 ; Christian *et al.*, 2003). Les informations étant encore actuellement rares, nous considérons que les antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement.

Tableau 19 : Taux d'excrétion dans les urines et les fèces sous forme de molécules mères actives après administration aux hommes (Kümmerer et Henninger, 2003).

Molécules	Taux d'excrétion (en %)	Molécules	Taux d'excrétion (en %)
Aminoglycosides		Glycopeptides	
Amikacine	95	Teicoplanine	50
Gentamicine	90	Vancomycine	90
Netilmicine	90	Quinolones	
Tobramycine	90	Ciprofloxacine	40
Beta-lactames		Enoxacine	60
<i>Pénicillines</i>		Grepafloxacine	10
Amoxicilline	80	Lévofloxacine	70
Ampicilline	80	Norfloxacine	30
Azlocilline	65	Ofloxacine	40
Benzylpénicilline	80	Trovalfloxacine	7
Flucloxacilline	40	Macrolides et apparentés	
Phénoxyéthylpénicilline	60	Azithromycine	8
Pipéracilline	80	Clarithromycine	20
Propicilline	80	Érythromycine	8
Sultamicilline	70	Roxithromycine	10
<i>Céphalosporines</i>		Clindamycine	35
Cefaclor	80	Sulfamides	
Cefadroxil	90	Sulfadiazine	57
Cefalexin	90	Sulfamérazine	75
Cefazolin	90	Sulfaméthoxazole	90
Céfépime	85	Triméthoprime	60
Céfétamet	70	Tétracyclines	
Céfxime	35	Doxycycline	40
Cefotiam	60	Minocycline	10
Cefoxitin	60	Tétracycline	60
Cefpodoxime	90	Autres	
Ceftazidime	40	Bacitracine	20
Ceftibuten	90	Chloramphénicol	10
Ceftriaxone	70	Fosfomycine	90
Cefuroxime	95	Framycétine	20
Locacarbef	80	Métrocinazole	40
<i>Carbapénèmes</i>		Mupirocine	70
Imipénème	70	Rifampicine	30
Méropénème	70		
<i>Monobactams</i>			
Aztreonam	80		

Ont par ailleurs été pris en compte les volumes d'eaux usées (données fournies par l'AERM et indiquées en annexe informatique 1). Pour les STEP chez lesquelles aucune mesure de débit n'avait été effectuée, il a été considéré qu'un habitant rejette 200 L d'eaux usées par jour. Les volumes d'eaux traitées (après épuration) sont considérés comme égaux aux volumes d'eaux usées.

Classement en fonction des concentrations estimées dans les eaux usées

Les concentrations dans les eaux usées pour l'ensemble des antibiotiques varient :
 - de 4,0 µg/L à 10,5 mg/L quand aucune donnée de métabolisme n'est intégrée,
 - de 2,3 µg/L à 8,1 mg/L quand des données de métabolisme sont intégrées.
 Le calcul des concentrations en antibiotiques dans les eaux usées de chaque station d'épuration est indiqué en annexe informatique 2.

Les stations d'épuration pour lesquelles les concentrations pour l'ensemble des antibiotiques dans les eaux usées dépassent le mg/L sont indiquées en figure 10. Au niveau des autres stations, ces concentrations sont inférieures au mg/L (cf. annexe informatique 2a).

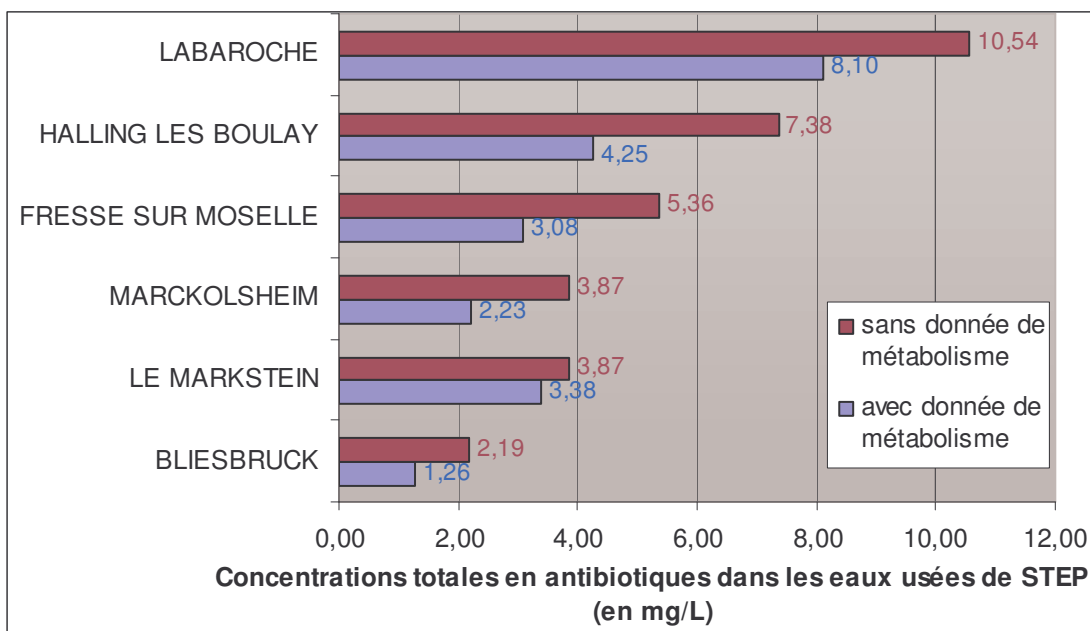


Figure 10 : STEP pour lesquelles les concentrations estimées en antibiotiques dans les eaux usées sont les plus élevées (avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM).

Les stations de Labaroche et Le Markstein ont chacune un hôpital raccordé.

Remarques : certaines stations d'épuration ont des volumes d'eaux usées relativement faibles par rapport au nombre d'habitants raccordés. En effet au niveau de certaines stations d'épuration, les volumes d'eaux usées par habitant correspondants sont inférieurs à 100L/jour (cf. calculs en annexe informatique 1), ce qui est peu probable. On estime en effet qu'un Français rejette environ 150 à 400 L d'eaux usées par jour (Etudes Interagences, n° 27). Pour cette raison, une deuxième estimation est réalisée en considérant pour chaque station d'épuration que le volume d'eau usée correspond à 200L/habitant/jour. Les concentrations totales en antibiotiques dans les eaux usées varient ainsi de :

- 118,2* µg/L à 4,0 mg/L si aucune donnée de métabolisme n'est intégrée
- 68,0* µg/L à 3,1 mg/L si des données de métabolisme sont intégrées.

* ce sont les concentrations estimées dans les eaux usées des STEP auxquelles aucun établissement hospitalier n'est raccordé.

Les concentrations les importantes sont celles des stations auxquelles sont raccordés les établissements hospitaliers.

Dans ce cas, seules les stations de Labaroche et Le Markstein ont des concentrations estimées en antibiotiques dans les eaux usées qui dépassent le mg/L (Figure 11). Les calculs sont présentés en annexe informatique 2b.

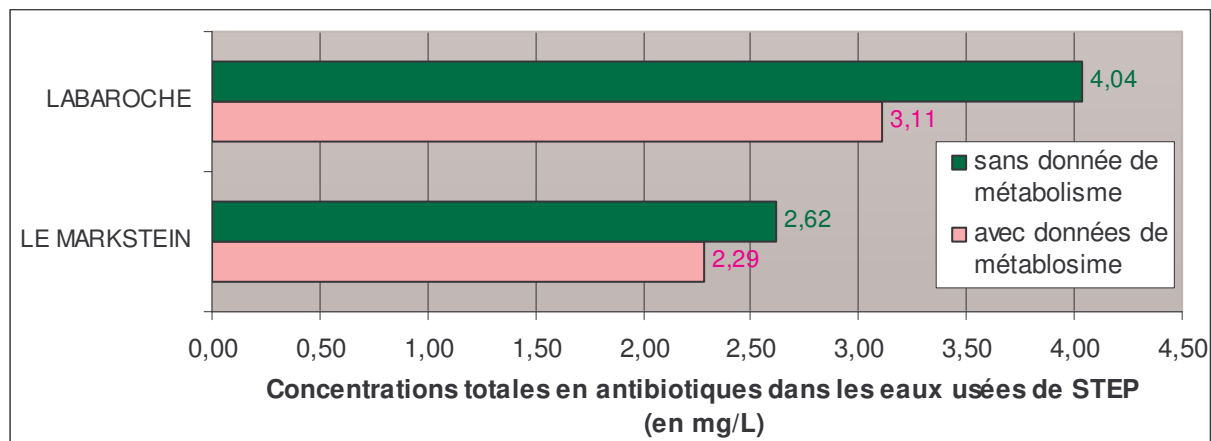


Figure 11 : STEP pour lesquelles les concentrations estimées en antibiotiques dans les eaux usées sont les plus élevées (avec volumes d'eaux usées = 200L/hab/j).

En annexe VI, sont indiquées les niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées pour chaque principe actif.

Ces concentrations sont en général supérieures aux concentrations déjà mesurées dans des échantillons de stations d'épuration urbaines. En effet, les concentrations maximales estimées sont de 30 à plus de 200 fois supérieures aux concentrations maximales mesurées pour les molécules déjà recherchées et quantifiées dans les eaux usées urbaines avant ou après épuration.

De plus, certaines molécules déjà recherchées n'ont jusqu'à présent jamais été retrouvées (41 molécules sur 62 soit 66% environ) (Tableau 20). Ce sont majoritairement :

- des beta-lactames, alors que ce sont les antibiotiques les plus utilisés en médecine humaine, (cf. section 2.2.1). Ces molécules sont, comme déjà précisé précédemment, facilement hydrolysés dans l'environnement (Hirsch *et al.*, 1999 ; Huang *et al.*, 2001 ; Christian *et al.*, 2003),
- les molécules antibiotiques utilisées en vétérinaire telles que la tylosine, la danofloxacine, la difloxacine, l'enrofloxacine, le carbadox, ce qui paraît logique puisque ces contaminations en stations d'épuration sont sans doute principalement d'origine humaine.

Un certain nombre de molécules pour lesquelles nous avons estimé des concentrations n'ont en revanche jamais été recherchées lors de campagnes analytiques.

Ces surestimations proviennent sans doute du fait que l'hypothèse qu'aucune dégradation des antibiotiques dans les stations d'épuration et l'environnement a été posée.

Tableau 20 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux usées brutes urbaines et d'eaux après épuration.

β-lactames	Macrolides	Sulfamides
Amoxicilline	Erythromycine	<i>Sulfachloropyridazine</i>
Ampicilline	Josamycine	<i>Sulfaguanidine</i>
Cloxacilline	Oléandomycine	<i>Sulfamérazine</i>
Dicloxacilline	Spiramycine	Sulfaméthizole
Méthicilline	<i>Tylosine</i>	<i>Sulfaméthoxyypyridazine</i>
Nafcilline	Quinolones	Sulfamoxole
Oxacilline	Acide pipémidique	<i>Sulfaquinoxaline</i>
Pénicilline G	Acide oxolinique	<i>Sulfathiazole</i>
Pénicilline V	<i>Danofloxacin</i>	<i>Sulfisomidine</i>
Glycopeptides	<i>Difloxacin</i>	Synergistines
Vancomycine	<i>Enrofloxacin</i>	Virginiamycine
Imidazoles	<i>Fleroxacin</i>	Tétracyclines
Métrodonazole	Lévofoxacin	Oxytétracycline
Lincosanides	Loméfoxacin	Autres
Lincomycine	<i>Sarafloxacin</i>	<i>Carbadox</i>
	<i>Tosufloxacin</i>	<i>Roxarsone</i>

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

D'après études de Hirsch et al., 1999 ; Golet et al., 2001 ; Golet et al., 2002 ; Brown, 2004 ; Karthikeyan et Bleam, 2003 ; Lindberg et al., 2003 ; McArdell et al., 2003 ; Göbel et al., 2004 ; Metcalfe et al., 2004.

A RETENIR

1. Chez les hommes, les taux d'excrétion des antibiotiques dans les urines et les fèces varient de 7 à 95% selon les molécules.
2. Les concentrations de l'ensemble des antibiotiques dans les eaux usées des stations d'épuration du bassin varient de 2,3 µg/L à 8,1 mg/L (avec données de métabolisme intégrées et volumes d'eaux usées fournis par l'AERM).
3. Les concentrations les plus importantes sont retrouvées au niveau des stations ayant des faibles volumes d'eaux usées par rapport au nombre d'habitants raccordés. La présence d'un établissement hospitalier raccordé peut également conduire à estimer des concentrations plus élevées.
4. Les concentrations estimées sont en général largement supérieures aux concentrations mesurées dans des eaux usées et relevées dans la bibliographie. En effet, dans notre estimation l'hypothèse maximaliste et peu probable suivante : « les antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement » a été posée.

III.3.2 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les eaux de surface en aval des stations d'épuration du bassin Rhin-Meuse.

Afin d'estimer les concentrations en antibiotiques dans les eaux de surface situées en aval des rejets de STEP, les facteurs de dilution (FD) entre les eaux de surface et les rejets d'eaux épurées ont été calculés.

$$FD = \frac{\text{Débit d'étiage du milieu récepteur}}{\text{Volume d'eaux épurées rejetées par an}}$$

Les débits d'étiage QMNA 1/10 des milieux récepteurs des eaux traitées des STEP ont été utilisés afin de se placer dans la situation la plus défavorable.

Les facteurs de dilution calculés sont indiqués en annexe informatique 1. Dans les cas où aucune information concernant le milieu récepteur n'est disponible et où le facteur de dilution calculé est inférieur à 1, on considère qu'il n'y a aucune dilution et que le facteur est égal à 1.

Des concentrations prédictives environnementales (PEC) en aval des rejets de STEP sont ensuite calculées comme suit :

$$PEC \text{ eau de surface} = \frac{PEC \text{ eaux usées}}{FD}$$

Dans le cas où les volumes d'eaux usées fournis par l'AERM ont été utilisés, les PEC eau de surface sont supérieurs à 1 mg/L pour 3 stations d'épuration (Figure 12) et varient :

- de <0,001 µg/L à 7,4 mg/L quand aucune donnée de métabolisme n'a été intégrée,
- de <0,001 µg/L à 4,2 mg/L quand des données de métabolisme ont été intégrées.

Les calculs sont présentés en annexe informatique 3a.

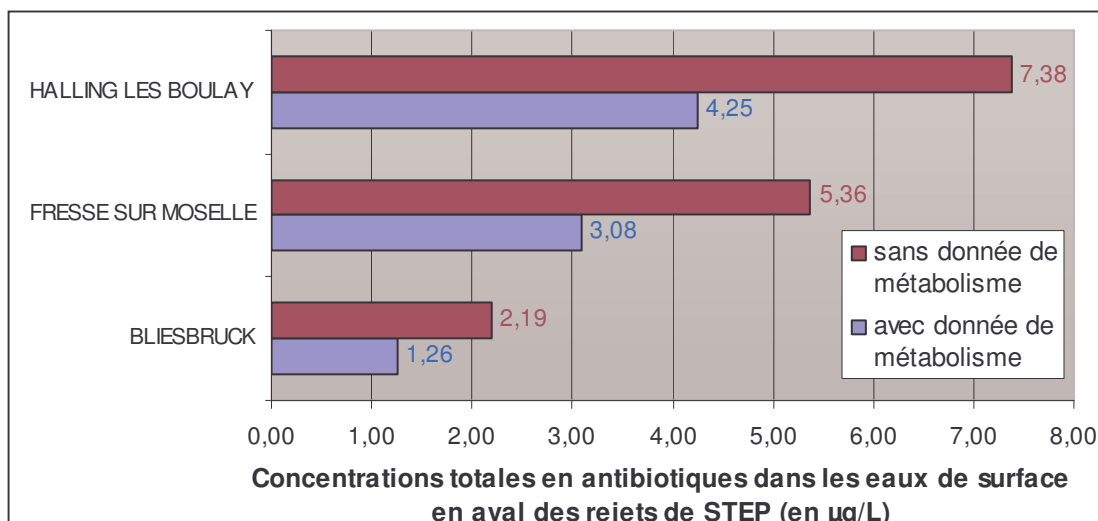


Figure 12 : Concentrations estimées pour l'ensemble des antibiotiques dans les eaux de surface situées en aval des rejets de STEP. (avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM)

Lorsque les volumes d'eaux usées ont été considérés comme égaux à 200L/habitant/jour, aucune concentration dans les eaux de surface ne dépasse le mg/L (cf. annexe 3b). Les concentrations les plus élevées sont celles situées en aval des STEP ayant des hôpitaux raccordés, et au niveau desquelles les facteurs de dilution entre les eaux de surface et les eaux épurées sont égaux à 1.

Sont indiquées en annexe VII, les concentrations estimées dans les eaux de surface de chaque principe actif antibiotique. Les concentrations mesurées déjà relevées dans la littérature sont en général nettement plus faibles que les concentrations estimées. Par exemple, la concentration maximale estimée de l'amoxicilline s'élève à environ 1,3 mg/L alors que la concentration maximale mesurée est de 0,006 µg/L (facteur de plus de 400 000).

Remarque : les données bibliographiques ne sont pas tirées d'études réalisées en France et les échantillons ne proviennent pas forcément d'eaux de surface situées en aval des rejets de STEP.

De même que pour les eaux usées urbaines, certaines molécules recherchées n'ont jamais été quantifiées (39 sur 65, soit 60% environ) (Tableau 21). Ce sont majoritairement :

- des beta-lactames, facilement hydrolysés,
- les quinolones vétérinaires (enrofloxacin, sarafloxacin, ...) peu utilisées
- certains sulfamides.

Tableau 21 : Molécules antibiotiques recherchées et jamais quantifiées dans des échantillons d'eaux de surface.

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

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

D'après étude de Hirsch et al., 1999 ; Lindsey et al., 2001 ; Brown, 2004 ; Kolpin et al., 2002 ; Christian et al., 2003 ; Sacher et Stoks, 2003 ; Metcalfe et al., 2004 ; Zuccato et al., 2004),

A RETENIR

1. Les débits d'étiage QMNA 1/10 des milieux récepteurs des rejets de stations d'épuration ont été utilisés afin de se placer dans la situation la plus défavorable.
2. Le facteur de dilution entre les eaux de surface et les eaux usées est considérée comme égal à 1 (aucune dilution) pour un certain nombre de stations d'épuration (dû principalement à un faible débit d'étiage du milieu récepteur).
3. Les concentrations de l'ensemble des antibiotiques dans les eaux de surface situées en aval des rejets des stations d'épuration du bassin varient de <0,001 µg/L à 4,2 mg/L (avec données de métabolisme intégrées et volumes d'eaux usées fournis par l'AERM)
4. Les concentrations les plus importantes sont retrouvées au niveau des milieux récepteurs ayant les plus faibles débits d'étiage.
5. Les concentrations estimées sont en général largement supérieures aux concentrations mesurées dans des eaux de surface et relevées dans la bibliographie. En effet les hypothèses maximalistes estimant que les antibiotiques ne sont pas éliminés et pas dégradés dans les stations d'épuration et l'environnement ont été posées.

III.3.3 Evaluation des risques pour la vie aquatique en aval des rejets de STEP

III.3.3.1 Généralités sur le rapport PEC/PNEC

Dans le cas d'une rivière, l'évaluation des risques peut être effectuée au moyen du modèle PEC/PNEC (Predicted Environmental Concentration / Predicted No Effect Concentration).

Le modèle "PEC/PNEC" est un modèle qui permet d'évaluer le risque d'impact sur un milieu récepteur, en mettant en balance la teneur d'une substance dans l'environnement et sa concentration considérée comme étant sans effet de toxicité chronique.

Pour un rapport PEC/PNEC > 1, on estime que le milieu est menacé (EC, 1994).

Les PNEC (concentrations prévisibles sans effet sur l'environnement) représentent les effets et sont déterminées par intégration de données de laboratoire que sont les CE50 (Concentration effective 50% : concentration qui induit l'effet observé chez 50% de la population mise en expérimentation) et les NOEC (No Observed Effect Concentration : Concentration maximale n'engendrant pas d'effet observable).

La PNEC est calculée en appliquant un facteur de sécurité à ces valeurs obtenues lors des tests écotoxicologiques (EC, 2003). Le principe est de diviser la plus faible valeur obtenue par le facteur de sécurité adéquat. Celui-ci dépend des données disponibles. Pour un polluant dans le milieu aquatique, la méthode de calcul des PNEC (EC, 2003) est indiquée dans le tableau 22.

Tableau 22 : Méthode de calcul des PNEC pour les micropolluants aquatiques selon la Communauté Européenne (EC, 2003)

Informations disponibles	Facteur de sécurité
Au moins 1 CL50 d'un essai court terme pour chacun des 3 niveaux trophiques standards (poisson, invertébré et algues)	1000 à la plus petite valeur
1 NOEC d'un essai long terme (poisson ou invertébré)	100
2 NOEC d'essais long terme pour 2 niveaux trophiques (poisson et/ou invertébré et/ou algues)	50 à la plus petite valeur
3 NOEC d'essais long terme pour 3 niveaux trophiques (poisson, invertébré <i>et</i> algue le plus souvent)	10 à la plus petite valeur
Données de terrain ou de mésocosmes	Évalué au cas par cas

III.3.3.2 Calcul des PNEC en milieu aquatique des antibiotiques

Les PNEC des antibiotiques consommés sur le bassin Rhin-Meuse ont été ainsi calculées (Tableau 23) à partir de données écotoxicologiques réalisées sur des organismes tests et le cas échéant à partir d'estimation de CE50 dans un modèle de relation structure-activité (ECOSAR) (Sanderson *et al.*, 2004). Les données de laboratoire disponibles et les données ECOSAR utilisées sont indiquées respectivement en annexes VIII et IX. Comme indiqué dans le Technical Guidance Document de la Communauté Européenne (EC, 2003), les cyanobactéries telles que *Microcystis aeruginosa* sont considérées comme des producteurs primaires dus à leur nutrition autotrophique. Les données sur cyanobactéries ont donc été incluses dans le calcul des PNEC. En revanche les données obtenues sur *Vibrio fischeri* n'ont pas été utilisées.

Du fait de l'existence de très peu de données à long terme, le facteur de sécurité majoritairement appliqué est le facteur maximal (1000) d'où une incertitude maximale.

Tableau 23 : PNEC aquatiques des antibiotiques utilisés en médecine humaine classés dans l'ordre croissant de toxicité (de la PNEC la plus faible à la plus élevée).

Rang de toxicité	Molécules antibiotiques	Données écotoxicologiques prises en compte (CE 50 ou NOEC) en mg/L	Facteur d'extrapolation	PNEC aquatique en µg/L
1	Clindamycine	0,003	1000	0,003
2	Amoxicilline	0,0037	1000	0,0037
3	Ciprofloxacine	0,005	1000	0,005
4	Spiramycine	0,005	1000	0,005
5	Benzylpénicilline	0,006	1000	0,006
6	Acide Fusidique	0,035	1000	0,035
7	Thiamphénicol	0,048	1000	0,048
8	Rifampicine	0,098	1000	0,098
9	Dapsone	0,099	1000	0,099
10	Sulfaméthizole	0,146	1000	0,146
11	Fluméquine	0,159	1000	0,159
12	Sulfafurazole	0,086	1000	0,086
13	Nitroxoline	0,213	1000	0,213
14	Minocycline	0,397	1000	0,397
15	Nitrofurantoin	0,416	1000	0,416
16	Doxycycline	0,865	1000	0,865
17	Josamycine	0,91	1000	0,91
18	Pivmecillinam	0,968	1000	0,968
19	Clarithromycine	1,746	1000	1,746
20	Loméfloxacin	2	1000	2
21	Cefotaxime	2,033	1000	2,033
22	Sulfaméthoxazole	0,25	100	2,5
23	Cefixime	3,114	1000	3,114
24	Roxithromycine	3,238	1000	3,238
25	Cefuroxime	4,572	1000	4,572
26	Bénéthamine-Pénicilline	4,837	1000	4,837
27	Ornidazole	5,235	1000	5,235
28	Acide Clavulanique	6,952	1000	6,952
29	Bacampicilline	8,609	1000	8,609
30	Ethambutol	11,175	1000	11,175
31	Cefotiam	13	1000	13
32	Triméthoprime	16	1000	16
33	Enoxacin	19,6	1000	19,6
34	Cloxacilline	23,495	1000	23,495
35	Isoniazide	24,4	1000	24,4
36	Erythromycine	30,5	1000	30,5
37	Spectinomycine	35	1000	35
38	Cefadroxil	36,909	1000	36,909
39	Lymécycline	45,413	1000	45,413
40	Ampicilline	45,712	1000	45,712
41	Dirithromycine	48	1000	48
42	Oxacilline	63,565	1000	63,565
43	Sulfadiazine	6,7	100	67
44	Norfloxacin	69,6	1000	69,6
45	Gentamicine	71	1000	71
46	Ticarcilline	94	1000	94
47	Ofloxacin	10	100	100
48	Cefradine	101,717	1000	101,717
49	Cefalexine	101,91	1000	101,91
50	Cefaclor	112,13	1000	112,13
51	Azithromycine	120	1000	120
52	Netilmicine	129,788	1000	129,788

Rang de toxicité	Molécules antibiotiques	Données écotoxicologiques prises en compte (CE 50 ou NOEC) en mg/L	Facteur d'extrapolation	PNEC aquatique en µg/L
53	Pefloxacine	143	1000	143
54	Cefatrizine	150,308	1000	150,308
55	Phenoxyméthylpénicilline	177,074	1000	177,074
56	Acide Nalidixique	217,359	1000	217,359
57	Pyrazinamide	245,658	1000	245,658
58	Lincomycine	283,1	1000	283,1
59	Cefoxitine	301	1000	301
60	Vancomycine	322	1000	322
61	Acide Pipémidique	447,41	1000	447,41
62	Pipéracilline	977,307	1000	977,307
63	Fosfomycine	1177,095	1000	1177,095
64	Tobramycine	1565,467	1000	1565,467
65	Céfamandole	1710,459	1000	1710,459
66	Metrodinazole	250	100	2500
67	Céfapirine	15998,977	1000	15998,977
68	Amikacine	20004,66	1000	20004,66
69	Colimycine	27138	1000	27138
70	Neomycine	34085,66	1000	34085,66
71	Cefazoline	102000	1000	102000
72	Aztreonam	Pas de donnée disponible		
	Cefepime			
	Cefotetan			
	Cefpodoxime			
	Cefpirome			
	Cefpodoxime			
	Cefsulodine			
	Ceftazidine			
	Ceftriaxone			
	Cepazine			
	Imipeneme			
	Isépamycine			
	Itraconazole			
	Levofloxacine			
	Linezolid			
	Meropeneme			
	Metacycline			
	Midecamycine			
	Moxifloxacine			
	Pénicilline G			
	Pénicilline V			
	Pipéracilline			
	Pivampicilline			
Pristinamycine				
Rifabutine				
Sulbactam				
Tazobactam				
Teicoplanine				
Telithromycine				

Les données en rouge ont été obtenues à partir de tests écotoxicologiques réalisés en laboratoire (cf. annexe VIII) ; les autres données ont été obtenues à partir d'un modèle de relation structure-activité (ECOSAR) (cf. annexe IX).

A RETENIR

1. Peu de données écotoxicologiques de laboratoire concernant les antibiotiques sont disponibles. Des valeurs obtenues à partir d'un modèle relation-structure activité ont également été utilisées.
2. Le calcul des PNEC des antibiotiques en milieu aquatique a intégré les données obtenues sur cyanobactéries, algues, crustacés et poissons.
3. Très peu de données à long terme sont disponibles. Le facteur de sécurité appliqué est souvent maximal (1000) d'où une incertitude maximale.
4. Pour 27 molécules antibiotiques, aucune donnée écotoxicologiques (de laboratoire et selon le modèle relation-structure-activité) n'est disponible. Le calcul de PNEC est donc à ce jour impossible.
5. 18 antibiotiques ont des PNEC en milieu aquatique inférieures à 1 µg/L.
6. L'amoxicilline et la spiramycine qui sont les deux molécules consommées en plus grandes quantités, ont des PNEC relativement faibles (respectivement 0,0037 et 0,005 µg/L).

III.3.3.3 Calcul des rapports PEC/PNEC en aval des rejets de STEP

Suite à l'estimation des concentrations dans les eaux de surface, une évaluation des risques peut être effectuée par calculs des rapports PEC/PNEC. Afin de faciliter l'interprétation, seuls les résultats ayant intégrés des données de métabolisme sont présentés ici.

Comme déjà dit précédemment, le milieu aquatique est potentiellement menacé si $PEC/PNEC > 1$ (EC, 1994).

Les rapports PEC/PNEC (présentés en annexe 4a et 4b) sont supérieurs à 1 au moins une fois (Tableau 24) :

- pour 27 principes actifs antibiotiques dans le cas où les volumes d'eaux usées fournis par l'AERM ont été utilisés,
- pour 13 principes actifs antibiotiques lorsque les volumes d'eaux usées ont été considérés comme égaux à 200 L/habitant/jour.

Il n'a pas été possible de calculer des quotients PEC/PNEC pour 27 molécules pour lesquelles aucune donnée écotoxicologique n'est disponible.

Dans les deux cas, pour l'amoxicilline et la spiramycine, les rapports PEC/PNEC sont supérieurs à 1 voire supérieurs à 10 au niveau de la plupart des STEP (plus de 90%) (Tableau 23). En effet ces molécules sont les 2 plus utilisées (respectivement 24 % et 20 % des quantités consommées en médecine humaine sur le bassin Rhin-Meuse) et ont des PNEC aquatiques relativement faibles (respectivement = 0,0037 et 0,005 µg/L).

Les molécules faisant encourir des risques aux milieux aquatiques au niveau de plus de 10% des rejets de STEP ont toutes des PNEC inférieures à 0,200 µg/L (Tableau 24).

Que l'interprétation ait été conduite avec les volumes d'eaux usées fournis par l'AERM ou égaux à 200L/habitant/jour, ce sont environ les mêmes molécules qui font encourir des risques pour la vie aquatique des milieux récepteurs (Tableau 24).

Tableau 24 : Nombres de STEP au niveau desquelles le milieu aquatique est potentiellement menacé pour au moins une molécule antibiotique.

Molécules	Nombre de STEP au niveau desquelles PEC/PNEC >1 ou >10 avec volumes d'eaux usées fournis par AERM				Nombre de STEP au niveau desquelles PEC/PNEC >1 ou >10 avec volumes d'eaux usées = 200 L/hab/j				PNEC (µg/L)	Rang quantité *	Rang toxicité **				
	>1 (nb)	>10 (nb)	Total (nb)	Total (%)	>1 (nb)	>10 (nb)	Total (nb)	Total (%)							
Amoxicilline	63	477	540	96,3	62	480	542	96,6	0,0037	1	2				
Spiramycine	117	391	508	90,6	121	391	512	91,3	0,005	3	4				
Ciprofloxacine	144	288	432	77,0	145	289	434	77,4	0,005	12	3				
Acide Fusidique	115	200	315	56,1	101	214	315	56,1	0,035	10	6				
Clindamycine	129	162	291	51,9	95	197	292	52,0	0,003	64	1				
Sulfafurazole	169	83	252	44,9	74	182	256	45,6	0,086	17	12				
Benzylpénicilline	203	28	231	41,2	213	8	221	39,4	0,006	56	5				
Rifampicine	136	4	140	24,9	194	0	194	34,6	0,098	44	8				
Fluméquine	114	4	118	21,0	189	0	189	33,7	0,159	42	11				
Sulfaméthizole	94	3	97	17,3	183	0	183	32,6	0,146	50	10				
Sulfaméthoxazole	51	3	54	9,6	14	0	14	2,5	2,500	4	22				
Nitrofurantoïne	35	3	38	6,8	3	0	3	0,5	0,416	30	15				
Cefuroxime	17	3	20	3,6	0				4,572	5	25				
Clarithromycine	17	3	20	3,6					1,746	16	19				
Doxycycline	17	3	20	3,6					0,865	31	15				
Nitroxoline	6	2	8	1,4					0,213	67	13				
Dapsone	3	2	5	0,9					0,099	76	9				
Acide Clavulanique	2	2	4	0,7					6,952	7	28				
Bacampicilline	3	0	3	0,5					8,609	13	29				
Cloxacilline	3	0	3	0,5					23,495	16	34				
Cefixime	2	0	2	0,4					3,114	55	23				
Cefotiam	2	0	2	0,4					13,000	35	31				
Lomefloxacine	2	0	2	0,4					2,000	63	20				
Cefadroxil	1	0	1	0,2					36,909	23	38				
Cefotaxime	1	0	1	0,2					2	0	2	0,4	2,033	21	21
Roxithromycine	1	0	1	0,2					0				3,238	69	24
Triméthoprime	1	0	1	0,2	0				16,000	32	32				

PEC/PNEC >1 au niveau de plus de 50% des rejets de STEP

PEC/PNEC >1 au niveau de 10 à 50% des rejets de STEP

(561 STEP sont présentes sur le bassin Rhin-Meuse).

** le rang est fonction des quantités de matières actives excrétées dans le bassin Rhin-Meuse (= quantités consommées x taux d'excrétion) (cf. annexe X)*

*** le rang est fonction de la toxicité (de la PNEC la plus faible à la plus élevée)*

Ces rapports PEC/PNEC intègrent des données d'exposition (donc de consommation et de taux d'excrétion) et des données d'effets.

Par exemple les quantités de clindamycine excrétées sont relativement faibles (environ 27 kg/an) mais les rapports PEC/PNEC sont supérieurs à 1 dans plus de 50% des cas car c'est une molécule relativement toxique (PNEC =0,003 µg/L). Au contraire, par exemple les quantités d'acide clavulanique excrétées sont plus importantes (753 kg/an environ) mais les rapports PEC/PNEC sont supérieurs à 1 dans moins de 1% des cas car l'acide clavulanique est moins toxique (PNEC = 6,9 µg/L).

A RETENIR

1. Les rapports PEC/PNEC sont supérieurs à 1 pour au moins 1 molécule antibiotique dans plus de 90% des stations d'épuration.
2. 27 principes actifs font encourir des risques à la vie aquatiques au moins une fois
3. L'amoxicilline et la spiramycine consommées et excrétées en grandes quantités et relativement toxiques font encourir des risques à la vie aquatique dans plus de 90% des cas.
4. Pour 27 principes actifs antibiotiques, l'évaluation des risques au moyen du « modèle PEC/PNEC » n'a pu être réalisée par manque d'information écotoxicologique.

III.3.4 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les boues de stations d'épuration.

Les hypothèses maximalistes suivantes sont posées :

- les antibiotiques sont complètement éliminés des effluents liquides et sont concentrés totalement dans les boues des STEP. Cette hypothèse ne peut être posée en même temps que l'hypothèse émise en section III.3.1 (les antibiotiques ne sont pas éliminés des effluents liquides des stations d'épuration) : elle prend en compte le fait que certains antibiotiques peuvent également être concentrés dans les boues de stations d'épuration.
- il n'y a pas de dégradation des antibiotiques dans l'environnement.

Dans les départements 08, 54, 55, 57, 88 et 67, **on estime qu'environ 31 tonnes d'antibiotiques** sont rejetées dans les STEP présentes (fonction du nombre d'habitants raccordés). Celles-ci produisent 38 232 tonnes de boues résiduaire urbaines (en tonnes de matières sèches) (données des Chambres d'Agriculture du Bas-Rhin, de Lorraine et des Ardennes).

On peut ainsi estimer les concentrations en antibiotiques dans les boues de stations d'épuration urbaines. Elles sont pour l'ensemble des antibiotiques de :

- 821 mg/kg de matières sèches si aucune donnée de métabolisme n'est intégrée
- 494 mg/kg de matières sèches si des données de métabolisme sont intégrées.

Jusqu'à présent seules des concentrations en fluoroquinolones ont été quantifiées dans des boues de STEP urbaines (Tableau 25). Ces molécules sont effectivement fortement sorbées : leurs K_d^1 varient de 260 à 3037 L/kg alors que pour d'autres molécules telles que les imidazoles ils varient de 0,57 à 0,91 L/kg (*Thiele-Bruhn, 2003*).

Tableau 25 : Concentrations en antibiotiques dans les boues résiduaire de stations d'épuration.

Molécules	Concentrations (mg/kg MS)	Références
β-lactames		
Cefadroxil	0	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacine	0,47 à 3,1	Golet <i>et al.</i> , 2002 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Norfloxacine	0,06 à 2,9	Golet <i>et al.</i> , 2002 ; Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Ofloxacine	0 à 1,55	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Sulfamides		
Sulfaméthoxazole	0	Lindberg <i>et al.</i> , 2003
Tétracyclines		
Doxycycline	0	Lindberg <i>et al.</i> , 2003

MS : Matières sèches

Les terres agricoles peuvent être amendées par des boues de STEP. L'annexe XI présente les cantons dans lesquels les terres agricoles sont amendées par des boues de STEP.

Remarque : il n'est néanmoins pas possible à ce jour de réaliser une évaluation des risques au moyen du modèle PEC/PNEC pour l'écosystème terrestre des sols amendés. En effet les données écotoxicologiques des antibiotiques sur les organismes terrestres sont encore plus rares que sur les organismes aquatiques (ce qui ne permet pas d'évaluer des PNEC).

¹ Le K_d (coefficient de partage carbone-organique-eau) est le rapport entre la concentration en élément adsorbé et la concentration à l'état dissous à l'équilibre. Plus la valeur est élevée, plus la sorption est importante (Howards, 1989).

Par ailleurs aucune information concernant le transfert potentiel des antibiotiques présents dans des boues résiduaires urbaines épandues sur des sols agricoles vers les eaux de surface et souterraines n'est actuellement disponible.

III.3.5 Estimation de concentrations en antibiotiques dans les eaux usées hospitalières.

Très peu d'informations concernant les volumes d'effluents hospitaliers ont pu être recueillies. Néanmoins, les concentrations estimées dans ces eaux usées hospitalières ont été calculées au niveau de 8 hôpitaux/cliniques ayant fourni des données. Les concentrations estimées pour l'ensemble des antibiotiques varient :

- de 110,0 µg/L à 2,5 mg/L quand aucune donnée de métabolisme n'est intégrée
- de 81,7 µg/L à 1,8 mg/L avec intégration de donnée de métabolisme.

Les concentrations déjà relevées dans la bibliographie sont parfois du même ordre de grandeur, voire plus faibles que les concentrations estimées : elles sont indiquées en annexe XII.

IV. ANTIBIOTIQUES A USAGE VETERINAIRE

IV.1. Consommation des antibiotiques à usage vétérinaire.

IV.1.1 Estimation à partir des données à l'échelle de la France (Moulin et Roux, 2004)

En France un suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques a été mis en place. Ce suivi a été réalisé dans le cadre d'une convention avec la direction de l'Alimentation du Ministère de l'Agriculture en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV) (Moulin et Roux, 2004).

Pour cela un questionnaire a été envoyé à chaque titulaire d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour demander le nombre de ventes de chaque spécialité de médicament vétérinaire contenant une substance antibiotique. Les données recueillies ont ensuite été traduites en tonnes de principes actifs vendus en France en 1999, 2000 et 2001.

Le tableau 26 présente les quantités totales consommées par famille d'antibiotiques pour ces trois années. Ainsi plus de 1 300 tonnes d'antibiotiques sont consommées chaque année pour la santé des animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine (animaux consommables) et des animaux de compagnie.

Tableau 26 : Quantités de principes actifs antibiotiques vendus en France en 1999, 2000 et 2001 pour des usages vétérinaires (animaux consommables et de compagnie confondus) (Moulin et Roux, 2004).

Familles d'antibiotiques	Total 1999 (en tonnes de principes actifs)	Total 2000 (en tonnes de principes actifs)	Total 2001 (en tonnes de principes actifs)
Aminoglycosides	77,70	85,81	88,86
Beta-lactamines	112,97	120,38	118,00
Céphalosporines	6,15	6,05	6,54
Fluoroquinolones	3,29	3,68	4,06
Furanes	0,04	0,04	0,03
Macrolides	76,95	89,35	102,12
Phénicoles	4,74	5,12	4,94
Polypeptides	64,77	67,68	68,68
Quinolones	21,19	17,35	17,34
Sulfonamides	267,82	274,41	246,30
Tétracyclines	627,65	659,10	669,19
Triméthoprim	37,41	38,56	35,68
Divers	17,31	19,91	19,95
Totaux	1 317,98	1 387,44	1 381,68

Ce sont les animaux consommables qui représentent la majeure partie des ventes d'antibiotiques (Figure 13).

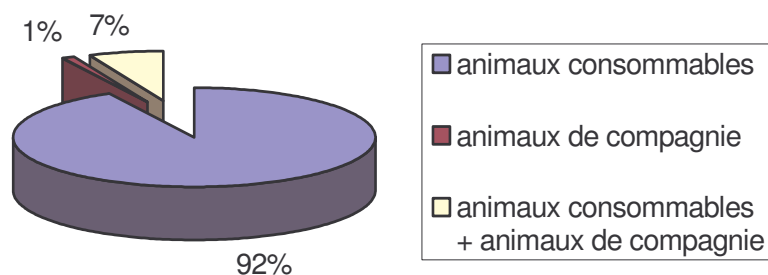


Figure 13 : Répartition des ventes d'antibiotiques par catégorie d'animaux en France en 2001 (Moulin et Roux, 2004).

Le tableau 27 indique les quantités d'antibiotiques consommées par chaque espèce animale. Ce sont les porcins qui sont les plus consommateurs d'antibiotiques avec plus de 80% des ventes chaque année. Suivent ensuite les bovins, les volailles puis les autres espèces animales.

Tableau 27 : Répartition par espèce des ventes d'antibiotiques en France (Moulin et Roux, 2004).

Espèces	1999	2000	2001
Bovins	7,88	7,59	7,42
Porcins	81,43	82,07	82,65
Volailles	7,33	7,26	6,87
Poissons	0,55	0,42	0,43
Lapins	0,82	0,80	0,76
Equidés	0,06	0,06	0,05
Caprins	0,14	0,13	0,132
Ovins	0,61	0,56	0,57
Chats	0,07	0,07	0,08
Chiens	1,09	1,02	1,02
Autres	0,02	0,02	0,02
Totaux	100,00	100,00	100,00

Remarque : Cette répartition est issue d'une résolution mathématique à partir de données chiffrées recueillies pour les médicaments mono-espèces et multi-espèces. Cette estimation reste à valider avec des données provenant d'enquêtes réalisées sur le terrain (Moulin et Roux, 2004).

Dans notre étude, seuls les animaux consommables sont pris en compte.

En supposant que les pratiques vétérinaires sont homogènes sur le territoire français, une estimation des quantités d'antibiotiques utilisées dans le bassin Rhin-Meuse peut être effectuée en fonction des cheptels présents et des données de l'AFSSA (Moulin et Roux, 2004) (Tableau 28).

Les données du RGA (Recensement Général Agricole) de 2000 (Agreste, 2000) ont été utilisées afin de connaître le nombre et la taille des cheptels présents sur le bassin Rhin-Meuse.

Tableau 28 : Nombre d'animaux et quantités d'antibiotiques consommées dans le bassin Rhin-Meuse.

Cheptels	En France		Dans le bassin Rhin-Meuse	
	Nombre d'animaux (AGRESTE, 2000)	Quantités totales d'antibiotiques (en tonnes/an)	Nombre d'animaux (AGRESTE, 2000)	Quantités totales d'antibiotiques (en tonnes/an)
Bovins	20 258 924	105,34	1 802 431	9,37
Porcins	14 869 720	1138,52	369 398	28,28
Volailles	289 488 457	100,69	8 579 771	2,98
Equidés	448 610	0,78	30 915	0,05
Lapins	41 400 000**	11,04	73 475	0,02
Caprins	1 201 937	1,85	11 506	0,02
Ovins	9 416 241	7,82	436 806	0,36
Poissons*	59 635**	5,78	4 051***	0,40
Total		1371,82		41,49

* en tonnes produites ; ** données de Moulin et Roux, 2004 ; *** données recueillies pour les régions Alsace, Lorraine et départements 08 et 52 sur le site de aqualog

Remarque : les données du RGA ayant été recueillies lors de l'année 2000, il a été décidé d'utiliser les résultats de l'AFSSA pour cette même année. De plus les quantités consommées

en 1999, 2000 et 2001 sont du même ordre de grandeur mais sont les plus élevées pour l'année 2000.

On estime ainsi que **41,5 tonnes d'antibiotiques** sont consommées dans le bassin Rhin-Meuse par an pour la santé des animaux consommables.

Ce sont les **porcs** qui représentent la part la plus importante des quantités d'antibiotiques consommées (avec plus de 68 % des quantités) (Figure 14).

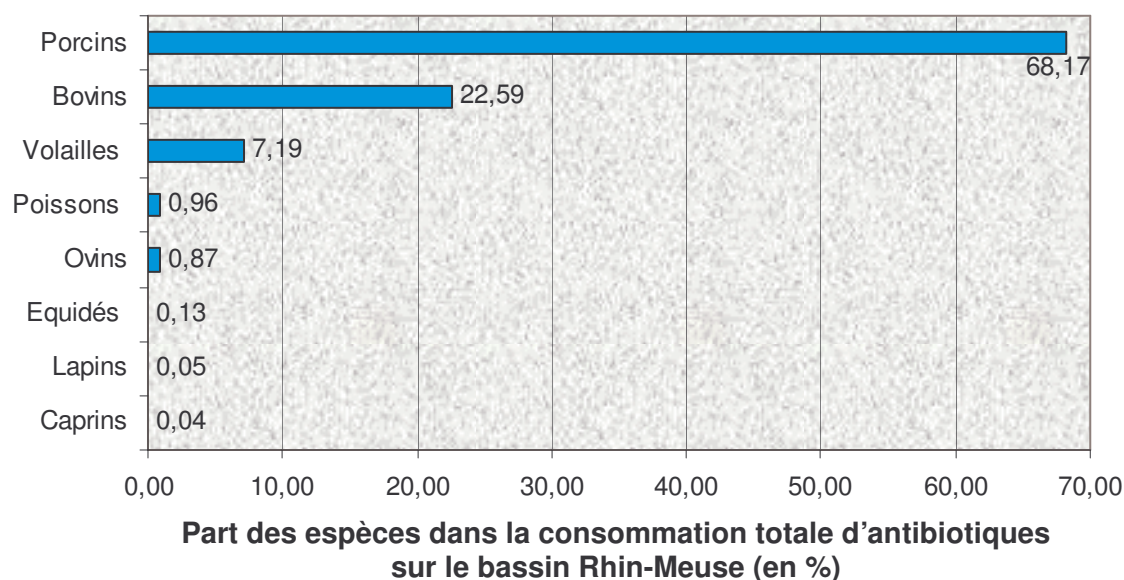


Figure 14 : Répartition des consommations antibiotiques par espèces animales dans le bassin Rhin-Meuse.

Les quantités d'antibiotiques consommées dans le bassin Rhin-Meuse par famille et par espèce animale est indiquée dans le tableau 29.

Tableau 29 : Quantités de familles d'antibiotiques consommées par les animaux de production dans le bassin Rhin-Meuse.

Quantités d'antibiotiques consommées dans le bassin Rhin-Meuse par familles d'antibiotiques bassin (en kg/an)									
	bovins	porcins	volailles	poissons	lapins	équidés	caprins	ovins	total
Aminoglycosides	890,59	1787,40	52,46	-	1,22	3,55	1,09	22,29	2758,60 (6,6%)
Beta-lactames	1658,40	2332,69	116,48	-	1,71	4,98	1,53	31,27	4147,05 (10,0%)
Céphalosporines	140,57	22,61	-	-	0,09	0,25	0,08	1,57	165,16 (0,4%)
Divers	64,95	425,80	20,45	-	0,28	0,82	0,25	5,17	517,73 (1,2%)
Fluoroquinolones	48,93	22,85	56,90	-	0,05	0,15	0,05	0,96	129,90 (0,3%)
Furanes	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01 (0,0%)
Macrolides	624,57	1834,11	202,13	-	1,27	3,69	1,14	23,21	2690,11 (6,5%)
Phénicoles	38,26	113,53	0,00	-	0,07	0,21	0,07	1,33	153,47 (0,4%)
Polypeptides	329,19	1530,53	50,09	-	0,96	2,80	0,86	17,58	1932,01 (4,7%)
Quinolones	330,97	189,55	149,67	60,46	0,25	0,72	0,22	4,51	736,33 (1,8%)
Sulfamides	2403,07	5053,17	905,43	102,57	3,90	11,35	3,49	71,29	8554,27 (20,6%)
Tétracyclines	2658,42	14199,61	1299,91	209,22	9,36	27,25	8,39	171,22	18583,38 (44,8%)
Triméthoprime	185,06	771,35	130,70	20,38	0,55	1,59	0,49	10,02	1120,14 (2,7%)
Total	9372,96	28283,20	2984,22	392,63	19,70	57,37	17,66	360,43	41488,18 (100%)

Les tétracyclines sont les antibiotiques les plus utilisés chez les animaux consommables avec 45% des quantités consommées. Suivent ensuite, les sulfamides, les beta-lactames puis les autres antibiotiques (Figure 15).

Par rapport à l'usage humain, les pénicillines, les macrolides mais surtout les céphalosporines et les fluoroquinolones appartenant à des familles d'antibiotiques plus récentes sont nettement moins utilisées.

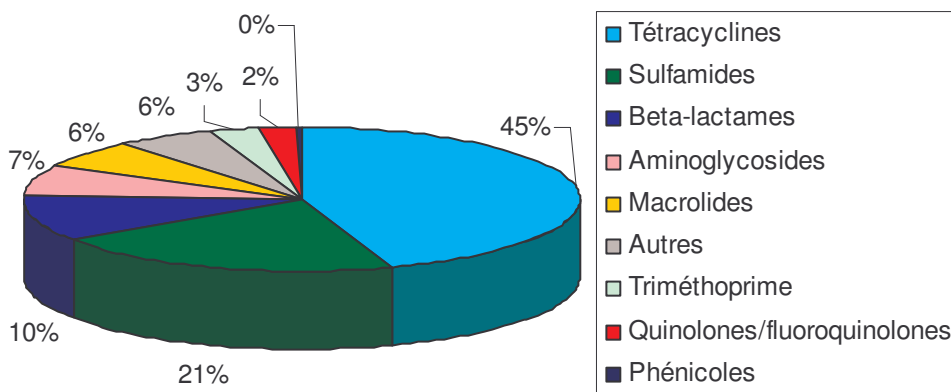


Figure 15 : Parts des familles d'antibiotiques dans la consommation totale vétérinaire sur le bassin Rhin-Meuse.

Remarque : dans l'étude réalisée par Moulin et Roux (2004), l'utilisation hors AMM de spécialités humaines ou de préparations extemporanées ne sont pas prises en compte. Toutefois il est à noter que la consommation d'antibiotiques provenant de spécialités humaines ou de préparations extemporanées devrait vraisemblablement être réduite dans la mesure où, réglementairement, ce cas de figure ne peut être envisagé que s'il n'existe aucune spécialité vétérinaire pour la même espèce ou pour la même pathologie. Cette étude ne prend également pas en compte d'éventuelles utilisations non autorisées. L'utilisation d'antibiotiques en tant que facteur de croissance n'est également pas pris en compte dans cette étude mais cette utilisation devrait être totalement interdite en 2006 en Europe. Actuellement, seuls 4 principes actifs antibiotiques sont autorisés pour cet usage (la salinomycine, la monensine, l'avilamycine, le flavophospholipol).

Dans cette étude, aucune donnée précise concernant les principes actifs n'est indiquée. Néanmoins d'après des communications personnelles (2004), les molécules les plus utilisées parmi les principales familles d'antibiotiques administrés en médecine vétérinaire sont indiquées dans le tableau 30.

Tableau 30 : Familles et molécules antibiotiques faisant partie des plus utilisées en médecine vétérinaire (d'après des communications personnelles, 2004)

Familles	Molécules
Tétracyclines	Chlortétracycline, Oxytétracycline
Sulfamides	Sulfadimidine, Sulfadiazine
Macrolides	Tylosine, spiramycine
Beta-lactames	Amoxicilline, Ampicilline
Glycopeptides	Gentamicine
Polypeptides	Colistine

IV.1.2 Autres organismes

D'autres organismes possédant potentiellement des informations ont également été interrogés :

- les distributeurs de produits vétérinaires (COVELY ALCYON, CENTRAVET Nancy, NOE SA, TREGORVET, COVETO, EDICOOP SERVICE, HIPPOCAMPE) et leur association ANSVADM (Association Nationale des Sociétés Vétérinaires d'Achats et de Distribution de Médicaments) ont été interrogés mais n'ont pu fournir d'information ;
- le SIMV (Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif) possède des informations ayant pour source l'AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire) qui réalise des statistiques et des études sur les ventes de produits aux ayants droit c'est-à-dire aux laboratoires et distributeurs pharmaceutiques. Ces informations n'ont donc pu être obtenues mais il semble que ce soit principalement des données en valeurs (et non en quantités) qui soient utilisées.

A RETENIR

1. Environ 41 tonnes d'antibiotiques sont utilisées pour les animaux consommables (animaux d'élevage) dans le bassin Rhin-Meuse. (source : estimation d'après données à l'échelle de la France et taille des cheptels présents).
2. Environ 68% des quantités consommées sont utilisées en élevage de porcs.
3. Les tétracyclines et les sulfamides sont les familles utilisées en plus grandes quantités (respectivement 45 et 21% des quantités consommées, soit respectivement environ 18,5 et 8,5 tonnes/an).
4. Aucune information précise concernant les quantités consommées par principe actif n'a pu être recueillie.

IV.1.3 Consommation totale

Consommation humaine et consommation vétérinaire confondues, plus de 85 tonnes d'antibiotiques seraient consommées dans le bassin Rhin-Meuse (Tableau 31).

Tableau 31 : Quantités d'antibiotiques consommées par les Hommes et les animaux consommables dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes de matières actives).

Consommation humaine*		
- ambulatoire	39 à 48	52,9 à 57,7 %
- hospitalière	7 à 8	
Consommation vétérinaire	41	47,1 à 42,3 %
Consommation totale	87 à 97 tonnes / an	100 %

* ne sont considérées ici que les données obtenues par interrogation des répartiteurs pharmaceutiques du bassin et à partir des données à l'échelle de la France de Bergogne-Bérézin (2004).

Les quantités consommées par la médecine humaine semblent légèrement supérieures à celles utilisées en médecine vétérinaire. Toutefois, ces données doivent être rapportées au nombre d'hommes et d'animaux et aux poids corporels moyens. Parmi les animaux consommables, seuls les porcins sont traités avec des quantités par kg de poids corporel plus importantes que les hommes. Tous les élevages confondus, les hommes sont les plus gros consommateurs d'antibiotiques (avec 145 mg/kg/an contre 57 mg/kg/an) (Tableau 32).

Tableau 32 : Quantités d'antibiotiques consommées par unité de poids corporel par les hommes et les animaux consommables.

Cheptels	Nombre d'hommes ou d'animaux dans le bassin Rhin-Meuse	Quantités d'antibiotiques consommées par an dans le bassin Rhin-Meuse (en tonnes)	Quantités d'antibiotiques consommées par homme ou par animal (en g)	Poids moyens (en kg)*	Quantités d'antibiotiques consommées par kg de poids corporel (en mg/kg)
Hommes	4 529 524	46 (= 39 + 7)	10,2	70	145
Porcins	369 398	28,28	76,57	85,8	892
Bovins	1 802 431	9,37	5,20	359,41	14
Volailles	8 579 771	2,98	0,35	1,99	176
Equidés	30 915	0,05	1,74	282	6
Lapins	73 475	0,02	0,27	2,3	117
Caprins	11 506	0,02	1,49	17	88
Ovins	436 806	0,37	0,85	17	50

57

*Source : OFIVAL

A RETENIR

1. Consommations humaine et vétérinaire confondues, plus de 85 tonnes de matières actives antibiotiques seraient consommées par an sur le bassin Rhin-Meuse.
2. Les quantités consommées sont environ équivalentes en médecines humaine et vétérinaire sur le bassin Rhin-Meuse (respectivement environ 46 et 41 tonnes/an).
3. Rapportés au nombre d'individus et au poids corporel des hommes et des animaux, ce sont les porcs qui sont les plus gros consommateurs d'antibiotiques avec 892 mg/kg/an puis les volailles (avec 176 mg/kg/an) et les hommes (avec 145 mg/kg/an)

NB. Seules les données issues des enquêtes auprès des répartiteurs et des établissements hospitaliers sont prises en compte ici.

IV.2. Voies d'introduction des antibiotiques à usage vétérinaire dans l'environnement.

De même que pour les hommes, les animaux métabolisent les drogues administrées et les excrètent principalement *via* les urines et les fèces. Les molécules se retrouvent alors directement dans l'environnement lorsque les bêtes sont en pâturage à l'extérieur, ou, dans le fumier lorsque les bêtes sont dans des bâtiments. Le fumier est ensuite, soit stocké en vue d'une utilisation future, soit immédiatement appliqué sur les sols agricoles. Les eaux de surface et les eaux souterraines sont alors potentiellement contaminées par ruissellement et infiltration.

Les animaux domestiques ne sont pas sujets à une médication importante par rapport aux animaux de production. C'est sans doute pourquoi aucun travail relatant le sort des médicaments qui leur sont administrés n'est disponible. Boxall *et al.* (2004) indiquent néanmoins, qu'en cas d'utilisation de médicaments chez les compagnons domestiques, les drogues peuvent être dispersées dans l'environnement *via* le ruissellement et les infiltrations à partir de matières fécales.

L'aquaculture est une voie d'introduction directe des médicaments dans l'environnement aquatique. Dans le cas d'antibiotiques, l'administration se fait majoritairement par inclusion dans la nourriture (boulettes placées dans les parcs et cages piscicoles) et par injections. Les traitements locaux peuvent également être administrés sous forme de bains, mais cela ne concerne pas les antibiotiques (Perrot, 2000).

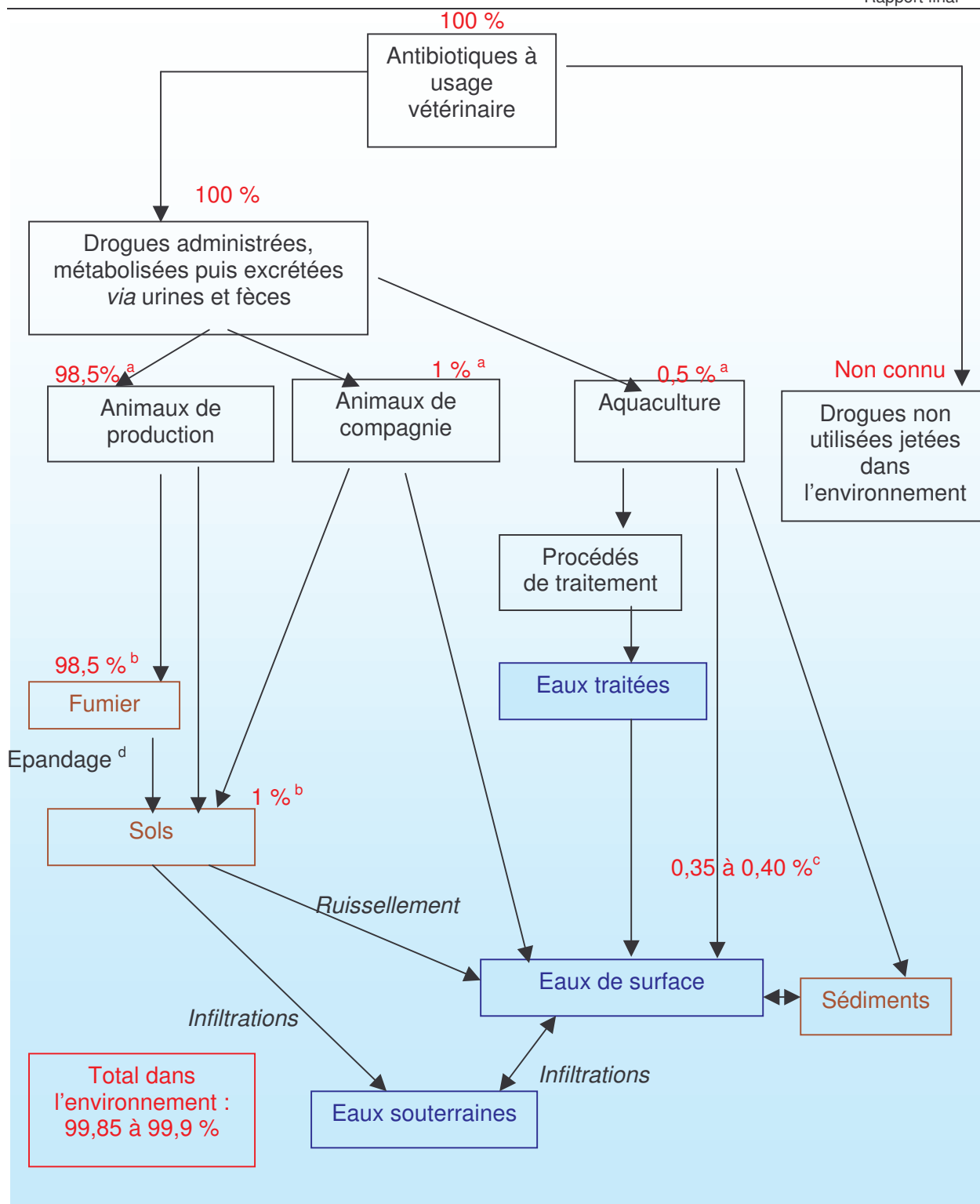
Lorsque les poissons d'élevage sont infectés, ils perdent l'appétit. Les boulettes de nourriture additionnées d'antibiotiques ne sont qu'en partie consommées : une large proportion d'antibiotiques reste ainsi dans l'environnement aquatique et peut être distribuée vers les autres compartiments (sédiments) (Boxall *et al.*, 2004). Capone *et al.* (1996) estiment effectivement que 15 à 40 % de la nourriture est perdue en salmoniculture, proportion pouvant s'élever en cas de maladies des poissons. Par ailleurs les molécules antibiotiques sont faiblement absorbées par le tube digestif des poissons et sont éliminées en grande partie *via* les fèces et les urines. 60 à 85% des molécules antibiotiques seraient excrétés sous forme inchangée dans les fèces des poissons (Milewski, 2002).

Cela est confirmé par :

- Halling-Sorenson *et al.* (1998) qui estiment que 70 à 80 % des drogues administrées aux poissons finissent dans l'environnement
- la « Norwegian State Pollution Control Authority » qui indique que 75 % des antibiotiques administrés en pisciculture sont rejetés dans l'environnement (Perrot, 2000).

Il est également probable, au même titre que pour les médicaments à usage humain, qu'une partie des médicaments vétérinaires prescrits ou non prescrits ne soit pas réellement utilisée. Seule une part infime de ces médicaments est sans doute rapportée aux vétérinaires. Des efforts de collecte devraient donc être entrepris. Le GDS (Groupement Sanitaire de la Meuse) aurait actuellement un projet pour la collecte des déchets vétérinaires dont les médicaments (communication personnelle, 2004). Il semble par ailleurs, qu'au Royaume-Uni, cette collecte soit mieux organisée (Boxall *et al.*, 2004).

La figure 16 illustre les voies d'introduction dans l'environnement des molécules pharmaceutiques vétérinaires.



A chaque étape sont indiqués en rouge les taux de molécules mères antibiotiques susceptibles d'être présentes.

^a : 98,5 % des antibiotiques vétérinaires sont utilisés pour les animaux de production, 1% pour les animaux domestiques et 0,5 % pour l'aquaculture (Moulin et Roux, 2004) / ^b : hypothèse maximaliste que les molécules antibiotiques ne sont pas métabolisées et sont excrétées à 100% sous forme de molécules mères dans les urines et les fèces des animaux traités / ^c : 70 à 80 % des antibiotiques utilisés en aquaculture se retrouvent dans l'environnement (Halling-Sorenson et al., 1998 ; Perrot, 2000) / ^d selon des sources diverses (chambres agriculture, ...), les quantités de fumiers épandues en agriculture dans le bassin Rhin-Meuse correspondent aux quantités produites.

Figure 16: Voies d'introduction dans l'environnement des médicaments vétérinaires (ordres de grandeurs des quantités présentes).

Au vu de ce schéma, et en considérant qu'aucun métabolisme animal et aucune dégradation environnementale ne s'effectue, 99,85 à 99,9 % des antibiotiques vétérinaires pourraient se retrouver dans l'environnement ; soit 41,4 tonnes environ. Cette estimation est maximaliste et peut être affinée si des données de métabolisme et de dégradation sont disponibles.

IV.3. Estimation de concentrations environnementales dans les déjections animales et les sols amendés.

Les concentrations d'antibiotiques dans les déjections animales ont été estimées pour les élevages de bovins, porcins et volailles pour lesquelles des données concernant les quantités produites et les quantités épandues ont été recueillies dans le Bas-Rhin (Tableau 33).

Tableau 33 : Concentrations d'antibiotiques dans les déjections animales et les sols amendés dans le Bas-Rhin.

	Bovins	Porcins	Volailles
Quantités produites (en tonnes d'azote)	6681	666	737
Teneurs en azote moyenne (kg/tonne)	4,1	4,7	13,2
Quantités de déjections animales produites (en tonnes)	1 622 915	140 704	55 623
Quantités de déjections animales épandues (en tonnes)	1 622 915	140 704	55 623
Quantités d'antibiotiques consommées (en kg)	587,0	5 140,8	929,1
Concentrations dans déjections animales épandues (en mg/kg de poids total)	0,36	36,54	16,70
Concentrations dans déjections animales épandues (en mg/kg de matières sèches *)	1,45	146,15	66,82
Superficies de sols amendées par des déjections animales (en ha) (Agreste, 2000)	40 008		
Concentrations d'antibiotiques dans les sols amendés** (en µg/kg de poids total)	55,46		

* il est considéré qu'un bon fumier frais comporte 75% d'eau

** il est considéré que 1 hectare de sol correspond à 3000 tonnes de terre

Les concentrations maximales déjà relevées dans les effluents d'élevage et les sols amendés sont indiqués dans les tableaux 34 et 35.

Tableau 34: Concentrations maximales en antibiotiques relevées dans des fumiers/lisiers animaux.

Molécules	Concentrations maximales (mg/kg)	Références
Beta-lactames		
Amoxicilline	3-4	Christian <i>et al.</i> , 2001
Pénicilline G	0	Christian <i>et al.</i> , 2001
Macrolides		
Tylosine	0	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
Tylosine	115,5 (excrétions en fin de traitement)	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
Sulfamides		
Sulfaméthazine	40	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfadiazine	1,1	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfathiazole	12,4	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfamérazine	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfaméthoxyridazine	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfaméthoxazole	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfadiméthoxine	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfadimidine	0,6 (fumier stocké) 20 (fumier frais)	Christian <i>et al.</i> , 2001
Sulfadimidine	1,1	Christian <i>et al.</i> , 2003
Tétracyclines		
Chlortétracycline	2,7	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Oxytétracycline	19	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
Oxytétracycline	871,7 (excrétions en fin de traitement)	De Ligouro <i>et al.</i> , 2003
Tétracycline	66	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Autres		
Triméthoprime	0	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Salinomycine	0,01	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Tiamuline	0,04	Hamscher <i>et al.</i> , 2004

Tableau 35 : Concentrations maximales en antibiotiques dans les sols amendés par des fumiers/lisiers animaux.

Molécules	Concentrations maximales (µg/kg)	Références
Sulfamides		
Sulfaméthazine	11	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Sulfadimidine	15	Christian <i>et al.</i> , 2003
Sulfachloropyridazine	600	Boxall <i>et al.</i> , 2003
Tétracyclines		
Chlortétracycline	41,8	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Oxytétracycline	8,6+/-4,5	Hamscher <i>et al.</i> , 2000
Tétracycline	310	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Autres		
Tiamuline	0,7	Hamscher <i>et al.</i> , 2004
Monensine	1080	Boxall <i>et al.</i> , 2004

Les cantons dans lesquels les terres agricoles sont amendées par des déjections animales et donc susceptibles d'être contaminées par des antibiotiques vétérinaires sont présentées en annexe XIII.

Remarque : dans le cas des antibiotiques vétérinaires, il n'a pas été possible de réaliser une évaluation des risques au moyen du modèle PEC/PNEC pour les écosystèmes terrestres et aquatiques.

En effet seules des données par familles d'antibiotiques sont disponibles (et non molécule par molécule).

Concernant l'environnement aquatique, aucun modèle validé n'existe actuellement pour évaluer les transferts d'antibiotiques vétérinaires vers les eaux de surface et/ou souterraines.

Concernant l'environnement terrestre, les données écotoxicologiques des antibiotiques sur les organismes terrestres sont encore plus rares que les données sur organismes aquatiques.

V. DISCUSSION

Lors de la discussion proposée dans cette section, les points abordés concernent :

- les données de consommation recueillies pour les usages humains et vétérinaires,
- les hypothèses et informations utilisées pour l'estimation de concentrations prédictives environnementales (PEC)
- les incertitudes et les limites de l'évaluation des risques réalisées.

V.1. Discussion concernant les données de consommation recueillies

V.1.1 Données de consommation humaine

Consommation ambulatoire

Les données concernant les quantités de matières actives antibiotiques utilisées en médecines humaine et vétérinaire, sont éparses, hétérogènes et la plupart du temps difficiles d'accès : les industries commercialisant les médicaments vétérinaires et humains ne sont légalement pas obligées de fournir les données concernant leurs ventes. Toutefois, au niveau du bassin Rhin-Meuse, les répartiteurs pharmaceutiques situés au centre du circuit du médicament ont fourni leurs données de ventes sur l'année 2003 pour l'ensemble des antibiotiques de la classe J01. Ainsi on a estimé qu'environ 39 tonnes de matières actives antibiotiques étaient consommées par an dans le bassin Rhin-Meuse.

Malgré les incertitudes de l'enquête (les ventes des répartiteurs interrogées sont-elles strictement destinées à la population du bassin Rhin-Meuse, d'autres répartiteurs livrent-ils des médicaments, les commandes directes aux laboratoires pharmaceutiques sont-elles réellement négligeables ?), ces données sont sans doute représentatives de la consommation réelle en ambulatoire du bassin.

De plus elles sont relativement proches de la valeur obtenue par estimation à partir de données à l'échelle de la France indiquées par Bergogne-Bérézin (2004) (soit 48 tonnes/an environ sur le bassin).

En revanche, les valeurs obtenues par estimation à partir des DDD (Dose Standard Journalière) sont relativement plus élevées (67 à 75 tonnes environ). En effet les DDD sont utilisées afin de comparer des consommations entre pays mais ne représentent pas la consommation réelle des antibiotiques.

Par ailleurs, seules les données issues de l'enquête fournissent des informations par principe actif ; **c'est pourquoi ce sont ces données qui ont été utilisées pour l'estimation des concentrations dans les eaux usées et dans les eaux de surface du bassin.**

Consommation hospitalière

L'interrogation des établissements hospitaliers a permis d'estimer des quantités consommées à partir de données réelles.

Néanmoins certaines remarques peuvent être faites :

- l'estimation a été basée sur les réponses de quelques hôpitaux et sur les capacités en nombre de lits. Il aurait peut-être été préférable d'utiliser le nombre de journées d'hospitalisation qui représente sans doute mieux l'activité à l'année de l'établissement hospitalier mais ces données ne sont pas disponibles.
- le taux de retour du questionnaire a été relativement limité
- toutes les molécules disponibles en officine ne le sont pas au niveau des pharmacies des établissements hospitaliers. En effet chaque pharmacie hospitalière détermine une liste de molécules qui n'est pas forcément identique dans tous les établissements.

Néanmoins la valeur globale obtenue par cette enquête (7 tonnes/an environ) est relativement proche des valeurs tirées des DDD (également 7 tonnes/an environ) et des données de Bergogne-Bérézin (2004) (8 tonnes/an environ).

La valeur obtenue par l'enquête semble donc vraisemblable. De plus, comme dans le cas de la consommation ambulatoire, seules les données issues de cette enquête fournissent des informations par principe actif. **Ce sont donc également ces données qui ont été utilisées pour l'estimation de concentrations environnementales.**

V.1.2 Consommation vétérinaire

L'estimation des quantités de matières actives antibiotiques utilisées pour les usages vétérinaires sur le bassin Rhin-Meuse ont été basées sur des données nationales recueillies par l'AFSSA (Moulin et Roux, 2004) et sur le nombre et la taille des cheptels présents selon les données du Recensement Général Agricole de 2000 (Agreste, 2000).

Seules les quantités mises en œuvre pour les animaux d'élevage ont été prises en compte (et non les quantités pour les animaux domestiques). Toutefois, les animaux domestiques représenteraient une part très infime (environ 1%) dans la consommation totale des antibiotiques (Moulin et Roux, 2004).

Les données de Moulin et Roux (2004) ont été recueillies par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) qui s'est adressée aux titulaires d'AMM d'antibiotiques vétérinaires. Le nombre d'unités vendues croisé aux données de dosages des présentations antibiotiques ont permis de calculer des quantités en tonnes de matières actives (Moulin et Roux, 2004). Elles sont basées sur des données de ventes réelles. Cependant la répartition des quantités par espèce animale est issue d'une modélisation mathématique et demande à être validée par une enquête de terrain.

Aucune information par principe actif n'a pu être obtenue (données confidentielles). Seules des données par famille d'antibiotiques sont indiquées par Moulin et Roux (2004).

Les promoteurs de croissance n'ont pas fait l'objet de ce suivi mais l'utilisation de molécules antibiotiques pour cet usage est de plus en plus restreinte (actuellement, seules 4 molécules sont encore autorisées) et devrait être totalement interdite en 2006 (Commission des communautés européennes, 2001).

Dans cette étude l'utilisation hors AMM de spécialités humaines ou de préparations extemporanées n'est également pas prise en compte. Il en est de même pour d'éventuelles utilisations frauduleuses (*via* Internet par exemple) ; néanmoins, selon Madame Laval de l'Ecole Vétérinaire de Nantes, (Communication personnelle, 2004) ces pratiques tendent à disparaître.

V.2. Discussion concernant l'estimation des concentrations dans les eaux usées et dans les eaux de surface en aval des rejets de STEP (PEC).

V.2.1 Les volumes d'eaux usées

Dans un premier temps, les volumes d'eaux usées fournis par l'Agence de l'Eau Rhin Meuse basés sur des mesures de débit ont été utilisés mais, il a été constaté qu'au niveau de certaines stations, ces volumes paraissent très faibles par rapport aux nombres d'habitants raccordés. L'annexe informatique 1 présente le calcul des volumes d'eaux usées par habitant et par jour. 35 STEP auraient des volumes d'eaux usées inférieurs à 100 L/habitant/jour ce qui paraît peu probable. On considère en effet qu'un habitant français rejette 150 à 400 L d'eaux usées par jour (Etudes Interagences n° 27). C'est pourquoi une deuxième estimation a été réalisée en estimant qu'un habitant rejette 200L d'eaux usées/jour (volume moyen utilisé par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments dans le cadre d'estimations de concentrations environnementales ; EMEA, 2003). Ainsi les concentrations maximales estimées sont plus faibles.

Néanmoins, il a été décidé de garder en priorité l'interprétation effectuée avec les volumes fournis par l'AERM qui reflètent sans doute mieux la réalité. L'annexe informatique intégrant les formules de calcul permettra de réajuster les valeurs de concentrations estimées en cas d'obtention de nouvelles informations concernant ces volumes d'eaux usées.

V.2.2 Les débits d'étiage des milieux récepteurs des rejets de STEP et les facteurs de dilution entre eaux de surface et eaux épurées.

Les débits d'étiage QMNA 1/10 ont été utilisés afin de se placer dans la situation la plus défavorable. Cependant dans certains cas, ces débits sont plus faibles que les débits d'eaux épurées rejetées. Il a été ainsi considéré qu'il n'y avait pas de dilution des eaux rejetées par les STEP dans les eaux de surface (facteur de dilution =1).

L'annexe informatique devrait également permettre de réajuster les valeurs en cas d'informations complémentaires.

V.2.3 Hypothèses posées

Plusieurs hypothèses ont été posées et concernent notamment :

- le métabolisme des antibiotiques après administration aux hommes
- l'élimination des antibiotiques des effluents liquides des stations d'épuration
- la dégradation des antibiotiques dans l'environnement.

Métabolisme des antibiotiques

Les calculs des concentrations dans les eaux usées et dans les eaux de surface ont été réalisées en intégrant ou non des données de métabolisme (taux d'excrétion des antibiotiques sous forme de molécules mères).

L'intégration des données de métabolisme (connues pour un certain nombre de molécules) permet d'affiner un peu plus les concentrations estimées ; c'est pourquoi dans le cadre de l'évaluation des risques réalisée (calcul de rapports PEC/PNEC), **seules les données ayant intégrées des données de métabolismes ont été utilisées.**

Elimination des antibiotiques en stations d'épuration

Très peu d'informations concernant les taux d'élimination des antibiotiques des effluents liquides des stations d'épuration sont disponibles, c'est pourquoi dans l'estimation des concentrations dans les eaux de surface, il a été considéré qu'aucune élimination ne se déroulait. Or cela ne représente sans doute pas la réalité. Le tableau 36 présente les taux d'élimination de certains antibiotiques indiqués par quelques auteurs.

Tableau 36 : Taux d'élimination de quelques antibiotiques lors des traitements d'eaux usées.

Molécules	Familles	Taux d'élimination selon		
		Brown, 2004	Mc Ardell <i>et al.</i> , 2003	Ternes <i>et al.</i> , 2003
Sulfaméthoxazole	Sulfonamides	20 %	40 à 80 %	> 85 %
Clarythromycine, Erythromycine, Roxythromycine	Macrolides			> 76 % > 92 % > 91 %
Ofloxacine	Fluoroquinolones	77 %		
Triméthoprime	Autres	69 %		> 92 %

L'élimination des antibiotiques des effluents liquides de STEP provient sans doute de deux phénomènes concomitants que sont :

- la dégradation
- la concentration dans les boues résiduares.

Certains auteurs en Suisse (Golet *et al.*, 2003) ont par exemple étudié la répartition de deux fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) dans une station d'épuration biologique. Ces molécules sont relativement bien éliminées des effluents liquides et sont majoritairement concentrées dans les boues résiduares (Figure 17).

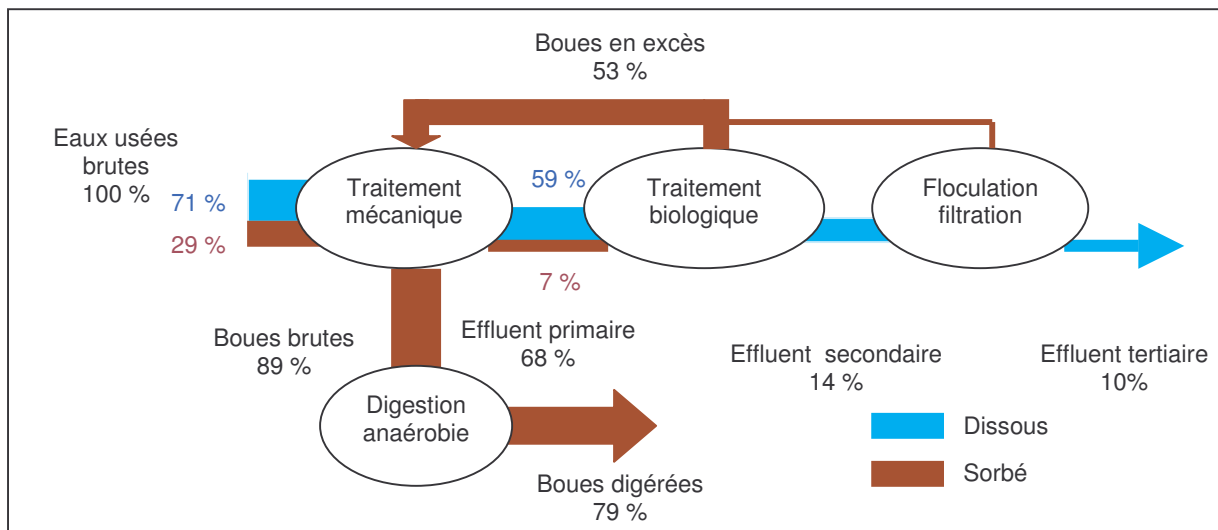


Figure 17: Balance massique en ciprofloxacine et norfloxacine dans une station d'épuration biologique en Suisse (d'après Golet *et al.*, 2003).

Dégradation des antibiotiques dans l'environnement.

L'hypothèse maximaliste : « les antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement » a également été posée mais est peu probable. En effet des phénomènes de dégradation biotiques et abiotiques peuvent se dérouler dans l'environnement.

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

Certains antibiotiques sont sensibles à la photodégradation : c'est le cas notamment des tétracyclines, aminoglycosides et des fluoroquinolones (Alexy *et al.*, 2004 ; Huang *et al.*, 2001 ; Boreen *et al.*, 2003 ; Boxall *et al.*, 2004). En revanche, sulfamides, et triméthoprime sont moins photodégradables (Thiele-Bruhn *et al.*, 2003 ; Boreen *et al.*, 2003 ; Boxall *et al.*, 2004).

L'hydrolyse chimique des antibiotiques peut se produire dans les phases aqueuses. Selon les auteurs, (Hirsch *et al.*, 1999 ; Huang *et al.*, 2001 ; Christian *et al.*, 2003), dans l'environnement aquatique, les beta-lactames notamment sont facilement hydrolysés (voie chimique et voie biologique) (AFECT, 1992). Ceci pourrait expliquer le fait que les beta-lactames sont utilisés en très grandes quantités mais sont peu fréquemment retrouvés dans des échantillons d'eaux usées ou d'eaux de surface.

V.2.4 Concentrations estimées et concentrations mesurées

La comparaison des concentrations estimées aux niveaux de concentrations déjà mesurés lors de campagnes analytiques montre que les premières sont en général largement supérieures aux deuxièmes. Cette surestimation peut provenir de plusieurs raisons :

- de faibles volumes d'eaux usées par rapport au nombre d'habitants raccordés et donc par rapport à la consommation d'antibiotiques estimée,
- des débits des cours d'eau récepteurs faibles par rapport aux débits des eaux épurées. En utilisant les débits d'étiage QMNA 1/10 nous nous sommes placés dans la situation la plus défavorable. De plus, les débits d'étiage sont en général atteints lors des saisons chaudes or, les antibiotiques sont plus largement consommés pendant les mois d'automne et d'hiver (ESAC, 2004).
- les hypothèses maximalistes et peu probables suivantes : les antibiotiques ne sont pas éliminés des effluents liquides des stations d'épuration ; les antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement.

Les méthodes d'analyses employées et notamment les limites de quantification et les rendements d'extraction peuvent également influencer la mesure des concentrations et peuvent entraîner une sous-quantification des concentrations présentes.

Par ailleurs, les concentrations mesurées l'ont en général été dans d'autres pays que la France. Or les Français sont, selon les données du projet ESAC (2003), les plus gros consommateurs européens d'antibiotiques. Aussi, les concentrations présentes peuvent-elles être plus importantes que dans les autres pays européens ?

D'autres part, l'estimation des concentrations ne prend en compte que les usages humains et non vétérinaire et ne prend également pas en compte les phénomènes d'accumulation potentiels.

L'estimation des concentrations est donc entachée d'incertitudes sans doute non négligeables mais permet néanmoins de déterminer, selon les informations disponibles à ce jour, les sites où les concentrations sont susceptibles d'être les plus élevées et les molécules risquant d'être présentes aux concentrations les plus élevées. Il serait néanmoins sans doute intéressant de réaliser une campagne d'analyses et de comparer les concentrations estimées aux concentrations mesurées.

V.3. Discussion concernant l'évaluation des risques réalisée au moyen d'un modèle PEC/PNEC.

V.3.1 Les PEC

Les incertitudes liées à l'estimation des PEC (Concentrations Prédicatives Environnementales) ont été discutées dans la section précédente (V.2).

V.3.2 Les PNEC

L'estimation des PNEC (Concentration Prédicative Sans Effet) a été réalisée en 2004 à partir de données écotoxicologiques et application de facteurs de sécurité déterminés par la Commission Européenne (EC, 2003) en fonction des informations disponibles (données court terme, long terme, microcosmes, mésocosmes).

Ont été utilisées pour le calcul des PNEC, les valeurs obtenues lors de tests réalisés sur les 3 niveaux trophiques considérés comme de base par la Commission européenne, soit sur algues, crustacés et poissons. Les valeurs sur cyanobactéries (microorganismes) ont également été utilisées car selon le Technical Guidance Document pour l'évaluation des risques (EC, 2003), ces espèces doivent être considérées comme des producteurs (soit comme des algues) du fait de leur nutrition autotrophique. En revanche, les informations concernant les bactéries et notamment *Vibrio fischeri* n'ont pas été utilisées. Peu d'informations écotoxicologiques de laboratoire et notamment de données long terme sont disponibles. Aussi les valeurs obtenues par un modèle de relation structure-activité (modèle ECOSAR) qui détermine des CE50 pour les 3 niveaux trophiques de base (algues, daphnies et poissons) ont été utilisées.

Le peu d'informations long terme a impliqué l'application du facteur maximal de sécurité (1000) dans la plupart des cas engendrant ainsi une incertitude maximale également.

De plus pour 27 principes actifs antibiotiques, aucune donnée (ni de laboratoire ni tirée du modèle relation structure activité) n'existe actuellement, c'est pourquoi aucune évaluation des risques n'a pu être effectuée pour ceux-ci.

Toutefois, le calcul des PNEC peut évoluer si de nouvelles données écotoxicologiques sont disponibles.

V.3.3 Autres points concernant l'évaluation des risques réalisée.

L'approche utilisée est restrictive car elle ne prend en compte que l'effet local et néglige les éventuels effets d'accumulation en aval. Par ailleurs, cette exploitation n'a pas pu être faite pour les principes actifs pour lesquels aucune information écotoxicologique n'était disponible

Dans l'environnement, les organismes aquatiques et terrestres ainsi que les hommes sont exposés non pas à des substances pures mais à des mélanges de composés antibiotiques, d'autres molécules pharmaceutiques et d'autres produits chimiques. Lors d'une campagne nationale au Etats-Unis, la lincomycine a par exemple été détectée en combinaison avec 27 produits chimiques tels que le chlopyrifos, le diazinon, la thriméthoprim, ... (Boxall *et al.*, 2003). Des effets antagonistes, additifs et synergiques peuvent être induits, contribuant à une augmentation ou diminution de la toxicité des molécules.

Peu d'études ont été conduites sur des mélange de substances :

- des effets toxiques synergiques entre des antibiotiques de la classe des β -lactams et du composé cytotoxique 5-fluorouracil ont par exemple été reportés sur les bactéries des eaux usées (Al-Ahmad *et al.*, 1999),
- une étude est en cours et porte sur des microcosmes dans lesquels plusieurs types d'organismes (bactéries, phytoplancton, zooplancton, macrophytes et poissons) sont exposés à des mixtures de produits pharmaceutiques (ibuprofène, fluoxétine et ciprofloxacine, acétaminophène, sulfaméthoxazole, caféine, triméthoprim, sertraline, lévofloxacine, atorvastatine et carbamazépine). Les auteurs constatent des effets toxiques significatifs à tous les niveaux trophiques (Solomon, 2003).

Il est vraisemblable que des médicaments de mêmes mécanismes d'action aient au moins des effets additifs.

Dans cette étude, les effets toxiques vis-à-vis des bactéries (qui sont les cibles d'actions des antibiotiques) n'ont pas été pris en compte, de même que les phénomènes d'antibiorésistance potentiellement engendrés. Concernant ces derniers, la question est de savoir si une pression de sélection engendrée par la présence d'antibiotiques dans les matrices environnementales peut conduire au maintien et/ou au développement de résistances bactériennes aux antibiotiques (résistances bactériennes acquises²).

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

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

Perrot (2000) a fait le relevé de plusieurs études tendant à montrer que la prévalence des antibiorésistances augmente lorsque des antibiotiques sont utilisés.

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

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

² Les résistances bactériennes acquises affectent une fraction des souches d'espèces naturellement sensibles, et sont acquises par mutations chromosomiques, acquisition de gènes ou mécanismes biochimiques. Ces résistances acquises remettent en cause l'efficacité des antibiotiques. En revanche, les résistances bactériennes naturelles ou intrinsèques affectent d'emblée toutes les souches d'une même espèce. Le support génétique est le chromosome. Ces résistances sont constantes pour une espèce bactérienne donnée. Elles délimitent le spectre d'activité des antibiotiques (Paillard, 2003).

VI. CONCLUSION

VI.1. CONCLUSION

Suite aux calculs des rapports PEC/PNEC dans les eaux de surface en aval des rejets des stations d'épuration, il a été montré que la vie aquatique d'un certain nombre de milieux récepteurs est potentiellement menacée par la présence de 1 ou plusieurs molécules antibiotiques. Ce sont principalement des milieux récepteurs situés en aval des rejets de STEP pour lesquelles les facteurs de dilution entre eaux de surface et eaux épurées sont faibles, (ce qui est probablement dû à un faible débit d'étiage des cours d'eau).

A ce jour, la validité de ces évaluations des risques semble néanmoins limitée. En effet les méthodes d'évaluation des PEC intègrent des incertitudes importantes. Les hypothèses maximalistes et peu probables suivantes ont effectivement été posées :

- les antibiotiques ne sont pas éliminés des effluents liquides dans les stations d'épuration,
- les antibiotiques ne sont pas dégradés dans l'environnement.

De fait les concentrations estimées dans les eaux usées urbaines et dans les eaux de surface en aval des rejets des STEP sont en général largement surestimées par rapport aux concentrations jusqu'à présent mesurées lors de campagnes analytiques.

Les méthodes d'estimation des PNEC intègrent également d'importants facteurs d'incertitude. En effet relativement peu de données écotoxicologiques sont disponibles et notamment de données long terme.

Des travaux semblent encore nécessaires afin de disposer de plus amples données à la fois sur le comportement des antibiotiques dans l'environnement, et sur leurs effets biologiques. Les métabolites et les mixtures devraient également être étudiés. Ceci devrait permettre d'affiner les scénarii et les modèles d'exposition, préciser les facteurs de sécurité et ainsi limiter les possibilités de sur ou sous-évaluer les risques.

Malgré un certain nombre d'incertitudes et d'hypothèses posées, cette démarche permet néanmoins d'identifier les molécules les plus susceptibles d'engendrer des effets sur les écosystèmes aquatiques ainsi que les lieux susceptibles d'être les plus menacés. Ces résultats peuvent permettre de proposer une liste de molécules et de sites à investiguer dans le bassin Rhin-Meuse afin de réaliser une campagne analytique et d'étayer cette étude bibliographique par des données réelles (cf. section VI.2).

VI.2. PROPOSITIONS DE LISTE DE MOLECULES ET DE SITES A INVESTIGUER DANS LE BASSIN RHIN-MEUSE

VI.2.1 Sélection des molécules à rechercher au cours d'analyses

Antibiotiques à usage humain

Les critères suivants peuvent être pris en compte :

- quantités excrétées (cf. annexe X)
- menace du milieu aquatique (rapports PEC/PNEC > 1)

En fonction des critères précédents et afin que les principales familles d'antibiotiques soit représentées, une liste de 15 molécules antibiotiques à usage humain à rechercher préférentiellement dans les eaux usées urbaines et les eaux de surface peut être proposée. Elle comprend les molécules rassemblées dans le tableau 37.

Tableau 37 : Proposition d'une liste de molécules à usage humain à rechercher préférentiellement au cours d'analyses.

Molécules	Familles	Raisons de la sélection
Amoxicilline	Beta lactames : pénicillines	Quantités excrétées, toxicité
Spiramycine	Macrolides	Quantités excrétées, toxicité
Ciprofloxacine	Fluoroquinolones	Quantités excrétées toxicité
Acide fusidique	Autres	Quantités excrétées, toxicité
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	Sulfamides + triméthoprime	Quantités excrétées, toxicité
Cefuroxime *	Beta-lactames (céphalosporines)	Quantités excrétées, toxicité
Doxycycline	Tétracyclines	(Quantités excrétées), toxicité
Clindamycine	Lincosanides (macrolides et apparentés)	Toxicité
Rifampicine	Autres : antituberculeux	Toxicité
Fluméquine	Quinolones	Toxicité
Pristinamycine *	Synergystines (macrolides et apparentés)	Quantités excrétées et aucune information écotoxicologique
Métrodinazole	Imidazoles	Quantités excrétées et représentativité de la famille des imidazoles
Gentamicine*	Aminosides	Représentativité des aminosides
Vancomycine*	Glycopeptides	Représentativité des glycopeptides

* pour ces substances, la disponibilité des étalons sera à vérifier.

Antibiotiques à usage vétérinaire

Des molécules à usages vétérinaires peuvent être sélectionnées en fonction des données de consommation (cf. tableau 29 page 59) ainsi qu'en fonction de leur toxicité (le calcul des PNEC des molécules à usages vétérinaires est indiqué en annexe XIV). Il est ainsi possible d'établir une liste de molécules utilisées en vétérinaires (en plus des molécules déjà sélectionnées d'après les usages humains) pouvant être recherchées préférentiellement au cours d'analyses. Elles sont indiqués dans le tableau 38.

Tableau 38 : Proposition d'une liste de molécules à usage vétérinaire à rechercher préférentiellement au cours d'analyses.

Molécules	Familles	Raisons de la sélection
Tylosine	Macrolides	Usage strictement vétérinaire, consommation
Sulfadimidine Sulfadiazine	Sulfamides	Consommation, toxicité
Chlortétracycline, Oxytétracycline	Tétracyclines	Consommation, toxicité
Tétracycline	Tétracyclines	Peut provenir d'impuretés et de dégradation d'autres tétracyclines (Thurman <i>et al.</i> , 2002)
Acide oxolinique	Quinolones	Utilisation en aquaculture, (toxicité)
Gentamicine *	Glycopeptides	Représentativité des glycopeptides
Enrofloxacin	Fluoroquinolones	Représentativité des fluoroquinolones

* pour ces substances, la disponibilité des étalons sera à vérifier.

VI.2.2 Sélection de sites à explorer

Suite à cette analyse bibliographique, un certain nombre de sites à échantillonner préférentiellement peut être défini et comprendre :

- des eaux usées hospitalières
- des échantillons en stations d'épuration urbaines (eaux en entrée et sortie, boues ainsi qu'eaux de surface en aval des rejets)
- des eaux de surfaces
- des eaux souterraines

Eaux usées hospitalières

N'ayant pu recueillir que très peu d'informations concernant les volumes d'eaux usées rejetées par les hôpitaux/cliniques, cette étude ne permet pas de sélectionner un établissement plus qu'un autre. Néanmoins, la consommation d'antibiotiques est plus élevée dans les établissements les plus importants et ayant des activités diversifiées (médecine, chirurgie, obstétrique, ...) (Tableau 13 page 37).

Des analyses devraient être réalisées en priorité dans les établissements hospitaliers les plus importants du bassin.

Echantillons urbains

Des prélèvements pourraient être réalisés préférentiellement au niveau de différentes stations sélectionnées en fonction des critères suivants :

- type de traitements et taille de la station (capacité en Equivalent-Habitants) ; la répartition des stations en fonction de leur capacité et des types de traitements effectués est indiquée en annexe informatique 1,
- concentration dans les eaux usées (fonction de la présence d'établissement hospitalier raccordé ou non et du nombre d'habitants raccordés),
- mise en évidence d'une menace pour la vie aquatique du milieu récepteur (rapport PEC/PNEC >1).

Des bilans massiques pourraient être réalisés par dosages d'antibiotiques :

- en entrée de stations
- en sortie de station
- dans les boues
- dans les eaux de surface en aval des rejets de ces STEP

Les stations d'épuration au niveau desquelles les risques pour la vie aquatique des milieux récepteurs semblent être les plus importants sont indiquées dans le tableau 39. Le classement est fonction du nombre de rapports PEC/PNEC > 1 et des valeurs de ces rapports. Au niveau de ces stations, au moins 15 molécules antibiotiques feraient encourir des risques pour la vie aquatique.

Au contraire, seuls les rejets de 21 stations d'épuration ne font *a priori* pas encourir de risques pour la vie aquatique des milieux récepteurs. Ce sont les stations d'épuration suivantes Pierre La Treiche, Frauenberg, Saizerais, Iges Cne De Glaire, Lumes, Lachapelle, Hauconcourt, Aubrives, La Maxe, Rettel, Nouvion-Vrigne, Kerling Les Sierck, Arry, Drusenheim, Rezonville, Morsbronn, Marckolsheim, Rhinau, Neewiller Pres Lauterbourg, Cattenom, Thionville.

Au niveau des autres stations, des rapports PEC/PNEC supérieurs à 1 ont été identifiées pour 1 à 12 molécules antibiotiques (cf. annexe informatique 4).

Tableau 39 : Stations au niveau desquelles des risques potentiels pour la vie aquatique sont identifiés pour au moins 15 molécules antibiotiques.

Stations	Nombre total de rapport PEC/PNEC >1	Nombre de rapports PEC/PNEC >10	Nombre de rapports PEC/PNEC compris entre 1 et 10
Halling les Boulay	26	18	8
Fresse Sur Moselle	23	18	5
Bliesbruck	20	15	5
La Chapelle Devant Bruyères	18	9	9
Puttelange Aux Lacs	17	7	10
Nayemont Les Fosses	16	7	9
Laquenexy Lot.	16	7	9
Spincourt	16	7	9
Bruyères La Lizerne	15	7	8
Chaumoussey Bouzey	15	7	8
Ogy	15	7	8
Crusnes Errouville	15	7	8
Longchamp Les Millières	15	7	8
Porcelette	15	7	8
Boismont	15	7	8
Grand	15	7	8
Ogy St Agnan Styr	15	7	8
Lérouville	15	7	8
Ste Barbe Gras	15	7	8

Cours d'eau

Des cours d'eau pourraient être sélectionnés en fonction de la région où ils se situent et des sources potentielles d'antibiotiques. L'objectif serait d'établir l'origine de la pollution par les antibiotiques dans un cours d'eau. Plusieurs prélèvements pourraient être effectués :

- prélèvement proche de la source (*a priori* protégée vis-à-vis des contaminations directes par les rejets de STEP et les eaux de drainage et ruissellements des sites agricoles) : pouvant servir de témoin
- prélèvement dans région(s) agricole(s) (carte où épandage de fumiers et boues de STEP)
- point de prélèvement en amont/aval de rejets de STEP
- point de prélèvement amont/aval de rejets de sites d'aquaculture

Eaux souterraines

La contamination des eaux souterraines du bassin pourrait également être évaluée. Divers sites seraient sélectionnés en fonction des sources potentielles d'antibiotiques, de la profondeur de la nappe, de la nature des sols présents.

Conclusion.

Des pistes de sélection des molécules à rechercher préférentiellement au cours d'analyses et de sites à investiguer sont proposées à l'Agence de l'eau Rhin-Meuse. Celles-ci pourront servir de base pour déterminer des actions prioritaires à mener.

VII. BIBLIOGRAPHIE

AFECT. Association Française des Enseignants de Chimie thérapeutique. 1992. Médicaments antibiotiques. Traité de Chimie thérapeutique. Volume 2. Editions TEC & DOC, LAVOISIER. Paris, France. 499 p.

Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Directions régionales de l'environnement : délégation du bassin Rhin-Meuse. 1998. Débits mensuels d'étiage et modules. 2. Bassin de la Moselle Amont (bassin de la Meurthe inclus). 123p. Edition : Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Janvier 1998. 238p.

Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Directions régionales de l'environnement : délégation du bassin Rhin-Meuse. 1999. Débits mensuels d'étiage et modules. 4. Bassin de la Meuse. Edition : Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Janvier 1999. 238p.

Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Directions régionales de l'environnement : délégation du bassin Rhin-Meuse. 2000. (a) Débits mensuels d'étiage et modules. 1. Bassin du Rhin en Alsace. Edition : Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Mai 2000. 238p.

Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Directions régionales de l'environnement : délégation du bassin Rhin-Meuse. 2000. (b) Débits mensuels d'étiage et modules. 3. 187p. Bassin de la Moselle aval (Sarre inclus). Edition : Agence de l'Eau Rhin-Meuse. Novembre 2000. 238p.

Agences de l'Eau. Ministère de l'Environnement. 1994. L'assainissement des agglomérations : techniques d'épuration actuelles et évolutions (étude interagences n°27). 165p

Agreste. 2000. Recensement Agricole 2000. L'inventaire. Alsace, Lorraine et Champagne Ardennes. CD-Rom .

Al-Ahmad A., Daschner FD., Kümmerer K. 1999. Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G and sulfomethoxazole and inhibition of waste water bacteria. Archives of Environmental Contamination and Toxicology. Vol 37. 158-163.

Alexy R., Schöll A., Kumpel T., Kümmerer K. 2004 (b). What do we know about antibiotics in the environment. 209-221. In : Kümmerer K. 2004. Pharmaceuticals in the environment. sources, fate, effects and risks. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527p.

Andreozzi R., Raffaele M., Nicklas P. 2003. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. Chemosphere. Vol 50, n° 10. 1319-1330.

Andreozzi R. (Co-Ordinator), Campanella L., Paxeus N., Lyberatos G., Garric J., Battilotti M. REMPHARMAWATER. 2004. Ecotoxicological assessments and removal technologies for pharmaceuticals in wastewaters. EVK-CT-2000-00048. [en ligne] <http://cds.unina.it/~rmarotta/SECTION%206.pdf> (consulté le 12/01/2005).

Aumonier J. 2003. Environnement et médicaments. L'action de l'industrie pharmaceutique. Annales Pharmaceutiques Françaises. Vol 61. 378-382.

Backhaus T., Grimme L.H. 1999. The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. Chemosphere. Vol 38, n° 14. 3291-3301.

Backhaus T., Scholze M., Grimme L.H. 2000. The single substance and mixture toxicity of quinolones to the bioluminescent bacterium *Vibrio fischeri*. Aquatic Toxicology. Vol 49. 49-61.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CCLIN Sud-Ouest. 1999. Enquête consommation des antibiotiques et résistance bactérienne. [en ligne] <http://www.cclin-sudouest.com/thema.asp#antibio> (consulté le 15/12/2004).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Göbel A., McArdell CS., Suter MJF., Giger W. 2004. Trace determination of macrolide and sulphonamide antimicrobials, a human sulphonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical chemistry*. Vol 76, n° 16. 4756-4764.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lindberg R., Wennberg P., Johansson M., Tyslind M. Screening of antibiotic substances in sewage water and sludge in Sweden. [en ligne]
http://www.envirpharma.org/presentation.poster/JOHANSSON_Poster.pdf (consulté le 25/10/2004)

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

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

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

Metcalf C., Mia X.S., Hua W., Letcher R., Servos M. 2004. Pharmaceuticals in the Canadian environment. 67-90.

In : Kümmerer K. 2004. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, fate, effects and risks*. Springer. Second Edition. Berlin. Germany. 527 p.

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

Milewski I. 2002. Impacts of salmon aquaculture on the coastal environment : a review. [en ligne]
http://www.iatp.org/fish/library/uploadedFiles/Impacts_of_Salmon_Aquaculture_on_the_Coastal_E.pdf (consulté le 24/08/2004).

Moulin G., Roux S. AFSSA. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation, de la Pêche et des affaires rurales. 2004. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2001. 46 p. [en ligne]
<http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/25199-25200.pdf> (consulté le 15/12/2004).

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

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

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

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

Sanderson H., Johnson DJ., Reitsma T., Brain RA., Wilson CJ., Solomon KR. 2004. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology : RTP*. Vol 39, n°2. 158-83.

SDAGE Rhône- Méditerranée- Corse. Guide technique n°7 : pollution toxique et écotoxicologie, notions de base. Novembre 2002. 84 p.

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

Ternes T.A. 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plant and rivers. *Water Research*. Vol 32, n° 11. 3245-3260.

Ternes TA. (Co-ordinator), Janex-Habibi ML., Knacker T., Kreuzinger N., Siegrist H. 2004. Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse. *POSEIDON* Contract No. EVK1-CT-2000-00047. 61p. [en ligne] <http://eu-poseidon.com> (consulté le 16-02-2005).

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

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

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

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

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

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

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

Yala D., Merad AS., Mohamedi D., Our Korich MN. 2001. Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb n°91. 8p. [en ligne] <http://www.santetropicale.com/resume/9101.pdf> (consulté le 12/11/2003).

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

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

Sites INTERNET :

Aqualog :

<http://www.aqualog-international.com/fr/index.php3>

CRSP : Chambre Syndicale de la répartition pharmaceutique

<http://www.csrp.fr/> (consulté le 30/01/2004)

ERVAMIS Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicines in Slurry

<http://www.silsoe.cranfield.ac.uk/ecochemistry/eravmis/> (consulté le 15/12/2004)

FINESS. Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux

<http://finess.sante.gouv.fr/finess/> (consulté le 4/08/2004).

NRP 49 « Antibiotic resistance »

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

POSEIDON

<http://eu-poseidon.com> (consulté le 15/12/2004)

REMPHARMAWATER

<http://www.lyon.cemagref.fr/bea/tox/travaux/rempharma.shtml> (consulté le 15/12/2004)

Système d'Information sur l'Eau Rhin-Meuse

<http://www.eau-rhin-meuse.fr/siERM/default.htm> (consulté le 15/12/2004)

Thériaque. Banque de données sur le médicaments. <http://www.theriaque.org/> (consulté le 15/12/2004).

OFIVAL Office national interprofessionnel des viandes, de l'élevage et de l'aviculture. <http://www.ofival.fr/> (consulté le 16/12/2004).

VIII. ANNEXES

**ANNEXE I : QUANTITES D'ANTIBIOTIQUES CONSOMMEES EN AMBULATOIRE
DANS LE BASSIN RHIN-MEUSE ET PARTS RELATIVES**

Rang	Molécules	Quantité consommée par molécule (en kg de matières actives)	Quantités consommées cumulées (en kg de matières actives)	Parts des quantités consommées (en %)	Parts cumulées des quantités consommées (en %)
1	Amoxicilline	9052,44	9052,44	23,17	23,17
2	Spiramycine	9041,46	18093,90	23,14	46,31
3	Pristinamycine	3088,43	21182,33	7,90	54,22
4	Clarithromycine	1679,41	22861,74	4,30	58,51
5	Metrodinazole	1268,92	24130,66	3,25	61,76
6	Josamycine	1193,52	25324,19	3,05	64,82
7	Cefuroxime	911,57	26235,75	2,33	67,15
8	Cloxacilline	898,52	27134,27	2,30	69,45
9	Sulfamethoxazole	879,82	28014,09	2,25	71,70
10	Ciprofloxacine	835,10	28849,19	2,14	73,84
11	Norfloxacine	747,41	29596,60	1,91	75,75
12	Phenoxyméthylpénicilline	644,53	30241,12	1,65	77,40
13	Cefpodoxime	556,98	30798,10	1,43	78,83
14	Acide Clavulanique	555,05	31353,15	1,42	80,25
15	Telithromycine	525,40	31878,55	1,34	81,59
16	Cefaclor	478,54	32357,09	1,22	82,82
17	Bacampicilline	478,11	32835,20	1,22	84,04
18	Doxycycline	405,62	33240,82	1,04	85,08
19	Acide Fusidique	401,89	33642,71	1,03	86,11
20	Azithromycin	394,68	34037,39	1,01	87,12
21	Sulfafurazole	336,56	34373,95	0,86	87,98
22	Fosfomycine	290,49	34664,44	0,74	88,72
23	Cefadroxil	272,43	34936,88	0,70	89,42
24	Erythromycine	263,84	35200,71	0,68	90,10
25	Cefalexine	245,94	35446,65	0,63	90,73
26	Lymécycline	235,79	35682,44	0,60	91,33
27	Ceftriaxone	218,87	35901,32	0,56	91,89
28	Cefatrizine	217,46	36118,78	0,56	92,45
29	Roxithromycine	212,94	36331,72	0,55	92,99
30	Levofloxacine	210,40	36542,12	0,54	93,53
31	Cefotiam	206,41	36748,53	0,53	94,06
32	Minocycline	199,30	36947,83	0,51	94,57
33	Rifampicine	190,55	37138,38	0,49	95,06
34	Oxacilline	189,09	37327,47	0,48	95,54
35	Ofloxacine	186,98	37514,45	0,48	96,02
36	Triméthoprime	175,96	37690,41	0,45	96,47
37	Moxifloxacine	160,53	37850,94	0,41	96,88
38	Acide Pipémidique	145,20	37996,14	0,37	97,25
39	Nitrofurantoïne	113,18	38109,32	0,29	97,54
40	Cefixime	111,54	38220,86	0,29	97,83
41	Fluméquine	78,51	38299,38	0,20	98,03
42	Midecamycine	61,89	38361,27	0,16	98,19
43	Isoniazide	61,75	38423,02	0,16	98,34

Rang	Molécules	Quantité consommée par molécule (en kg de matières actives)	Quantités consommées cumulées (en kg de matières actives)	Parts des quantités consommées (en %)	Parts cumulées des quantités consommées (en %)
44	Metacycline	61,06	38484,08	0,16	98,50
45	Clindamycine	60,35	38544,42	0,15	98,65
46	Sulfaméthizol	57,21	38601,64	0,15	98,80
47	Dirithromycine	56,73	38658,37	0,15	98,95
48	Ampicilline	52,33	38710,70	0,13	99,08
49	Enoxacine	41,32	38752,02	0,11	99,19
50	Lomefloxacin	39,12	38791,14	0,10	99,29
51	Pivampicilline	35,86	38827,00	0,09	99,38
52	Acide Nalidixique	33,46	38860,46	0,09	99,46
53	Ethambutol	30,66	38891,12	0,08	99,54
54	Cefradine	27,48	38918,60	0,07	99,61
55	Nitroxoline	23,16	38941,76	0,06	99,67
56	Pyrazinamide	20,84	38962,60	0,05	99,72
57	Sulfadiazine	16,91	38979,52	0,04	99,77
58	Benzathine -Benzylpénicilline	14,23	38993,74	0,04	99,80
59	Pefloxacin	13,95	39007,70	0,04	99,84
60	Bénéthamine-Pénicilline + Benzylpénicilline	9,35	39017,05	0,02	99,86
61	Dapsone	8,72	39025,77	0,02	99,89
62	Cefazoline	8,33	39034,10	0,02	99,91
63	Cefapirine	6,89	39040,99	0,02	99,93
64	Netilmicine	6,59	39047,58	0,02	99,94
65	Gentamicine	6,38	39053,96	0,02	99,96
66	Colistine	5,52	39059,48	0,01	99,97
67	Tobramycine	3,65	39063,14	0,01	99,98
68	Lincomycine	3,10	39066,23	0,01	99,99
69	Pivmecillinam	2,14	39068,38	0,01	100,00
70	Thiamphénicol	1,23	39069,61	0,00	100,00
71	Spectinomycine	0,46	39070,07	0,00	100,00
	Total	39070,07		100%	

ANNEXE II : LISTE DES HOPITAUX - Alsace

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
CENTRE MOYEN LONG SEJOUR BARR 11 AV DE LA GARE 67140 BARR	Centres Hospitaliers Etab. Public	15	Approvisionnement en officine de ville
HL DU RIED DE BENFELD 1 R DE L'HOPITAL 67230 BENFELD	Hôpitaux Locaux Etab. Public	10	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE HOSPITALIER DÉPARTEMENTAL 17 RTE DE STRASBOURG 67241 BISCHWILLER CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	69	Pas de réponse
CMLS DE BOUXWILLER 3 R DU CANAL 67330 BOUXWILLER	Centres Hospitaliers Etab. Public	8	Approvisionnement en officine de ville
HOP LA GRAFFENBOURG MAISON ST JOSEPH 7 R ALEXANDRE MILLERAND 67171 BRUMATH CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	10	Approvisionnement en officine de ville
C.M.L.S. D'ERSTEIN 8 R BRULEE 67151 ERSTEIN CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	7	Approvisionnement en officine de ville
ETS MEDICAL DE LIEBFRAUENTHAL 67360 GOERSDORF	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	60	Renvoi du questionnaire
CENTRE HOSPITALIER DE HAGUENAU CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	409	Pas de réponse
CLINIQUE SAINT-FRANCOIS 1 R COLOME 67502 HAGUENAU CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	80	Pas de réponse
CLINIQUE SAINTE-ODILE 6 R DES PREMONTRES 67501 HAGUENAU CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	112	Renvoi du questionnaire
CTRE TRAUMATO- ORTHOP ILLKIRCH 10 AV ACHILLE BAUMANN 67403 ILLKIRCH CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	216	Pas de réponse
HOPITAL DU NEUENBERG 38 R DU PASTEUR HERRMANN 67340 INGWILLER	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	80	Pas de temps pour répondre
HL DU RIED - SITE DE MARCKOLSHEIM 9 R DES VOSGES 67390 MARCKOLSHEIM	Hôpitaux Locaux Etab. Public	10	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE DE MOYEN SEJOUR MOLSHEIM 1 COUR DES CHARTREUX 67120 MOLSHEIM	Centres Hospitaliers Etab. Public	30	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE DE READF. FONCT. MORSBRONN 12 RTE DE HAGUENAU 67360 MORSBRONN LES BAINS	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	110	Pas de réponse
HÔPITAL MARQUAIRE DE MUTZIG 3 R DE L'HOPITAL 67190 MUTZIG	Centres Hospitaliers Etab. Public	10	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE DE READ. FONCT. NIEDERBRONN 16 R DU MARECHAL LECLERC 67110 NIEDERBRONN LES BAINS	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	100	Pas de réponse
HOPITAL CIVIL D'OBERNAI 1 REM MONSEIGNEUR CASPAR 67211 OBERNAI CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	75	Pas de réponse
HOPITAL DE ROSHEIM 14 R DU GENERAL DE GAULLE 67560 ROSHEIM	Centres Hospitaliers Etab. Public	10	Pas de réponse
CENTRE MEDICAL RTE HANTZ 67420 SAALES	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	80	Pas de réponse
CMLS DE SARRE UNION 23 R DU MARECHAL FOCH 67260 SARRE UNION	Centres Hospitaliers Etab. Public	10	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE MEDICAL DU HANTZ 8 R DU HANTZ 67420 SAULXURES	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	32	Pas de réponse
CH SAINTE-CATHERINE DE SAVERNE 19 COTE DE SAVERNE 67703 SAVERNE CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	303	Pas de réponse
ENDOSAV 3 GRAND' RUE 67700 SAVERNE	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	2	Approvisionnement en officine de ville
CTRE MEDICO-CHIRURG OBSTETRICAL 19 R LOUIS PASTEUR 67303 SCHILTIGHEIM CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	122	Pas de temps pour répondre
CENTRE DE RÉADAPT FONCT. DE SCHIRMECK 32 R ANCIEN SANATORIUM 67133 SCHIRMECK CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	87	Pas de réponse
CLINIQUE SAINT-LUC 10 R DES FORGES 67130 SCHIRMECK	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	41	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE SELESTAT 23 AV LOUIS PASTEUR 67604 SELESTAT CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	241	Pas de réponse
HÔP. DE JOUR DU CTRE MÉDICAL DE SALEM 23 AV PASTEUR 67604 SELESTAT CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	10	Hôpital de jour, pas de pharmacie
CHU STRASBOURG / HOP HAUTEPIERRE 1 AV MOLIERE 67098 STRASBOURG CEDEX 2	C.H.R. Etab. Public	1089	Pas de réponse
CHU STRASBOURG/HOP ROBERTSAU 83 R HIMMERICH 67000 STRASBOURG	C.H.R. Etab. Public	140	Pas de réponse
CHU DE STRASBOURG / HOPITAL CIVIL ... 1 PL DE L'HOPITAL 67091 STRASBOURG CEDEX	C.H.R. Etab. Public	1239	Pas de réponse

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
CENTRE PAUL STRAUSS 3 R PORTE DE L'HOPITAL 67085 STRASBOURG CEDEX	Lutte contre Cancer Org.Privé non Lucr.	214	Pas de réponse
CTRE READAPT FONCT CLEMENCEAU 45 BD CLEMENCEAU 67082 STRASBOURG CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	212	Pas de réponse
CLINIQUE BETHESDA 1 BD JACQUES PREISS 67082 STRASBOURG CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	100	Pas de réponse
CLINIQUE ADASSA 13 PL DE HAGUENAU 67082 STRASBOURG CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	171	Pas de réponse
HOPITAL DE JOUR DOCTEUR GERMAINE BORD 11 R SAINT-GUILLAUME 67000 STRASBOURG	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	20	Hôpital de jour, pas de pharmacie
CTRE AUTONOME D'END. DIG. AMBUL 6 R DES CIGOGNES 67000 STRASBOURG	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	3	Approvisionnement en officine de ville
HOPITAL DE JOUR MICHEL PHILIBERT 7 R DU DOCTEUR NESSMANN 67200 STRASBOURG	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	15	Hôpital de jour, pas de pharmacie
CLINIQUE DES DIACONESSES 2 R SAINTE-ELISABETH 67085 STRASBOURG CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	110	Pas de réponse
CLINIQUE DE LA TOUSSAINT 11 R DE LA TOUSSAINT 67081 STRASBOURG CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	48	Pas de réponse
CLINIQUE DE L'ORANGERIE 29 ALL DE LA ROBERTSAU 67010 STRASBOURG CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	273	Ne souhaite pas communiquer ces informations
CLINIQUE SAINTE-BARBE 29 R DU FAUBOURG NATIONAL 67085 STRASBOURG CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	131	Pas de réponse
CLINIQUE SAINTE-ODILE STRASBOURG 6 R SIMONIS 67027 STRASBOURG CEDEX 1	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	192	Renvoi du questionnaire
CLINIQUE SAINTE-ANNE 182 RTE DE LA WANTZENAU 67085 STRASBOURG CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	122	Pas de réponse
MAISON DE REPOS HOME ST JOSEPH 39 R BALLERICH 67440 THAL MARMOUTIER	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	30	Approvisionnement en officine de ville
HOP - CTRE LONG MOYEN SEJ WASSELONNE 4 R DE L'HOPITAL 67318 WASSELONNE CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	15	Approvisionnement en officine de ville
CH DE WISSEMBOURG 24 RTE WEILER 67166 WISSEMBOURG CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	191	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER D'ALTKIRCH 23 R DU TROISIEME ZOUAVE 68134 ALTKIRCH CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	118	Pas de réponse
CTRE RÉAD.FONCT. MUESBERG 68150 AUBURE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	90	Pas de réponse
CENTRE MEDICAL LUPPACH LD LUPPACH 68480 BOUXWILLER	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	25	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE CERNAY 7 R RISLER 68700 CERNAY	Centres Hospitaliers Etab. Public	42	Ne souhaite pas communiquer ces informations
CENTRE HOSPITALIER LOUIS PASTEUR 39 AV DE LA LIBERTE 68024 COLMAR CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	944	Pas de réponse
CTRE POUR PERS AGEES COLMAR 122 R DU LOGELBACH 68025 COLMAR CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	100	Pas de réponse
CTRE MED CHIR LE PARC COLMAR 46 R DU STAUFFEN 68020 COLMAR CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	255	Pas de réponse
MAIS D ACCUEIL DU DIACONAT 18 R SANDHERR 68025 COLMAR CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	30	Pas de réponse
HÔP. DE JOUR DU CTRE DE RÉADAP. FONCT. 1 R BRUAT 68000 COLMAR	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	20	Hôpital de jour, pas de pharmacie
CLINIQUE DU DIACONAT COLMAR 18 R CHARLES SANDHERR 68025 COLMAR CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	85	Pas de pharmacie , cf. clinique St Joseph
CLINIQUE ST JOSEPH COLMAR 16 R ROESSELMANN 68025 COLMAR CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	112	essaie de répondre rapidt
CLINIQUE STE THERESE COLMAR 5 AV JOFFRE 68003 COLMAR CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	65	Pas de pharmacie , cf. clinique St Joseph
H.L. DE DANNEMARIE 2 R HENRI DUNANT 68210 DANNEMARIE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	1	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL D ENSISHEIM 7 R COLBERT 68190 ENSISHEIM	Hôpitaux Locaux Etab. Public	11	Renvoi du questionnaire
CENTRE HOSPITALIER DE GUEBWILLER 2 R JEAN SCHLUMBERGER 68504 GUEBWILLER CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	98	Renvoi du questionnaire
CENTRE MEDICAL STE ANNE 68502 GUEBWILLER CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	80	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE KAYSERSBERG 21 R DU COUVENT 68240 KAYSERSBERG	Hôpitaux Locaux Etab. Public	22	Pas de réponse
CTRE MED. NAT. MGEN TROIS-EPIS SQUARE MARCEL RIVIERE 68910 LABAROCHE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	206	Pas de réponse

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
HOPITAL INTERCOMMUNAL LAPOUTROI 53 R DU GENERAL DUFIEUX 68650 LAPOUTROIE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	15	Présence d'une pharmacie que depuis 1,122004
CENTRE MEDICAL LALANCE R PRIVEE 68460 LUTTERBACH	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	100	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE MASEVAUX 25 RTE JOFFRE 68290 MASEVAUX	Hôpitaux Locaux Etab. Public	15	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE MEDICAL LE SCHIMMEL 68290 MASEVAUX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	60	Pas de réponse
C H DU HASENRAIN 87 AV D ALTKIRCH 68051 MULHOUSE CEDEX 1	Centres Hospitaliers Etab. Public	317	Pas de réponse
C.H. DU MOENCHSBERG - EMILE MULLER 20 R DU DR LAENNEC 68051 MULHOUSE CEDEX 1	Centres Hospitaliers Etab. Public	926	Pas de réponse
MAIS MED PERS AGEES 5 R DU DR MANGENEY 68051 MULHOUSE CEDEX 1	Centres Hospitaliers Etab. Public	145	Pas de réponse
CTRE DE READAPTATION FONCTIONNELLE 57 R ALBERT CAMUS 68093 MULHOUSE CEDEX 2	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	127	Renvoi du questionnaire
CLINIQUE DE GERONTOLOGIE ST DAMIEN 23 AV 1ERE DIVISION BLINDEE 68090 MULHOUSE CEDEX 1	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	45	Pas de réponse
CLINIQUE ST SAUVEUR MULHOUSE 1 R SAINT SAUVEUR 68054 MULHOUSE CEDEX 1	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	180	Pas de réponse
CLINIQUE DU DIACONAT 14 BD PRESIDENT ROOSEVELT 68067 MULHOUSE CEDEX 2	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	212	Ne souhaite pas communiquer ces informations
HOPITAL LOCAL LOEWEL DE MUNSTER 6 R DU MOULIN 68140 MUNSTER	Hôpitaux Locaux Etab. Public	20	Pas de réponse
MAIS SANTE MED HASLACH MUNSTER 19 RTE DE HASLACH 68140 MUNSTER	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	72	Renvoi du questionnaire
HOPITAL ST VINCENT D' ODEREN 60 GRAND RUE 68830 ODEREN	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	30	Renvoi du questionnaire
CENTRE HOSPITALIER DE PFASTATT 1 R HENRI HAEFFELY 68120 PFASTATT	Centres Hospitaliers Etab. Public	108	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE RIBEAUVILLE 13 R DU CHATEAU 68150 RIBEAUVILLE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	25	Pas de réponse
CENTRE MEDICAL "SALEM" PRES AUBURE 68150 RIBEAUVILLE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	60	Pas de réponse
MAIS CONV STE J D ARC RIBEAUVILLE 3 PL BERCKHEIM 68150 RIBEAUVILLE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	35	Approvisionnement en officine de ville
HOPITAL LOCAL DE RIXHEIM 59 GRAND RUE 68170 RIXHEIM	Hôpitaux Locaux Etab. Public	8	Approvisionnement en officine de ville
HOPITAL LOCAL DE ROUFFACH 2 R MARECHAL LEFEBVRE 68250 ROUFFACH	Lutte Malad.Mentales Etab. Public	10	Renvoi du questionnaire
POLYCLINIQUE DES TROIS FRONTIERES 8 R ST-DAMIEN 68300 ST LOUIS	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	134	Pas de réponse
HOP LOCAL STE MARIE AUX MINES R JEAN JACQUES BOCK 68160 STE MARIE AUX MINES	Hôpitaux Locaux Etab. Public	20	Pas de réponse
MAIS REP CONV ST JEAN DE DIEU 1 GRAND RUE 68780 SENTHEIM	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	72	Approvisionnement à la clinique du Diaconat
CTRE LONG ET MOY SEJ - SIERENTZ 35 R ROGG HAAS 68510 SIERENTZ	Hôpitaux Locaux Etab. Public	20	Pas de temps pour répondre
HOPITAL LOCAL DE SOULTZ 80 RTE DE GUEBWILLER 68360 SOULTZ HAUT RHIN	Hôpitaux Locaux Etab. Public	19	Pas de réponse
CENTRE MEDICAL DE L' ALTENBERG 222 R DE LA SCHLUCHT 68140 STOSSWIHR	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	70	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE THANN 1 R SAINT JACQUES 68802 THANN CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	150	Renvoi du questionnaire
Total		11963	

ANNEXE II : LISTE DES HOPITAUX - Lorraine

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
ETB SOINS DE SUITE LE CHATEAU BACCARAT 25 R DU PARC 54120 BACCARAT	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	79	Approvisionnement en officine de ville
MAISON HOSPITALIERE DE BACCARAT 24 R DE L'ABBE MUNIER 54120 BACCARAT	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	8	Renvoi du questionnaire
CTRE JACQUES PARISOT BAINVILLE/MADON R JACQUES CALLOT 54550 BAINVILLE SUR MADON	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	193	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAL DE BLAMONT HL 3H SANTE R DU 18 NOVEMBRE 54450 BLAMONT	Hôpitaux Locaux Etab. Public	17	Pas de réponse
CTRE SANIT "LES R. DU CHATEAU" BLAMONT 33 R DU CHATEAU 54450 BLAMONT	Etab.Enf.à Carac.San Org.Privé non Lucr.	21	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER MAILLOT BRIEY 31 AV ALBERT DE BRIEY 54151 BRIEY CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	358	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAL STERN CH BRIEY 4 AV CLEMENCEAU 54150 BRIEY	Centres Hospitaliers Etab. Public	97	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAL DE CIREY/VEZ HL 3H SANTE 62 R RAYMOND POINCARE 54480 CIREY SUR VEZOUZE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	22	Pas de réponse
HOPITAL JEANNE D'ARC CHU NANCY 64 R DU GENERAL LECLERC 54200 DOMMARTIN LES TOUL	C.H.R. Etab. Public	197	Information thèse Labarthe, 2004
IRR ANTENNE DOMMARTIN LES TOUL 64 R DU GENERAL LECLERC 54200 DOMMARTIN LES TOUL	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	11	Pas de réponse
SCE CHIR PLAST ET RECONSTRICE (SINCAL) 64 R DU GENERAL LECLERC 54200 DOMMARTIN LES TOUL	Autres Etab.Loi Hosp Etab. Public	92	Pas de réponse
POLYCLINIQUE LOUIS PASTEUR 7 R PARMENTIER 54271 ESSEY LES NANCY CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	192	Information thèse Labarthe, 2004
CENTRE DE MOYEN SEJOUR DE FAULX 1 R PASTEUR 54760 FAULX	Hôpitaux Locaux Etab. Public	42	Renvoi du questionnaire
IRR CTRE DE READAPTATION POUR ENFANTS 46 R DOYEN PARISOT 54630 FLAVIGNY SUR MOSELLE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	115	Information thèse Labarthe, 2004
MAISON DE CONVALESCENCE DE FLAVIGNY 46 R DU DOYEN PARISOT 54630 FLAVIGNY SUR MOSELLE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	70	Information thèse Labarthe, 2004
CTRE D'OBSERVATION ET DE CURE FLAVIGNY 46 R DOYEN PARISOT 54630 FLAVIGNY SUR MOSELLE	Etab.Enf.à Carac.San Org.Privé non Lucr.	28	Information thèse Labarthe, 2004
IRR CTRE DE READAPTATION GONDREVILLE 51 AV DE LA LIBERATION 54840 GONDREVILLE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	114	cf. Lionnois
ASSOCIATION HOSPITALIERE DE JOEUF 26 R SAINT ROBERT 54240 JOEUF	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	38	Pas de temps pour répondre
CENTRE PAUL SPILLMANN CHU NANCY 1 R DU PROFESSEUR MONTAUT 54690 LAY ST CHRISTOPHE	C.H.R. Etab. Public	72	Information thèse Labarthe, 2004
CTRE DE READAPTATION LAY ST CHRISTOPHE 4 R DU PROFESSEUR MONTAUT 54690 LAY ST CHRISTOPHE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	72	Renvoi du questionnaire
CENTRE HOSPITALIER DE LUNEVILLE 2 R LEVEL 54301 LUNEVILLE CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	195	Mme Dufays mercredi 15/12
CLINIQUE JEANNE D'ARC 26 R CHARLES VUE 54303 LUNEVILLE CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	70	Pas de réponse
CLINIQUE SAINT DON 11 R BLAISE PASCAL 54320 MAXEVILLE	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	39	Pas de réponse
A.H.B.L. CENTRE HOSPITALIER 4 R ALFRED LABBE 54350 MONT ST MARTIN	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	409	Pas de réponse
HOPITAL CENTRAL CHU NANCY 29 AV DE LATTRE DE TASSIGNY 54035 NANCY CEDEX	C.H.R. Etab. Public	493	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAUX M V F CHU NANCY 36 QU DE LA BATAILLE 54000 NANCY	C.H.R. Etab. Public	67	Information thèse Labarthe, 2004
MATERNITE REGIONALE A PINARD 10 R DU DR HEYDENREICH 54042 NANCY CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	164	Information thèse Labarthe, 2004
CLINIQUE SAINT JEAN 5 PL PROVENCAL 54000 NANCY	Soins Suite & Réadapt Org. Privé Commer.	28	Pas de réponse
IRR CTRE DE READAPTATION LIONNOIS 35 R LIONNOIS 54042 NANCY CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	80	Pas de réponse
CLINIQUE AMBROISE PARE R AMBROISE PARE 54100 NANCY	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	65	Pas de réponse
POLYCLINIQUE DE GENTILLY 2 R MARIE MARVINGT 54100 NANCY	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	259	Pas de réponse
POLYCLINIQUE MAJORELLE 1240 AV PINCHARD 54100 NANCY	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	134	Pas de réponse

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
MAISON HOSPITALIERE ST CHARLES NANCY 56 R DES QUATRE EGLISES 54000 NANCY	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	76	Information thèse Labarthe, 2004
SERVICES COT ET ATOL (SINCAL) 29 AV DE LATTRE DE TASSIGNY 54035 NANCY CEDEX	Autres Etab.Loi Hosp Etab. Public	74	Pas de réponse
CLINIQUE DE TRAUMATOLOGIE NANCY 49 R HERMITE 54052 NANCY CEDEX	Autres Etab.Loi Hosp Etab. Public	108	Information thèse Labarthe, 2004
CLINIQUE SAINT ELOI NEUVES MAISONS 5 R ARISTIDE BRIAND 54230 NEUVES MAISONS	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	30	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE POMPEY 3 R DE L'AVANT GARDE 54340 POMPEY	Hôpitaux Locaux Etab. Public	31	Pas de temps pour répondre
CENTRE HOSPITALIER DE PONT A MOUSSON PL COLOMBE 54701 PONT A MOUSSON CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	96	Information thèse Labarthe, 2004
CENTRE HOSPITALIER ST NICOLAS DE PORT 3 R DU JEU DE PAUME 54210 ST NICOLAS DE PORT	Lutte Malad.Mentales Etab. Public	125	Renvoi du questionnaire
MAISON DE CONVALESCENCE LES ELIEUX 4 R DE LA GRANDE OZERAILLE 54280 SEICHAMPS	Soins Suite & Réadapt Org. Privé Commer	37	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE HOSPITALIER SAINT CHARLES TOUL 1 CRS RAYMOND POINCARÉ 54201 TOUL CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	103	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAUX DE BRABOIS CHU NANCY R DU MORVAN 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX	C.H.R. Etab. Public	1219	Information thèse Labarthe, 2004
CTRE LUTTE CONTRE LE CANCER A VAUTRIN 6 AV DE BOURGOGNE 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX	Lutte contre Cancer Org.Privé non Lucr.	183	Pas de réponse
CLINIQUE SAINT ANDRE 102 AV JEAN JAURES 54501 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	124	Pas de réponse
CLINIQUE DES PEUPLIERS ABL AV DU 11 NOVEMBRE 1918 54190 VILLERUPT	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	13	Approvisionnement en officine de ville
CENTRE HOSPITALIER DE BAR-LE-DUC 1 BD D'ARGONNE 55012 BAR LE DUC CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	334	rappeler jeud apr-midi03,29,45,88,18
POLYCLINIQUE DU PARC 52 R DE LA MARECHALE 55005 BAR LE DUC CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	87	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER ST-CHARLES COMMERCY 1 R HENRI GARNIER 55205 COMMERCY CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	52	Pas de temps pour répondre
CENTRE HOSPITALIER STE-ANNE ST-MIHIEL PL JEAN BERAIN 55300 ST MIHIEL	Centres Hospitaliers Etab. Public	30	Renvoi du questionnaire
CH DE VERDUN - HOPITAL DESANDROUINS ROUTE D'ETAINE 55107 VERDUN CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	214	Pas de réponse
CH DE VERDUN - HOPITAL SAINT NICOLAS 2 R D'ANTHOUCARD 55107 VERDUN CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	390	Information thèse Labarthe, 2004
CLINIQUE SAINT JOSEPH 18 R D'ANTHOUCARD 55100 VERDUN	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	65	Information thèse Labarthe, 2004
C.R.S. SAINT LUC - ABRESCHVILLER 8 R DU MOULIN DE FRANCE 57560 ABRESCHVILLER	Centres Hospitaliers Etab. Public	116	Pas de réponse
ALPHA SANTE - HOPITAL D'ALGRANGE 62 R MARECHAL FOCH 57440 ALGRANGE	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	54	Pas de temps pour répondre
HOPITAL SAINT JOSEPH DE BITCHE 1 R DE LEBACH 57233 BITCHE CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	57	Pas de temps pour répondre
CH "LE SECQ DE CREPY" - BOULAY 1 R DE L'HOPITAL 57220 BOULAY	Centres Hospitaliers Etab. Public	50	Pas de réponse
CTRE MOYEN SEJ CONVAL CHARLEVILLE/BOIS 57220 CHARLEVILLE SOUS BOIS	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	71	Renvoi du questionnaire
HOPITAL ARRONDISSEMENT CHATEAU SALINS 40 R DE METZ 57170 CHATEAU SALINS	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	39	Pas de temps pour répondre
HOPITAL DE CREUTZWALD 44 R DE LA MINE 57150 CREUTZWALD	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	35	Pas de réponse
HOPITAL SAINT JACQUES - DIEUZE 21 RTE DE LOUDREFING 57260 DIEUZE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	30	Pas de réponse
CH MARIE-MADELEINE - FORBACH 2 R THERESE 57604 FORBACH CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	212	Pas de réponse
CENTRE READAPT. FONCTIONNELLE FORBACH 15 R DE LA FORET 57612 FORBACH CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	105	Pas de réponse
HOSPITALOR HOPITAL STE-BARBE - FORBACH 85 R SAINTE-CROIX 57612 FORBACH CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	219	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAL DE FREYMING-MERLEBACH 2 R DE FRANCE 57804 FREYMING MERLEBACH CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	253	Information thèse Labarthe, 2004

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
ALPHA SANTE - HOPITAL D'HAYANGE 53 R DE WENDEL 57701 HAYANGE CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	179	Pas de temps pour répondre
CENTRE REPOS ET CONVALESCENCE - LESSY 22 RTE DE PLAPPEVILLE 57160 LESSY	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	31	cf. hôpital Ste Croix de Metz
MAISON REPOS CONVALESCENCE LONGEVILLE 67 R DES ALLIES 57740 LONGEVILLE LES ST AVOLD	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	75	Pas de réponse
HOPITAL ST FRANCOIS - MARANGE-SILVANGE 67 R ST FRANCOIS 57535 MARANGE SILVANGE	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	86	Pas de temps pour répondre
CHR METZ - HOPITAL BON SECOURS 1 PL PH. DE VIGNEULLES 57038 METZ CEDEX 01	C.H.R. Etab. Public	629	Ne souhaite pas communiquer ces informations
CENTRE "FELIX MARECHAL" - METZ 1 R XAVIER ROUSSEL 57050 METZ	C.H.R. Etab. Public	152	Ne souhaite pas communiquer ces informations
HOPITAL-CLINIQUE CLAUDE BERNARD 97 R CLAUDE BERNARD 57072 METZ CEDEX 03	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	237	Pas de réponse
MATERNITE-HOPITAL SAINTE CROIX - METZ 1 PL SAINTE CROIX 57045 METZ CEDEX 01	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	247	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAL BELLE-ISLE - METZ 2 R BELLE-ISLE 57045 METZ CEDEX 01	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	305	Pas de réponse
HOPITAL SAINT ANDRE - METZ 4 R CHATILLON 57045 METZ CEDEX 01	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	170	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAL SAINTE-BLANDINE - METZ 3 R DU CAMBOUT 57045 METZ CEDEX 01	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	282	Information thèse Labarthe, 2004
SIH NEONATOLOGIE REANIMATION NEONATALE 1 PL SAINTE CROIX 57000 METZ	Autres Etab.Loi Hosp Etab. Public	40	Pas de réponse
HOPITAL ST MAURICE - MOYEUVE-GRANDE AV MAURICE THOREZ 57250 MOYEUVE GRANDE	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	81	Pas de temps pour répondre
C.R.S. SAINT LUC - NIDERVILLER RTE DE DABO 57565 NIDERVILLER	Centres Hospitaliers Etab. Public	60	cf. Abreschviller
CENTRE HOSPITALIER LEMIRE SAINT AVOLD 7 R LEMIRE 57501 ST AVOLD CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	95	Pas de réponse
CLINIQUE SAINT-NABOR 3 R DE MAILLANE 57504 ST AVOLD CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer	75	Information thèse Labarthe, 2004
HOSPITALOR HOPITAL DE ST AVOLD R AMBROISE PARE 57502 ST AVOLD CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	232	Information thèse Labarthe, 2004
CENTRE DE REEDUCATION VILLERS- BETTACH 57640 ST HUBERT	Centres Hospitaliers Etab. Public	32	Pas de réponse
HOPITAL SAINT JOSEPH DE SARRALBE 12 R DE L'HOPITAL 57430 SARRALBE	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	24	Pas de réponse
CH DE SARREBOURG - HÔPITAL ST NICOLAS 25 AV DU GENERAL DE GAULLE 57402 SARREBOURG CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	196	Pas de réponse
CH DE SARREBOURG - HÔPITAL DE HOFF R DE VERDUN 57403 SARREBOURG CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	67	Pas de réponse
CH DU PARC - SARREGUEMINES 1 R DE L'HOPITAL 57206 SARREGUEMINES CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	282	Pas de réponse
C.R.F. "LE HOHBERG" - SARREGUEMINES 50 R DE ROUHLING 57216 SARREGUEMINES CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	107	Pas de réponse
CENTRE MEDICAL L'ALUMNAT SCY CHAZELLES 7 R DE MOULINS 57160 SCY CHAZELLES	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	55	Approvisionnement en officine de ville
CHR METZ-THIONVILLE HOPITAL BEAUREGARD 21 R DES FRERES 57100 THIONVILLE	C.H.R. Etab. Public	173	Renvoi du questionnaire
CHR METZ-THIONVILLE PAVIL. DIM SAILLET 29 R DES FRERES 57100 THIONVILLE	C.H.R. Etab. Public	116	Renvoi du questionnaire
CHR METZ-THIONVILLE - HOPITAL BEL AIR 2 R DE FRISCATY 57126 THIONVILLE CEDEX	C.H.R. Etab. Public	567	Renvoi du questionnaire
CENTRE L'ADAPT THIONIS 14 ALL DE LA TERRASSE 57100 THIONVILLE	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	48	Pas de temps pour répondre
CLINIQUE SAINTE ELISABETH - THIONVILLE 15 AV CLEMENCEAU 57106 THIONVILLE CEDEX	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	52	Pas de réponse
CENTRE DE GERIATRIE LE KEM 129 RTE DE GUENTRANGE 57100 THIONVILLE	Soins Courte Durée Org.Privé non Lucr.	49	Pas de réponse
CLINIQUE NOTRE DAME 3 R PAUL ALBERT 57100 THIONVILLE	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	88	Pas de temps pour répondre

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
CLINIQUE AMBROISE PARE - THIONVILLE 21 RTE DE GUENTRANGE 57106 THIONVILLE CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	122	Pas de réponse
HOPITAL DE L'AVISON - BRUYERES 16 R DE L'HOPITAL 88600 BRUYERES	Hôpitaux Locaux Etab. Public	36	Renvoi du questionnaire
HOPITAL LOCAL DE BUSSANG 3 R LUTENBACHER 88540 BUSSANG	Hôpitaux Locaux Etab. Public	4	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE CHATEL-SUR-MOSELLE 2 R DES VERGERS 88330 CHATEL SUR MOSELLE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	58	Pas de réponse
MAISON REPOS ET CONVAL. "LE SCHMALICK" LD LE GRAND VALTIN 88230 BAN SUR MEURTHE CLEFCY	Soins Suite & Réadap Org. Privé Commer.	35	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE DARNEY 2 R STANISLAS 88260 DARNEY	Hôpitaux Locaux Etab. Public	8	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER JEAN MONNET EPINAL 3 AV ROBERT SCHUMAN 88021 EPINAL CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	310	Pas de réponse
CLINIQUE L' ARC EN CIEL 11 AV DU ROSE POIRIER 88051 EPINAL CEDEX 9	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	45	Renvoi du questionnaire
POLYCLINIQUE LA LIGNE BLEUE 9 AV DU ROSE POIRIER 88060 EPINAL CEDEX 9	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	293	Renvoi du questionnaire
HOPITAL LOCAL DE FRAIZE 42 R DE LA COSTELLE 88230 FRAIZE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	8	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE GERARDMER 22 BD KELSCH 88400 GERARDMER	Centres Hospitaliers Etab. Public	75	pas de temps pour répondre
CENTRE HOSPITALIER DE GOLBEY 13 R EUGENE LUTHERER 88191 GOLBEY CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	115	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE LAMARCHE 4 R DE BELLUNE 88320 LAMARCHE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	26	Renvoi du questionnaire
HOPITAL LOCAL VAL DU MADON MIRECOURT 32 R GERMINI 88502 MIRECOURT CEDEX	Hôpitaux Locaux Etab. Public	37	Information thèse Labarthe, 2004
CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHATEAU CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	256	Information thèse Labarthe, 2004
HOPITAL LOCAL DE RAMBERVILLERS 5 R DU VOID REGNIER 88700 RAMBERVILLERS	Hôpitaux Locaux Etab. Public	20	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE RAON L'ETAPE 27 R JACQUES MELLEZ 88110 RAON L ETAPE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	34	Pas de temps pour répondre
CENTRE HOSPITALIER DE REMIREMONT 1 R GEORGES LANG 88204 REMIREMONT CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	306	Pas de temps pour répondre
CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-DIE 26 R DU NOUVEL HOPITAL 88187 ST DIE DES VOSGES CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	285	Renvoi du questionnaire
CENTRE DE CURE MEDICALE DE FOUCHARUPT R LEON JACQUEREZ 88187 ST DIE DES VOSGES CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	30	cf. hôpital CH St Dié
CLINIQUE NOTRE DAME 38 QU DE LA DIGUE 88100 ST DIE DES VOSGES	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	38	Pas de temps pour répondre
HOPITAL LOCAL DE SENONES 2 R RAYMOND POINCARE 88210 SENONES	Hôpitaux Locaux Etab. Public	16	Approvisionnement en officine de ville
MAISON DE REPOS ET CONVAL. LA LOUVIERE 26 R CHARLES CLAUDEL 88210 SENONES	Soins Suite & Réadap Org. Privé Commer.	43	Approvisionnement en officine de ville
MAISON D'ENFANTS "LA COMBE" - SENONES LD LA COMBE 88210 SENONES	Etab. Enf. à Carac. San Org. Privé non Lucr.	64	Très peu d'antibiotiques consommés (réponse par
HOPITAL LOCAL LE THILLOT 60 R CHARLES DE GAULLE 88162 LE THILLOT CEDEX	Hôpitaux Locaux Etab. Public	10	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE VITTEL 191 AV MAURICE BARRES 88804 VITTEL CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	145	Pas de réponse
MAISON DE REPOS ET CONVALESCENCE 1510 RTE DU CONEY 88220 XERTIGNY	Soins Suite & Réadap Org. Privé Commer.	30	Approvisionnement en officine de ville
Total		15754	

ANNEXE II : LISTE DES HOPITAUX - Champagnes-Ardennes

Nom/ adresse des établissements	Caractéristiques	Nombre total de lits	Réponse
HOPITAL CORVISART - CH CHARLEVILLE 5 R DE L EGLISE 08011 CHARLEVILLE MEZIERES CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	154 0	Renvoi du questionnaire
CENTRE DE SANTE-SOINS DE SUITE R SAVIGNY PRE 08011 CHARLEVILLE MEZIERES CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	70 0	Pas de réponse
HOPITAL MANCHESTER - CH CHARLEVILLE 45 AV DE MANCHESTER 08011 CHARLEVILLE MEZIERES CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	428 0	Renvoi du questionnaire
CRF POUR ADULTES 36 R DE WARCQ 08011 CHARLEVILLE MEZIERES CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	105 0	Pas de réponse
MAISON DE REPOS ET DE CONVALESCENCE 34 R DE WARCQ 08011 CHARLEVILLE MEZIERES CEDEX	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	35 0	Pas de réponse
POLYCLINIQUE DU PARC 18 AV GEORGES CORNEAU 08013 CHARLEVILLE MEZIERES CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	171 0	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE FUMAY PL DU BATY 08170 FUMAY	Hôpitaux Locaux Etab. Public	30 0	Pas de réponse
CLINIQUE DE GIVET 12 QUAI DES FOURS 08600 GIVET	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	47 0	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE NOUZONVILLE 65 R EDOUARD VAILLANT 08700 NOUZONVILLE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	16 0	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE RETHEL 1 PL HOURTOULE 08300 RETHEL	Centres Hospitaliers Etab. Public	101 0	Pas de réponse
CLINIQUE DE REVIN 25 R ETIENNE DOLET 08500 REVIN	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	33 0	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE SEDAN 2 AV GENERAL MARGUERITTE 08209 SEDAN CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	272 0	Pas de réponse
CLINIQUE DU DOCTEUR LHOSTE 33 AV JEAN JAURES 08000 VILLERS SEMEUSE	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	44 0	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE VOUZIERES 12 R HENRIONNET 08400 VOUZIERES	Centres Hospitaliers Etab. Public	77 0	Pas de réponse
CRF POUR ENFANTS DE WARNECOURT BP 829 08090 WARNECOURT	Soins Suite & Réadapt Org.Privé non Lucr.	12	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE BOURBONNE-LES-BAINS 1 R TERRAIL LEMOINE 52400 BOURBONNE LES BAINS	Hôpitaux Locaux Etab. Public	52 0	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE CHAUMONT 2 R JEANNE D'ARC 52014 CHAUMONT CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	336 0	Pas de réponse
CENTRE MEDICO-CHIRURGICAL DE CHAUMONT 17 AV DES ETATS UNIS 52001 CHAUMONT CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	113 0	Pas de réponse
HOPITAL LOCAL DE JOINVILLE R DU PRE SAINT JACQUES 52300 JOINVILLE	Hôpitaux Locaux Etab. Public	29 0	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE LANGRES 10 R DE LA CHARITE 52200 LANGRES	Centres Hospitaliers Etab. Public	114 0	Renvoi du questionnaire
CLINIQUE DE LA COMPASSION 8 R DE LA CHARITE 52200 LANGRES	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	70 0	Renvoi du questionnaire
HOPITAL LOCAL DE MONTIER-EN-DER 26 R AUDIFFRED 52220 MONTIER EN DER	Hôpitaux Locaux Etab. Public	25 0	Pas de réponse
CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-DIZIER 2 R GODARD JEANSON 52115 ST DIZIER CEDEX	Centres Hospitaliers Etab. Public	258 0	Pas de réponse
HOPITAL ANDRE BRETON - CH HAUTE MARNE CAR HENRI ROLLIN 52108 ST DIZIER CEDEX	Lutte Malad.Mentales Etab. Public	268 0	Pas de réponse
CLINIQUE FRANCOIS 1ER 12 R FRANCOIS 1ER 52115 ST DIZIER CEDEX	Soins Courte Durée Org. Privé Commer.	77 0	Renvoi du questionnaire
HOPITAL LOCAL DE WASSY 4 R DU GENERAL DE GAULLE 52130 WASSY	Hôpitaux Locaux Etab. Public	25 0	Pas de réponse

**ANNEXE III : QUESTIONNAIRE ENVOYE AUX HOPITAUX / CLINIQUES DU BASSIN
RHIN MEUSE.**

1. INFORMATIONS GENERALES

Hôpital, clinique:

Adresse :

Personne(s) à contacter/ fonction /téléphone/mail :

Nombre de lits (année à préciser) :

2. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

Antibiotiques concernés : antibiotiques J01 de la classe ATC (Anatomic, Therapeutic, Class) de l'OMS.

soit les familles d'antibiotiques suivantes :

- J01A Tétracyclines
- J01B Amphénicoles
- J01C Beta-lactames et Pénicillines
- J01D Autres Beta-lactames
- J01E Sulfonamides et Triméthoprim
- J01F Macrolides, Lincosamides et Streptogramines
- J01G Aminoglycosides
- J01M Quinolones
- J01 R Combinaisons d'antibactériens
- J01X Autres antibactériens

But : estimer les quantités totales de **principes actifs** antibiotiques consommés par an dans les hôpitaux (en kg).

N.B.1 : Un bilan officinal et un bilan vétérinaire sont également entrepris.

N.B.2 : L'hypothèse suivante est posée : les quantités achetées correspondent aux quantités consommées.

Données disponibles :

Afin que l'extraction de vos données soit le plus simple et le plus rapide possible nous ne souhaitons pas vous imposer un modèle de présentation précis.

Néanmoins certaines données seront indispensables pour la transcription en quantité totale de principe actif, soit les informations suivantes :

- **nom** du produit ou de la molécule (ex : AUGMENTIN ou Amoxicilline),
- **dosage** du produit en principe actif (ex : 1 g),
- **nombre** d'unités du produit consommées/an (ex : 46 000),
- **voie** d'administration (voie orale/ voies injectables).

A titre indicatif, nous vous proposons ci-après des modèles de présentation de vos données. Dans le cas d'un centre hospitalier, il serait si possible intéressant d'avoir ces données pour chaque établissement.

Ex 1 :

PRODUIT	QUANTITE (nombre d'unités)
Ex : AUGMENTIN 1g sachet	46 377
Ex : CEFAZOLINE 1000 mg IV INJ	126

Ex 2 :

PRODUIT	DOSAGE PAR UNITE	VOIE D'ADMINISTRATION*	QUANTITE (nombre d'unités)
Ex : AUGMENTIN	1g	VO	46 377
Ex : CEFAZOLINE	1000 mg	IV	126

* VO : Voie orale ; IM : Injection intra-musculaire ; IV : Injection intra-vasculaire,

Par ailleurs, parmi l'ensemble des médicaments, connaissez-vous le Top 5 des molécules les plus consommées dans votre établissement ? Serait-il possible de nous les indiquer ainsi que les quantités consommées (ou achetées) ?

Les informations concernant les quantités d'antibiotiques et du Top 5 des molécules les plus consommées pourront nous être transmises sous format papier en même temps que ce questionnaire, ou, si cela est possible sous format informatique à l'adresse mail suivante :

emilie.algros@irh.fr

3. INFORMATIONS GENERALES CONCERNANT LES EFFLUENTS HOSPITALIERS

Informations pouvant être remplies par le responsable des effluents et déchets hospitaliers

N.B. dans le cas d'un centre hospitalier, informations à fournir pour les différents établissements (pages 4 à 6 du questionnaire à reproduire et nom de l'établissement à préciser)

2.1 Origines des effluents liquides hospitaliers

Services de soins, laboratoire d'analyse, blanchisserie, cuisine, eaux sanitaires, eaux pluviales, ...

2.2 Traitements au sein de l'établissement

- Y-a-t-il un traitement des effluents au sein de l'établissement ? Oui
- Non

Si oui, précisions (filtrations, neutralisation, ...)

➤ Y-a-t-il des réseaux eaux usées et eaux pluviales séparatifs :

Oui

Non

2.3 Raccordement à une station d'épuration urbaine

➤ Y-a-t-il raccordement au réseau d'assainissement communal ?

Oui

Non

Si non, milieu récepteur (rivière) :

➤ Flux des effluents hospitaliers : en m³/ jour :

➤ Y-a-t-il une convention entre l'hôpital et la collectivité locale régissant le déversement dans le réseau d'assainissement ?

Oui

Non

Si oui, seuils à respecter :

➤ Y-a-il une (des) filière(s) d'élimination des effluents liquides spécifiques ?

(effluents provenant des services tels que la médecine nucléaire, la radiologie, les laboratoires d'analyses, ...)

Oui

Non

Si oui, précisions :

4. AUTRES PRECISIONS

Nous vous remercions sincèrement de l'attention que vous porterez à ces demandes et vous prions de bien vouloir agréer l'expression de nos salutations distinguées.

**ANNEXE IV : QUANTITES D'ANTIBIOTIQUES CONSOMMEES A L'HOPITAL DANS
LE BASSIN RHIN-MEUSE ET PARTS RELATIVES**

Rang	Molécules	Quantité consommée par molécule (en kg de matières actives)	Quantités consommées cumulées (en kg de matières actives)	Parts des quantités consommées (en %)	Parts cumulées des quantités consommées (en %)
1	Amoxicilline	1996,94	1996,94	28,32	28,32
2	Sulfaméthoxazole	439,56	2436,50	6,23	34,56
3	Ofloxacin	393,02	2829,52	5,57	40,13
4	Pristinamycine	369,93	3199,45	5,25	45,38
5	Spiramycine	353,98	3553,43	5,02	50,40
6	Pipéracilline	327,50	3880,92	4,65	55,05
7	Cefotaxime	270,97	4151,89	3,84	58,89
8	Acide Clavulanique	197,81	4349,71	2,81	61,70
9	Oxacilline	189,38	4539,09	2,69	64,38
10	Ceftriaxone	174,57	4713,66	2,48	66,86
11	Metrodinazole	162,52	4876,18	2,31	69,16
12	Cefazoline	138,60	5014,77	1,97	71,13
13	Ciprofloxacine	130,62	5145,39	1,85	72,98
14	Cloxacilline	124,81	5270,21	1,77	74,75
15	Ceftazidine	100,35	5370,56	1,42	76,18
16	Amikacine	97,71	5468,26	1,39	77,56
17	Norfloxacine	94,13	5562,39	1,34	78,90
18	Fosfomycine	90,84	5653,23	1,29	80,18
19	Triméthoprime	87,31	5740,54	1,24	81,42
20	Ticarcilline	79,90	5820,44	1,13	82,56
21	Cefamandole	77,37	5897,81	1,10	83,65
22	Cefotetan	70,99	5968,80	1,01	84,66
23	Levofloxacine	68,87	6037,67	0,98	85,64
24	Pénicilline G	65,96	6103,64	0,94	86,57
25	Vancomycine	64,97	6168,61	0,92	87,49
26	Ampicilline	57,21	6225,81	0,81	88,31
27	Rifampicine	50,96	6276,77	0,72	89,03
28	Nitrofurantoine	50,91	6327,68	0,72	89,75
29	Pyrazinamide	50,90	6378,58	0,72	90,47
30	Cefoxitine	48,57	6427,15	0,69	91,16
31	Tazobactam	48,50	6475,65	0,69	91,85
32	Cefuroxime	46,28	6521,94	0,66	92,51
33	Imipeneme	43,95	6565,89	0,62	93,13
34	Colimycine	43,49	6609,37	0,62	93,75
35	Benzylpénicilline	41,19	6650,57	0,58	94,33
36	Clarithromycine	33,06	6683,63	0,47	94,80
37	Acide Pipemidique	32,34	6715,96	0,46	95,26
38	Josamycine	26,27	6742,23	0,37	95,63
39	Acide Fusidique	25,88	6768,11	0,37	96,00
40	Cefepime	23,92	6792,02	0,34	96,34
41	Isoniazide	23,72	6815,75	0,34	96,67
42	Ethambutol	20,68	6836,43	0,29	96,97
43	Pefloxacine	19,83	6856,26	0,28	97,25

Rang	Molécules	Quantité consommée par molécule (en kg de matières actives)	Quantités consommées cumulées (en kg de matières actives)	Parts des quantités consommées (en %)	Parts cumulées des quantités consommées (en %)
44	Cefixime	19,71	6875,97	0,28	97,53
45	Erythromycine	19,71	6895,68	0,28	97,81
46	Clindamycine	17,57	6913,24	0,25	98,06
47	Teicoplanine	16,44	6929,68	0,23	98,29
48	Roxithromycine	15,12	6944,81	0,21	98,50
49	Phénoxyméthylpénicilline	14,43	6959,24	0,20	98,71
50	Ornidazole	13,77	6973,00	0,20	98,90
51	Cefalexine	13,22	6986,22	0,19	99,09
52	Gentamicine	12,87	6999,10	0,18	99,27
53	Cefpodoxime	12,30	7011,39	0,17	99,45
54	Neomycine	5,04	7016,43	0,07	99,52
55	Aztreonam	3,73	7020,15	0,05	99,57
56	Acide Nalidixique	3,21	7023,36	0,05	99,62
57	Suldiazine	2,83	7026,19	0,04	99,66
58	Bacampicilline	2,38	7028,57	0,03	99,69
59	Dapsone	1,80	7030,37	0,03	99,72
60	Azithromycine	1,78	7032,15	0,03	99,74
61	Nitroxoline	1,67	7033,82	0,02	99,77
62	Fluméquine	1,65	7035,47	0,02	99,79
63	Meropeneme	1,63	7037,10	0,02	99,81
64	Tobramycine	1,58	7038,68	0,02	99,84
65	Cefadroxil	1,51	7040,19	0,02	99,86
66	Sulbactam	1,28	7041,47	0,02	99,88
67	Doxycycline	1,28	7042,75	0,02	99,89
68	Enoxacine	1,27	7044,03	0,02	99,91
69	Linezolid	1,24	7045,27	0,02	99,93
70	Rifabutine	1,00	7046,27	0,01	99,94
71	Cefpirome	0,68	7046,95	0,01	99,95
72	Télithromycine	0,60	7047,55	0,01	99,96
73	Moxifloxacine	0,54	7048,09	0,01	99,97
74	Minocycline	0,48	7048,58	0,01	99,98
75	Netilmicine	0,36	7048,93	0,01	99,98
76	Lincomycine	0,28	7049,21	0,00	99,98
77	Isepamicine	0,24	7049,46	0,00	99,99
78	Kelithormycine	0,23	7049,69	0,00	99,99
79	Pénicilline V	0,16	7049,85	0,00	99,99
80	Cefaclor	0,15	7049,99	0,00	100,00
81	Thiamphénicol	0,11	7050,10	0,00	100,00
82	Cefotiam	0,09	7050,19	0,00	100,00
83	Cefsulodine	0,04	7050,23	0,00	100,00
84	Lomefloxacine	0,03	7050,25	0,00	100,00

**ANNEXE V : QUANTITES D'ANTIBIOTIQUES CONSOMMEES PAR LA
MEDECINE HUMAINE (AMBULATOIRE ET HOSPITALIERE) DANS LE BASSIN
RHIN-MEUSE ET PARTS RELATIVES**

Rang	Molécules	Quantité consommée par molécule (en kg de matières actives)	Quantités consommées cumulées (en kg de matières actives)	Parts des quantités consommées (en %)	Parts cumulées des quantités consommées (en %)
1	Amoxicilline	11049,37	11049,37	23,96	23,96
2	Spiramycine	9395,43	20444,81	20,37	44,33
3	Pristinamycine	3458,36	23903,17	7,50	51,83
4	Clarithromycine	1712,47	25615,64	3,71	55,54
5	Metrodinazole	1431,44	27047,08	3,10	58,64
6	Sulfaméthoxazole	1319,38	28366,46	2,86	61,51
7	Josamycine	1219,79	29586,25	2,64	64,15
8	Cloxacilline	1023,33	30609,58	2,22	66,37
9	Ciprofloxacine	965,72	31575,30	2,09	68,46
10	Cefuroxime	957,85	32533,15	2,08	70,54
11	Norfloxacine	841,53	33374,69	1,82	72,36
12	Acide Clavulanique	752,86	34127,55	1,63	74,00
13	Phénoxyméthylpénicilline	658,96	34786,50	1,43	75,43
14	Ofloxacine	580,01	35366,51	1,26	76,68
15	Cefpodoxime	569,28	35935,79	1,23	77,92
16	Télithromycine	526,24	36462,03	1,14	79,06
17	Bacampicilline	480,49	36942,51	1,04	80,10
18	Cefaclor	478,69	37421,20	1,04	81,14
19	Acide Fusidique	427,76	37848,97	0,93	82,07
20	Doxycycline	406,90	38255,86	0,88	82,95
21	Azithromycine	396,47	38652,33	0,86	83,81
22	Ceftriaxone	393,45	39045,78	0,85	84,66
23	Fosfomycine	381,33	39427,11	0,83	85,49
24	Oxacilline	378,47	39805,58	0,82	86,31
25	Sulfafurazole	336,56	40142,14	0,73	87,04
26	Pipéracilline	327,50	40469,64	0,71	87,75
27	Erythromycine	283,54	40753,18	0,61	88,36
28	Levofloxacine	279,27	41032,45	0,61	88,97
29	Cefadroxil	273,95	41306,40	0,59	89,56
30	Cefotaxime	270,97	41577,37	0,59	90,15
31	Triméthoprime	263,27	41840,64	0,57	90,72
32	Cefalexine	259,16	42099,80	0,56	91,28
33	Rifampicine	241,51	42341,31	0,52	91,81
34	Lymécycline	235,79	42577,09	0,51	92,32
35	Roxithromycine	228,06	42805,16	0,49	92,81
36	Cefatrizine	217,46	43022,62	0,47	93,28
37	Cefotiam	206,49	43229,12	0,45	93,73
38	Minocycline	199,78	43428,90	0,43	94,16
39	Acide Pipemidique	177,53	43606,43	0,38	94,55
40	Nitrofurantoine	164,09	43770,52	0,36	94,91
41	Moxifloxacine	161,07	43931,59	0,35	95,25
42	Cefazoline	146,93	44078,52	0,32	95,57
43	Cefixime	131,25	44209,77	0,28	95,86

Rang	Molécules	Quantité consommée par molécule (en kg de matières actives)	Quantités consommées cumulées (en kg de matières actives)	Parts des quantités consommées (en %)	Parts cumulées des quantités consommées (en %)
44	Ampicilline	109,53	44319,31	0,24	96,09
45	Ceftazidine	100,35	44419,66	0,22	96,31
46	Amikacine	97,71	44517,36	0,21	96,52
47	Isoniazide	85,47	44602,84	0,19	96,71
48	Fluméquine	80,16	44683,00	0,17	96,88
49	Ticarcline	79,90	44762,90	0,17	97,06
50	Clindamycine	77,92	44840,81	0,17	97,23
51	Cefamandole	77,37	44918,18	0,17	97,39
52	Pyrazinamide	71,74	44989,92	0,16	97,55
53	Cefotetan	70,99	45060,92	0,15	97,70
54	Pénicilline G	65,96	45126,88	0,14	97,85
55	Vancomycine	64,97	45191,85	0,14	97,99
56	Midecamycine	61,89	45253,74	0,13	98,12
57	Metacycline	61,06	45314,80	0,13	98,25
58	Sulfaméthizol	57,21	45372,01	0,12	98,38
59	Dirithromycine	56,73	45428,74	0,12	98,50
60	Benzylpénicilline	55,42	45484,16	0,12	98,62
61	Ethambutol	51,34	45535,50	0,11	98,73
62	Colimycine	49,01	45584,51	0,11	98,84
63	Cefoxitine	48,57	45633,08	0,11	98,94
64	Tazobactam	48,50	45681,58	0,11	99,05
65	Imipeneme	43,95	45725,53	0,10	99,14
66	Enoxacine	42,60	45768,13	0,09	99,24
67	Lomefloxacin	39,15	45807,28	0,08	99,32
68	Acide Nalidixique	36,66	45843,94	0,08	99,40
69	Pivampicilline	35,86	45879,80	0,08	99,48
70	Pefloxacin	33,78	45913,59	0,07	99,55
71	Cefradine	27,48	45941,07	0,06	99,61
72	Nitroxoline	24,83	45965,90	0,05	99,67
73	Cefepime	23,92	45989,82	0,05	99,72
74	Suldiazine	19,74	46009,57	0,04	99,76
75	Gentamicine	19,25	46028,82	0,04	99,80
76	Teicoplanine	16,44	46045,26	0,04	99,84
77	Ornidazole	13,77	46059,02	0,03	99,87
78	Dapsone	10,51	46069,54	0,02	99,89
79	Bénéthamine-Pénicilline	9,35	46078,89	0,02	99,91
80	Netilmicine	6,95	46085,84	0,02	99,93
81	Cefapirine	6,89	46092,73	0,01	99,94
82	Tobramycine	5,23	46097,96	0,01	99,95
83	Neomycine	5,04	46103,00	0,01	99,96
84	Aztreonam	3,73	46106,72	0,01	99,97
85	Lincomycine	3,38	46110,11	0,01	99,98
86	Pivmecillinam	2,14	46112,25	0,00	99,98
87	Meropeneme	1,63	46113,88	0,00	99,99
88	Thiamphénicol	1,34	46115,22	0,00	99,99
89	Sulbactam	1,28	46116,50	0,00	99,99

Rang	Molécules	Quantité consommée par molécule (en kg de matières actives)	Quantités consommées cumulées (en kg de matières actives)	Parts des quantités consommées (en %)	Parts cumulées des quantités consommées (en %)
90	Linezolide	1,24	46117,74	0,00	99,99
91	Rifabutine	1,00	46118,74	0,00	100,00
92	Cefpirome	0,68	46119,43	0,00	100,00
93	Spectinomycine	0,46	46119,88	0,00	100,00
94	Isepamicine	0,24	46120,12	0,00	100,00
95	Pénicilline V	0,16	46120,28	0,00	100,00
96	Cefsulodine	0,04	46120,32	0,00	100,00
97	Itraconazole	0,02	46120,34	0,00	100,00

ANNEXE VI : NIVEAUX DE CONCENTRATIONS ESTIMEES DANS LES EAUX USEES DES STEP DU BASSIN RHIN-MEUSE (en µg/L)

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées des STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)				[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*
	Avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM		Avec volume d'eaux usées = 200 L/hab/j			
	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme		
Acide Clavulanique	0,056 à 389,451	0,056 à 389,451	1,679 à 149,248	1,679 à 149,248		
Acide Fusidique	0,041 à 75,913	0,041 à 75,913	1,215 à 20,785	1,215 à 20,785		
Acide Nalidixique	0,003 à 17,758	0,003 à 17,758	0,101 à 6,805	0,101 à 6,805		
Acide Pipemidique	0,015 à 27,426	0,015 à 27,426	0,439 à 4,161	0,439 à 4,161	0	Tous
Amikacine	0 à 451,904	0 à 429,309	0 à 173,181	0 à 164,522		
Amoxicilline	0,918 à 3659,737	0,735 à 2927,789	27,377 à 1402,506	21,902 à 1122,004	0	Tous
Ampicilline	0,005 à 9,884	0,004 à 7,907	0,158 à 4,947	0,127 à 3,958	0	Tous
Azithromycine	0,040 à 74,551	0,003 à 5,964	1,194 à 2,004	0,095 à 0,160	0,086 à 0,234	b
Aztreonam	0 à 0,114	0 à 0,091	0 à 0,258	0 à 0,207		
Bacampicilline	0,049 à 90,309	0,039 à 72,247	1,446 à 5,710	1,157 à 4,568		
Bénéthamine-Pénicilline	0,001 à 1,767	0,001 à 1,413	0,028 à 0,031	0,023 à 0,024		
Benzylpénicilline	0,001 à 2,687	0,001 à 2,150	0,043 à 2,911	0,034 à 2,329		
Cefaclor	0,049 à 90,391	0,039 à 72,313	1,447 à 1,652	1,158 à 1,322		
Cefadroxil	0,028 à 51,460	0,025 à 46,314	0,824 à 1,748	0,742 à 1,573	0 à 0,070	a
Cefalexine	0,025 à 71,788	0,022 à 64,609	0,744 à 27,511	0,669 à 24,760		
Cefamandole	0 à 222,247	0 à 211,134	0 à 85,171	0 à 80,912		
Cefapirine	0,001 à 1,302	0,001 à 1,237	0,021 à 0,023	0,020 à 0,022		
Cefatrizine	0,022 à 41,076	0,021 à 39,023	0,658 à 0,743	0,625 à 0,706		
Cefazoline	0,001 à 657,023	0,001 à 591,321	0,025 à 251,788	0,023 à 226,609		
Cefepime	0 à 1,312	0 à 1,115	0 à 1,643	0 à 1,397		
Cefixime	0,011 à 31,200	0,004 à 10,920	0,337 à 12,930	0,118 à 4,526		
Cefotaxime	0 à 354,196	0 à 336,486	0 à 135,737	0 à 128,950		
Cefotetan	0 à 2,179	0 à 2,070	0 à 4,924	0 à 4,678		
Cefotiam	0,021 à 38,988	0,013 à 23,393	0,624 à 0,732	0,375 à 0,439		
Cefoxitine	0 à 61,670	0 à 37,002	0 à 23,633	0 à 14,180		
Cefpirome	0 à 0,029	0 à 0,028	0 à 0,047	0 à 0,045		

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées des STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)						[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*
	Avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM			Avec volume d'eaux usées = 200 L/hab/j				
	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme		
Cefpodoxime	0,057 à 105,207	0,051 à 94,687	1,684 à 3,250	1,516 à 2,925				
Cefradine	0,003 à 5,191	0,003 à 4,932	0,083 à 0,100	0,079 à 0,095				
Cefsulodine	<0,001 à 0,001	<0,001 à 0,001	<0,001 à 0,003	<0,001 à 0,003				
Ceftazidime	<0,001 à 88,079	<0,001 à 35,232	<0,001 à 33,754	<0,001 à 13,502				
Ceftriaxone	0,022 à 153,959	0,016 à 107,771	0,662 à 59,001	0,463 à 41,301				
Cefuroxime	0,092 à 172,185	0,088 à 163,576	2,757 à 22,823	2,619 à 21,682				
Ciprofloxacine	0,085 à 171,250	0,034 à 68,500	2,526 à 65,627	1,010 à 26,251	0 à 0,568	b, c, f, g, i		
Clarithromycine	0,170 à 317,222	0,034 à 63,444	5,079 à 8,440	1,016 à 1,688	0,160 à 0,234	b, e, h, i		
Clindamycine	0,006 à 69,541	0,002 à 24,339	0,183 à 26,650	0,064 à 9,327				
Cloxacilline	0,091 à 262,923	0,073 à 210,338	2,717 à 178,060	2,174 à 142,448	0	Tous		
Colimycine	0,001 à 1,339	0,001 à 1,339	0,017 à 3,027	0,017 à 3,027				
Dapsone	0,001 à 1,647	0,001 à 1,647	0,026 à 0,151	0,026 à 0,151				
Dirithromycine	0,006 à 10,716	0,001 à 2,143	0,172 à 0,220	0,034 à 0,044				
Doxycycline	0,041 à 76,617	0,016 à 30,647	1,227 à 2,997	0,491 à 1,199				
Enoxacine	0,004 à 7,806	0,003 à 4,683	0,125 à 2,941	0,075 à 1,764				
Erythromycine	0,027 à 49,836	0,002 à 3,987	0,798 à 7,684	0,064 à 0,615	0 à 0,170**	b, d, e, f, h, i		
Ethambutol	0,003 à 5,791	0,003 à 5,791	0,093 à 2,193	0,093 à 2,193				
Fluméquine	0,008 à 14,830	0,008 à 14,830	0,237 à 3,053	0,237 à 3,053				
Fosfomycine	0,029 à 54,870	0,027 à 49,383	0,879 à 15,899	0,791 à 14,309				
Gentamicine	0,001 à 34,949	0,001 à 31,454	0,019 à 13,393	0,017 à 12,054				
Imipeneme	0 à 33,130	0 à 23,191	0 à 12,696	0 à 8,887				
Isepamicine	0 à 0,007	0 à 0,007	0 à 0,017	0 à 0,016				
Isoniazide	11,665 à 1,497	0,006 à 11,665	0,187 à 1,866	0,187 à 1,866				
Itraconazole	0 à 0,004	<0,001 à 0,002	0 à 0,013	0 à 0,005				
Josamycine	225,444 à 1,154	0,024 à 45,089	3,610 à 7,152	0,722 à 1,430	0	Tous		
Levofloxacine	39,743 à 4,653	0,015 à 250,972	0,636 à 242,809	0,445 à 169,966	0	Tous		
Lincomycine	<0,001 à 0,585	<0,001 à 0,205	0,009 à 0,090	0,003 à 0,031	0	Tous		
Lomefloxacine	0,004 à 7,390	0,003 à 5,173	0,118 à 0,165	0,083 à 0,116	0	Tous		

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées des STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)					[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*			
	Avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM			Avec volume d'eaux usées = 200 L/hab/j						
	Sans données de métabolisme		Avec donnée de métabolisme	Sans données de métabolisme				Avec donnée de métabolisme		
Lymécycline	0,024	à 44,538	0,014	à 26,723	0,713	à 1,000	0,428	à 0,600		
Linezolid	0	à 0,787	0	à 0,787	0	à 0,302	0	à 0,302		
Meropenem	0	à 0,049	0	à 0,020	0	à 0,111	0	à 0,044		
Metacycline	0,059	à 0,482	0,004	à 6,920	0,185	à 0,263	0,111	à 0,158		
Metrodinazole	0,129	à 355,779	0,051	à 142,311	3,838	à 136,344	1,535	à 54,537	0	Tous
Midecamycine	0,006	à 0,488	0,001	à 2,338	0,187	à 0,269	0,037	à 0,054		
Minocycline	0,020	à 1,573	0,002	à 3,765	0,603	à 0,872	0,060	à 0,087		
Moxifloxacine	0,016	à 30,322	0,011	à 21,225	0,485	à 0,944	0,340	à 0,661		
Neomycine	0	à 1,973	0	à 1,874	0	à 3,277	0	à 3,113		
Netilmicine	0,001	à 1,245	0,001	à 1,120	0,020	à 0,309	0,018	à 0,278		
Nitrofurantoine	0,011	à 21,379	0,011	à 21,379	0,342	à 3,795	0,342	à 3,795		
Nitroxoline	0,002	à 4,375	0,002	à 4,375	0,070	à 1,087	0,070	à 1,087		
Norfloxacine	0,076	à 141,177	0,023	à 76,038	2,260	à 97,132	0,678	à 29,140	0 à 0,553	b, c, g, i
Ofloxacine	0,019	à 226,226	0,008	à 90,490	0,565	à 153,207	0,226	à 61,283	0 à 1,300	a, g, h
Ornidazole	0	à 0,420	0	à 0,168	0	à 0,949	0	à 0,380		
Oxacilline	0,019	à 0,844	0,015	à 790,192	0,572	à 378,527	0,457	à 302,822	0	Tous
Pefloxacine	0,001	à 4,006	0,001	à 2,804	0,042	à 1,570	0,030	à 1,099		
Pénicilline G	0	à 252,656	0	à 252,656	0	à 96,824	0	à 96,824	0	Tous
Pénicilline V	0	à 0,933	0	à 0,933	0	à 0,358	0	à 0,358	0	Tous
Phénoxyéthylpénicilline	0,065	à 121,744	0,039	à 73,046	1,949	à 3,001	1,170	à 1,801		
Pipéracilline	0	à 212,806	<0,001	à 170,245	0	à 81,553	0	à 65,242		
Pivampicilline	0,004	à 6,774	0,003	à 5,419	0,108	à 0,169	0,087	à 0,135		
Pivmecillinam	<0,001	à 0,405	<0,001	à 0,324	0,006	à 0,010	0,005	à 0,008		
Pristinamycine	0,313	à 2325,492	0,313	à 2325,492	9,340	à 1574,898	9,340	à 1574,898		
Pyrazinamide	0,002	à 3,937	0,002	à 8,167	0,063	à 3,776	0,063	à 3,776		
Rifabutine	0	à 0,181	0	à 0,181	0	à 0,567	0	à 0,567		
Rifampicine	43,315	à 0,595	0,019	à 43,315	0,576	à 16,599	0,576	à 16,599		
Roxithromycine	30,867	à 1,100	0,002	à 4,022	0,644	à 11,829	0,064	à 1,183	0 à 0,030	b, e, h, i
Spectinomycine	<0,001	à 0,086	<0,001	à 0,086	0,001	à 0,002	0,001	à 0,002	0	
Spiramycine	0,917	à 1707,832	0,183	à 341,566	27,344	à 136,035	5,469	à 27,207	0	

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées des STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)						[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*						
	Avec volumes d'eaux usées fournis par l'AERM				Avec volume d'eaux usées = 200 L/hab/j									
	Sans données de métabolisme		Avec donnée de métabolisme		Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme								
Sulbactam	0	à	0,039	0	à	0,039	0	à	0,089	0	à	0,089		
Suldiazine	0,002	à	3,195	0,001	à	1,821	0,051	à	0,622	0,029	à	0,355	0	i
Sulfafurazole	0,034	à	63,573	0,031	à	57,216	1,018	à	1,662	0,916	à	1,496		
Sulfaméthizole	0,006	à	10,807	0,006	à	10,807	0,173	à	0,284	0,173	à	0,284	0	
Sulfaméthoxazole	0,089	à	173,575	0,080		156,217	2,661	à	66,518	2,395		59,866	0 à 0,641	a, b, e, f, g, i
Tazobactam	0	à	24,730	0		24,730	0	à	9,477	0	à	9,477		
Teicoplanine	0	à	2,109	0		1,055	0	à	1,092	0	à	1,092		
Télithromycine	0,053	à	99,243	0,011		19,849	1,589	à	13,355	0,318	à	13,355		
Thiamphénicol	<0,001	à	0,233	<0,001		0,023	0,004	à	0,011	<0,001	à	0,011		
Ticarcilline	<0,001	à	35,665	<0,001		28,532	<0,001	à	13,668	<0,001	à	13,668		
Tobramycine	<0,001	à	0,690	<0,001		0,621	0,011	à	0,157	0,010	à	0,157		
Triméthoprim	0,018	à	33,238	0,011		19,943	0,532	à	11,777	0,319	à	11,777	0 à 0,65	a, b, e, f, g, i
Vancomycine	0	à	45,861	0		41,275	<0,001	à	17,575	0	à	17,575	0	Tous

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

** détection du dérivé déhydro de l'érythromycine et non de l'érythromycine même.

ANNEXE VII : NIVEAUX DE CONCENTRATIONS ESTIMEES DANS LES EAUX DE SURFACE EN AVAL DES REJETS DE STEP DU BASSIN RHIN-MEUSE (en µg/L)

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux de surface en aval des rejets de STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)				[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*
	Volumes d'eaux usées fournis par l'AERM		Volume d'eaux usées = 200 L/hab/j			
	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme		
Acide Clavulanique	<0,001 à 104,842	<0,001 à 104,842	<0,001 à 3,934	<0,001 à 3,934		
Acide Fusidique	<0,001 à 75,913	<0,001 à 75,913	<0,001 à 1,474	<0,001 à 1,474		
Acide Nalidixique	<0,001 à 6,319	<0,001 à 6,319	<0,001 à 0,148	<0,001 à 0,148		
Acide Pipemidique	<0,001 à 27,426	<0,001 à 27,426	<0,001 à 1,116	<0,001 à 1,116	0	Tous
Amikacine	0 à 0,367	0 à 0,349	0 à 1,213	0 à 1,152		
Amoxicilline	<0,001 à 1709,906	<0,001 à 1367,925	<0,001 à 58,079	<0,001 à 46,464	0 à 0,006	b
Ampicilline	<0,001 à 9,884	<0,001 à 7,907	<0,001 à 0,832	<0,001 à 0,666	0	Tous
Azithromycine	<0,001 à 74,551	<0,001 à 5,964	<0,001 à 1,212	<0,001 à 0,097	0 à ≈ 0,013	b
Aztreonam	0 à 0,039	0 à 0,031	0 à 0,045	0 à 0,036		
Bacampicilline	<0,001 à 90,309	<0,001 à 72,247	<0,001 à 1,476	<0,001 à 1,181		
Bénéthamine-Pénicilline	<0,001 à 1,767	<0,001 à 1,413	<0,001 à 0,029	<0,001 à 0,023		
Benzylpénicilline	<0,001 à 2,687	<0,001 à 2,150	<0,001 à 1,034	<0,001 à 0,827	0	Tous
Cefaclor	<0,001 à 90,391	<0,001 à 72,313	<0,001 à 1,468	<0,001 à 1,174		
Cefadroxil	<0,001 à 51,460	<0,001 à 46,314	<0,001 à 1,035	<0,001 à 0,931		
Cefalexine	<0,001 à 46,455	<0,001 à 41,810	<0,001 à 0,931	<0,001 à 0,838		
Cefamandole	0 à 0,660	0 à 0,627	0 à 0,857	0 à 0,814		
Cefapirine	<0,001 à 1,302	<0,001 à 1,237	<0,001 à 0,021	<0,001 à 0,020		
Cefatrizine	<0,001 à 41,076	<0,001 à 39,023	<0,001 à 0,671	<0,001 à 0,637		
Cefazoline	<0,001 à 1,574	<0,001 à 1,417	<0,001 à 1,789	<0,001 à 1,610		
Cefepime	0 à 0,302	0 à 0,257	0 à 0,349	0 à 0,297		
Cefixime	<0,001 à 21,069	<0,001 à 7,374	<0,001 à 0,749	<0,001 à 0,262		
Cefotaxime	0 à 3,190	0 à 3,031	0 à 3,688	0 à 3,503		
Cefotetan	0 à 0,353	0 à 0,335	0 à 0,466	0 à 0,442		
Cefotiam	<0,001 à 38,988	<0,001 à 23,393	<0,001 à 0,641	<0,001 à 0,384		
Cefoxitine	0 à 0,413	0 à 0,248	0 à 0,477	0 à 0,286		
Cefpirome	0 à 0,004	0 à 0,004	0 à 0,005	0 à 0,005		
Cefpodoxime	<0,001 à 105,207	<0,001 à 94,687	<0,001 à 1,764	<0,001 à 1,587		

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux de surface en aval des rejets de STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)				[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*
	Volumés d'eaux usées fournis par l'AERM		Volume d'eaux usées = 200 L/hab/j			
	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme		
Cefradine	<0,001 à 5,191	<0,001 à 4,932	<0,001 à 0,086	<0,001 à 0,081		
Cefsulodine	0 à 0,001	0 à 0,001	0 à 0,001	0 à 0,001		
Ceftazidine	0 à 1,094	0 à 0,438	0 à 1,265	0 à 0,506		
Ceftriaxone	<0,001 à 41,343	<0,001 à 28,940	<0,001 à 2,986	<0,001 à 2,091	0	Tous
Cefuroxime	<0,001 à 172,185	<0,001 à 163,576	<0,001 à 3,360	<0,001 à 3,192		
Ciprofloxacine	<0,001 à 157,741	<0,001 à 63,096	<0,001 à 3,981	<0,001 à 1,592	0 à 0,0261	b, d, f, h
Clarithromycine	<0,001 à 317,222	<0,001 à 63,444	<0,001 à 5,291	<0,001 à 1,058	0 à 0,260	b, c, f, g, h
Clindamycine	<0,001 à 11,399	<0,001 à 3,990	<0,001 à 0,368	<0,001 à 0,129	0 à ≈ 0,033	b, g
Cloxacilline	<0,001 à 169,721	<0,001 à 135,777	<0,001 à 4,225	<0,001 à 3,380	0	Tous
Colimycine	<0,001 à 1,043	<0,001 à 1,043	<0,001 à 1,063	<0,001 à 1,063		
Dapsoné	<0,001 à 1,647	<0,001 à 1,647	<0,001 à 0,038	<0,001 à 0,038	0	Tous
Dirithromycine	<0,001 à 10,716	<0,001 à 2,143	<0,001 à 0,179	<0,001 à 0,036		
Doxycycline	<0,001 à 76,617	<0,001 à 30,647	<0,001 à 1,281	<0,001 à 0,512	0	Tous
Enoxacine	<0,001 à 7,806	<0,001 à 4,683	<0,001 à 0,145	<0,001 à 0,087	0	Tous
Erythromycine	<0,001 à 49,836	<0,001 à 3,987	<0,001 à 1,277	<0,001 à 0,102	0 à 1,700 *	a, c, d, f, g, h
Ethambutol	<0,001 à 5,791	<0,001 à 5,791	<0,001 à 0,226	<0,001 à 0,226		
Fluméquine	<0,001 à 14,830	<0,001 à 14,830	<0,001 à 0,257	<0,001 à 0,257		
Fosfomycine	<0,001 à 54,870	<0,001 à 49,383	<0,001 à 2,090	<0,001 à 1,881		
Gentamicine	<0,001 à 1,204	<0,001 à 1,084	<0,001 à 0,156	<0,001 à 0,140		
Imipénème	0 à 0,682	0 à 0,478	0 à 0,789	0 à 0,552		
Isepamicine	0 à 0,001	0 à 0,001	0 à 0,002	0 à 0,001		
Isoniazide	<0,001 à 11,665	<0,001 à 11,665	<0,001 à 0,342	<0,001 à 0,342		
Itraconazole	0 à 0,001	0 à 0,000	0 à 0,001	0 à 0,001		
Josamycine	<0,001 à 225,444	<0,001 à 45,089	<0,001 à 3,812	<0,001 à 0,762		
Levofloxacine	<0,001 à 39,743	<0,001 à 27,820	<0,001 à 1,978	<0,001 à 1,384		
Lincomycine	<0,001 à 0,585	<0,001 à 0,205	<0,001 à 0,014	<0,001 à 0,005	0 à 0,730	d, h
Lomefloxacine	<0,001 à 7,390	<0,001 à 5,173	<0,001 à 0,125	<0,001 à 0,088		
Lymécycline	<0,001 à 44,538	<0,001 à 26,723	<0,001 à 0,757	<0,001 à 0,454		

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux de surface en aval des rejets de STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)				[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*
	Volumes d'eaux usées fournis par l'AERM		Volume d'eaux usées = 200 L/hab/j			
	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme		
Linezolide	0 à 0,022	0 à 0,022	0 à 0,025	0 à 0,025		
Meropenem	0 à 0,033	0 à 0,013	0 à 0,038	0 à 0,015		
Metacycline	<0,001 à 11,533	<0,001 à 6,920	<0,001 à 0,197	<0,001 à 0,118		
Metrodinazole	<0,001 à 239,686	<0,001 à 95,874	<0,001 à 5,242	<0,001 à 2,097	0	Tous
Midecamycine	<0,001 à 11,691	<0,001 à 2,338	<0,001 à 0,200	<0,001 à 0,040		
Minocycline	<0,001 à 37,646	<0,001 à 3,765	<0,001 à 0,653	<0,001 à 0,065		
Moxifloxacine	<0,001 à 30,322	<0,001 à 21,225	<0,001 à 0,519	<0,001 à 0,363		
Neomycine	0 à 1,973	0 à 1,874	0 à 2,337	0 à 2,221		
Netilmicine	<0,001 à 1,245	<0,001 à 1,120	<0,001 à 0,054	<0,001 à 0,048		
Nitrofurantoine	<0,001 à 21,379	<0,001 à 21,379	<0,001 à 0,671	<0,001 à 0,671		
Nitroxoline	<0,001 à 4,375	<0,001 à 4,375	<0,001 à 0,168	<0,001 à 0,168		
Norfloxacine	<0,001 à 141,177	<0,001 à 42,353	<0,001 à 4,598	<0,001 à 1,379	0 à 0,120	d
Ofloxacine	<0,001 à 35,319	<0,001 à 14,128	<0,001 à 3,015	<0,001 à 1,206	0 à 0,020	b
Ornidazole	0 à 0,285	0 à 0,114	0 à 0,330	0 à 0,132		
Oxacilline	<0,001 à 35,716	<0,001 à 28,573	<0,001 à 3,219	<0,001 à 2,575	0	Tous
Pefloxacine	<0,001 à 2,635	<0,001 à 1,845	<0,001 à 0,179	<0,001 à 0,125		
Pénicilline G	0 à 0,530	0 à 0,530	0 à 0,678	0 à 0,678	0	Tous
Pénicilline V	0 à 0,001	0 à 0,001	0 à 0,003	0 à 0,003	0	Tous
Phénoxyéthylpénicilline	<0,001 à 121,744	<0,001 à 73,046	<0,001 à 2,501	<0,001 à 1,501	0	Tous
Pipéracilline	0 à 5,821	0 à 4,657	0 à 6,728	0 à 5,383	0 à 0,048	b
Pivampicilline	<0,001 à 6,774	<0,001 à 5,419	<0,001 à 0,118	<0,001 à 0,094		
Pivmecillinam	<0,001 à 0,405	<0,001 à 0,324	<0,001 à 0,007	<0,001 à 0,006		
Pristinamycine	<0,001 à 583,371	<0,001 à 583,371	<0,001 à 20,252	<0,001 à 20,252		
Pyrazinamide	<0,001 à 3,937	<0,001 à 3,937	<0,001 à 0,392	<0,001 à 0,392		
Rifabutine	0 à 0,042	0 à 0,042	0 à 0,055	0 à 0,055		
Rifampicine	<0,001 à 35,992	<0,001 à 35,992	<0,001 à 1,269	<0,001 à 1,269		
Roxithromycine	<0,001 à 40,222	<0,001 à 4,022	<0,001 à 0,913	<0,001 à 0,091		
Spectinomycine	<0,001 à 0,086	<0,001 à 0,086	<0,001 à 0,002	<0,001 à 0,002		
Spiramycine	<0,001 à 1707,832	<0,001 à 341,566	<0,001 à 32,375	<0,001 à 6,475		
Sulbactam	0 à 0,027	0 à 0,027	0 à 0,031	0 à 0,031		

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux de surface en aval des rejets de STEP du bassin Rhin-Meuse (en µg/L)						[C] bibliographie (en µg/L)	Ref.*		
	Volumes d'eaux usées fournis par l'AERM				Volume d'eaux usées = 200 L/hab/j					
	Sans données de métabolisme		Avec donnée de métabolisme		Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme				
Suldiazine	<0,001	à	3,195	<0,001	à	1,821	<0,001 à 0,106	<0,001 à 0,060	0	Tous
Sulfafurazole	<0,001	à	63,573	<0,001	à	57,216	<0,001 à 1,116	<0,001 à 1,005		
Sulfaméthizole	<0,001	à	10,807	<0,001	à	10,807	<0,001 à 0,190	<0,001 à 0,190		
Sulfaméthoxazole	<0,001	à	166,188	<0,001		149,569	<0,001 à 5,553	<0,001 à 4,998	0 à 1,9	a, b, c, e, f, g
Tazobactam	0	à	0,650	0		0,650	0 à 0,751	0 à 0,751		
Teicoplanine	0	à	0,279	0		0,139	0 à 0,322	0 à 0,161		
Télithromycine	<0,001	à	99,243	<0,001		19,849	<0,001 à 2,167	<0,001 à 0,433		
Thiamphénicol	<0,001	à	0,233	<0,001		0,023	<0,001 à 0,005	<0,001 à 0,000		
Ticarcilline	0	à	1,125	0		0,900	0 à 1,301	0 à 1,041		
Tobramycine	<0,001	à	0,690	<0,001		0,621	<0,001 à 0,025	<0,001 à 0,023		
Triméthoprim	<0,001	à	33,238	<0,001		19,943	<0,001 à 1,111	<0,001 à 0,666	0 à 0,710	b, c, d, f
Vancomycine	0	à	0,866	0		0,780	0 à 1,002	0 à 0,901	0	

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

* détection du dérivé déhydro de l'érythromycine et non de l'érythromycine même.

ANNEXE VIII : DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES CONCERNANT LES ANTIBIOTIQUES SUR LES ORGANISMES AQUATIQUES.

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références
Aminosides					
Aminosidine	1055 503	CE50 24H CE50 72H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	220 846,5	CE50 48H CE50 72H	<i>Artemia salini</i> (nauplii)	C I	Migliore <i>et al.</i> , 1997
Streptomycine	408 947 120 487	CE10 24H CE50 24H CE10 48H CE50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	2,25 8,21 18,8	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et Grimme</i> , 1999
	0,09	CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	0,133	CE50 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	0,09-0,86	CE50	Algues vertes (espèces non précisées)	P	Pahud <i>et Dick</i> , 2003
	32	NOEC 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
β-lactames					
Amoxicilline	0,0037	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	250	NOEC	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
Benzy-lpénicilline	0,006	CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	100	NOEC 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
Isoniazide	85	CE50 24H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Webb, 2004
	322	CL50 24H	<i>Artemia salina</i>	C I	Webb, 2004
	24,4	CL50 24H	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	C I	Webb, 2004
	125,5	CE50 24H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Webb, 2004
	3045	CL50 24H	<i>Brachionus calyciflorus</i>	C I	Webb, 2004
Ampicilline	90,1 163 238	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et Grimme</i> , 1999
Cefprozil	>642	CE50	<i>Daphnia spp.</i>	C I	Webb, 2004
Ceftibuten	>600	CE50	<i>Daphnia spp.</i>	C I	Webb, 2004
	>520	CL50	Amphipode		Webb, 2004

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références
Imidazoles					
Métrodinazole	1000	LOEC 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000 ;
	>100	CL50 48H	<i>Poissons</i> **	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	>500	NOEC 96H	<i>Brachydanio rerio</i>	C I	Lansky <i>et al.</i> , 1997
	100	NOEC 72H	<i>Acartia tonsa</i>	C I	Lansky <i>et al.</i> , 1997
	2,03 5,07 4,41 12,5 38,8 45,1	CE10 72H CE10 72H CE10 72H CE50 72H CE50 72H CE50 72H	<i>Chlorella sp.</i>	P	Lansky <i>et al.</i> , 1997
	19,9 21,7 40,4 39,1	CE10 72H CE10 72H CE50 72H CE50 72H	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Lansky <i>et al.</i> , 1997
	250	NOEC 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	Lincosanides				
Lincomycine	283,1	CE50 72H	<i>Artemia salina (nauplii)</i>	C I	Migliore <i>et al.</i> , 1997
	379,4	CL50 72H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Macrolides					
Azithromycine	120	CE50	<i>Daphnia spp.</i>	C I	Webb, 2004
Dirithromycine	>2880	CL50	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	C II	Webb, 2004
	>48	CE50	<i>Daphnia magna</i>	C I	Webb, 2004
Erythromycine	388 211	CL50 24 H CL50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Webb, 2004
	818 410	CL50 24H CL50 96H	<i>Salvelinus namaycush</i>		Webb, 2004
	30,5	CE50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	>80	CL50 48H	<i>Poissons</i> **	C II	Webb, 2004
Spiramycine	0,005	CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	2,3	CE50 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
Tylosine	680	CE50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	0,034	CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	1,38	CE50 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	90	NOEC 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références
Phénicoles					
Chloramphenicol	543	CE50 24H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	2042	CE50 24H	<i>Artemia salina</i>	C I	Webb, 2004
	305	CE50 24H	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	C I	Webb, 2004
	1086	CE50 24H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	2074	CE50 24H	<i>Brachionus calyciflorus</i>	C I	Webb, 2004
	0,0187 0,0643 0,123	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 1999
Quinolones/ fluoroquinolones					
Acide nalidixique	0,1092 0,206 0,308	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 1999
	0,1999 0,0725	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
Acide oxolinique	3 5,9 2,5 4,6	CE10 24H CE50 24H CE10 48H CE50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000 ;
	100	LOEC	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	0,02291 0,0007	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,18	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	16	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	10	CE50	<i>Rhodospira salina</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	>26	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	0,75	NOEC 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
Acide pipémidique	1,0192 0,3943	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
Acide piromidique	0,1214 0,0135	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
Cinoxacine	0,1169 0,0262	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	>26	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Ciprofloxacine	0,005	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	2,97	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
Enoxacine	0,0493 0,0029	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	19,6	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références
Enrofloxacin	>10	CL50 24H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	>10	CE50 96H	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	>10	CE50 96H	<i>Lepomis macrochirus</i>	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Fluméquine	476,8 307,7 96,4	CE50 24H CE50 48H CE50 72H	<i>Artemia salina (nauplii)</i>	C I	Webb, 2004
	0,0190 0,0026	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	0,159	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	5	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	18	CE50	<i>Rhodospira rubra</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	3,7	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Loméfloxacine	170	CE 50	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	2,4	CE50	Algues vertes, espèce non précisée	P	Webb, 2004
	130	CE50	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	0,0223 0,002	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	38	CE25 7j	<i>Lemna gibba</i>	P	Brain <i>et al.</i> , 2004
	2	NOEC	Algues vertes non précisées	P	Webb, 2004
	58	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	2,4	CE50	Algues vertes non précisées	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Norfloxacine	0,0115 0,0223 0,0339	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , Grimme, 1999
	0,0220 0,0104	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	69,6	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Ofloxacine	0,0039 0,0135 0,0298	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , Grimme, 1999
	0,0136 0,0011	CE50 NOEC	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus <i>et al.</i> , 2000
	>90	CE50 30 min	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références
Ofloxacine (suite)	76,58	CE50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	26,7	CE50 48H	<i>Cerodaphnia dubia</i>	CI	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	82,5	CE50	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	4,7 5 2,5	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	90,6 62,5 31,2	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>Cyclotella meneghiniana (diatomé)</i>	P	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	0,016 0,010 0,005	CE50 96H LOEC 96H NOEC96 H	<i>Synechococcus leopolensis (cyanobactérie)</i>	P	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	25 12,5	LOEC 48H NOEC 48H	<i>Brachionus calyciflorus</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	50 10	LOEC 7j NOEC 7j	<i>Cerodaphnia dubia</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	>16	NOEC 10j	<i>Danio rerio</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	Olaquinox	1000	LOEC 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I
5,1		CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
40		CE50 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
0,207		CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
4,5		CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
1,6		CE50	<i>Rhodomia salina</i>	P	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Sarafloxacine	0,015	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	16	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	24	CE50	<i>Rhodomia salina</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
Sulfamides					
Sulfadiazine	150	LOEC 24H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	127 221	CE10 48H CE50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	0,135	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	7,8	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	406	CE50	<i>Rhodomia salina</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	8,8 (6,7-11,5)	CE10 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références
Sulfadiazine (suite)	13,7(12,2-15,3)	CE50 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
Sulfa-diméthoxine	1866 851 537 19,6	CL50 24H CL50 48H CL50 72H CL50 96H	<i>Artemia salina (nauplii)</i>	C I	Migliore <i>et al.</i> , 1997
Sulfamerazine	>100	CL50 48H	Poissons **	C II	Webb, 2004
Sulfaméthazine					
Sulfisoxazole					
Sulfa-méthoxazole	>84	CE50 30 min	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	>100	CE50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	81,16	CE50 48H	<i>Cerodaphnia dubia</i>	CI	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	0,146 0,18 0,09	CE50 96H LOEC96H NOEC96 H	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	2370 2500 1250	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>Cyclotella meneghiniana (diatomé)</i>	P	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	0,0268 0,0117 0,0059	CE50 96H LOEC 96H NOEC 96 H	<i>Synechococcus leopolensis (cyanobactérie)</i>	P	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	50 25	LOEC 48H NOEC 48H	<i>Brachionus calyciflorus</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	0,79 0,25	LOEC 7j NOEC 7j	<i>Cerodaphnia dubia</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
	>8	NOEC 10j	<i>Danio rerio</i>	C I	Andreozzi <i>et al.</i> , 2004
Tétracyclines					
Chlor-tétracycline	0,05	CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	3,1	CE50 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
Oxytétracycline	>5	CL50 24H	<i>Penaeus setiferus</i>	C I	Webb, 2004
	62,5	CL50 44/48 /72/96H	<i>Morone saxatilis (larve)</i>	C II	Webb, 2004
	150 125 100 75	CL50 24H CL50 48H CL50 72H CL50 96H	<i>Morone saxatilis (jeune poisson)</i>	C II	Webb, 2004
	<200	CL50 24/96H	<i>Salvelinus namaycush</i>	C II	Webb, 2004
	100	LOEC 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	>100	CL50 96H	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	0,207	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références	
Oxytétracycline (suite)	4,5	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000	
	1,6	CE50	<i>Rhodomia salina</i>	P	Halling-Sorenson, 2000	
	7,4 0,35-153)	CE10 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	
	46,2(20,6-104)	CE50 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	
	0,231	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Webb, 2004	
	5	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Webb, 2004	
	1,7	CE50	<i>Rhodomonas</i>		Webb, 2004	
Tétracycline	340	NOEC 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	
	0,0046 0,0251 0,0738	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus et Grimme, 1999	
	0,09	CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000	
	2,2	CE50 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000	
	24,6-35,2	CE10 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	
	(40,3-49,8)	CE50 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000	
Triméthoprime						
Triméthoprime	112	CE50	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000	
	130	CE50	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000	
	16	CE50	<i>Rhodomia salina</i>	P	Halling-Sorenson, 2000	
Autres						
Acide fusidique	0,175 1,68 34,0	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus et Grimme, 1999	
	Bacitracine	34,1 21,8	CE50 24H CE50 48H	<i>Artemia salina (nauplii)</i>	C I	Migliore <i>et al.</i> , 1997
		126,4 30,5	CL50 24H CL50 48H	<i>Daphnia magna</i>	C I	Boxall <i>et al.</i> , 2004
Monensine	9	CL50 96H	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004	
	16,6	CL50 96H	<i>Lepomis macrochirus</i>	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004	
Salinomycine	27,5 32,2	CL50 48H CL50 96 H	<i>Leuciscus idus</i>	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004	
Fosfomycine	5,32 16,8 35,3	CE10 CE50 CE90	<i>Vibrio fischeri</i>	D	Backaus et Grimme, 1999	

Molécules	Valeurs en mg/L	Durée	Espèces	Niveau trophique *	Références
Tiamuline	5,2	CL50 96H	<i>Poissons</i> (espèce non précisé)	C II	Boxall <i>et al.</i> , 2004
	0,003	CE50 7j	<i>Microcystis aeruginosa</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	0,165	CE50 3j	<i>Selenastrum capricornutum</i>	P	Halling-Sorenson, 2000
	4,2 (3,9-4,6)	CE10 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000
	5,4 (4,9-6,0)	CE50 21 j	<i>Daphnia magna</i>	C I	Wollenberger <i>et al.</i> , 2000

**ANNEXE IX : DONNEES ECOTOXICOLOGIQUES ETABLIES A PARTIR DU
MODELE DE RELATION STRUCTURE-ACTIVITE (ECOSAR)
(Sanderson *et al.*, 2004).**

Molécules antibiotiques	log(Kow)	CE50 (algues) (en mg/L)	CE50 (daphnies) (en mg/L)	CE50 (poisson) (en mg/L)
amikacine	-8,780	20004,660	23500000,000	1280000000,000
amoxicilline	0,970	69,151	247,854	12,595
ampicilline	1,450	45,712	148,776	797,502
cefadroxil	-0,080	154,203	1087,662	36,909
cefalexin	0,400	101,910	607,042	3448,410
bacampicilline	1,000	8,609	36,303	182,366
bénéthamine pénicilline	2,920	7,074	4,837	8,252
cefaclor	0,350	112,130	687,421	930,406
cefamandole	-0,710		1710,459	7120,699
cefapirin	-5,030	15998,977	883000000,000	389000,000
cefatrizine	-1,210	469,007	5116,850	150,308
cefazoline	-2,190	102000,000	192000,000	1920000,000
cefixime	0,120	164,986	3,114	116,286
cefotaxime	0,640	210,000	2,033	55,000
cefotiam	-1,400	616,000	13,000	1201,000
cefoxitine	0,220	323,000	301,000	865,000
cefradine	0,410	101,717	602,410	10021,483
cefuroxime	0,110	18,717	131,746	4,572
acide clavulanique	-2,040	146000,000	199000,000	6,952
clindamycine	6,890	0,020	0,019	0,003
cloxacilline	3,220	36,466	23,495	36,139
colistine	-8,750	27138,000	31300000,000	1700000000,000
dapsone	0,770	33,980	0,099	2,499
doxycycline	-1,360	50,473	566,315	0,865
ethambutol	-0,410	11,175	106,106	1962,008
fosfomycine	-1,230		7472,743	1177,095
acide fusidique	6,750	0,182	0,195	0,035
gentamicine	-1,880	71,000	1569,000	35070,000
josamycine	3,160	1,979	3,537	0,910
lymecycline	-3,220	2861,164	44263,203	45,413
minocycline	-0,420	25,000	221,000	0,397
acide nalidixique	1,640	272,960	217,359	253,640
neomycine	-9,410	34085,660	57600000,000	3400000000,000
netilmicine	-2,500	129,788	4104,243	99364,914
nitrofurantoïne	-0,170	0,416	1,337	0,834
nitroxoline	2,060	8,651	2,762	0,213
oxacilline	2,570	86,744	63,565	122,383
perfloxacin	-0,090	143,000	1126,000	9660,000
phenoxyméthylpenicilline	1,870	210,365	177,074	434,164
acide pipemidique	-1,700	447,410	8926,999	195000,000
piperacilline	1,830			977,307
pivmecillinam	3,230	0,968	26,530	2,452
pyrazinamide	-0,530	245,658	332,591	1868,147
rifampicine	4,240	0,158	0,107	0,098
roxithromycine	2,750	3,238	6,205	11,662

Molécules antibiotiques	log(Kow)	CE50 (algues) (en mg/L)	CE50 (daphnies) (en mg/L)	CE50 (poisson) (en mg/L)
spectinomycine	-0,820	24,916	299,560	5839,885
sulfafurazole	1,030	25,726	0,086	1,850
sulfamethizole	0,410	60,229	0,146	4,567
thiamphenicol	-0,330	0,048	0,057	1,074
ticarcilline	1,010	1456,000	94,000	215,000
tobramycine	-5,760	1565,467	323000,000	11900000,000
vancomycine	-0,840	1103,000	6810,000	322,000

ANNEXE X : QUANTITES D'ANTIBIOTIQUES EXCRETES PAR LES HOMMES DANS LE BASSIN RHIN-MEUSE.

Rang	Molécules	Quantités excrétées par les hommes après administration
1	Amoxicilline	8839,496
2	Pristinamycine	3458,36
3	Spiramycine	1879,086
4	Sulfaméthoxazole	1187,442
5	Cefuroxime	909,9575
6	Cloxacilline	818,664
7	Acide Clavulanique	752,86
8	Metrodinazole	572,576
9	Cefpodoxime	512,352
10	Acide Fusidique	427,76
11	Phénoxy méthylpénicilline	395,376
12	Ciprofloxacine	386,288
13	Bacampicilline	384,392
14	Cefaclor	382,952
15	Fosfomycine	343,197
16	Clarithromycine	342,494
17	Sulfafurazole	302,904
18	Oxacilline	302,776
19	Ceftriaxone	275,415
20	Pipéracilline	262
21	Cefotaxime	257,4215
22	Norfloxacine	252,459
23	Cefadroxil	246,555
24	Josamycine	243,958
25	Cefalexine	233,244
26	Ofloxacine	232,004
27	Cefatrizine	206,587
28	Levofloxacine	195,489
29	Acide Pipemidique	177,53
30	Nitrofurantoiné	164,09
31	Doxycycline	162,76
32	Triméthoprimé	157,962
33	Lymécycline	141,474
34	Cefazoline	132,237
35	Cefotiam	123,894
36	Moxifloxacine	112,749
37	Télithromycine	105,248
38	Ceftazidine	95,3325
39	Amikacine	92,8245
40	Ampicilline	87,624
41	Isoniazide	85,47
42	Fluméquine	80,16
43	Cefamandole	73,5015
44	Rifampicine	72,453
45	Pyrazinamide	71,74
46	Cefotetan	67,4405
47	Ticarcilline	63,92
48	Midecamycine	61,89
49	Vancomycine	58,473
50	Sulfaméthizol	57,21

Rang	Molécules	Quantités excrétées par les hommes après administration
51	Pénicilline G	52,768
52	Ethambutol	51,34
53	Colimycine	49,01
54	Tazobactam	48,5
55	Cefixime	45,9375
56	Benzylpénicilline	44,336
57	Acide Nalidixique	36,66
58	Metacycline	36,636
59	Azithromycine	31,7176
60	Imipeneme	30,765
61	Cefoxitine	29,142
62	Pivampicilline	28,688
63	Lomefloxacin	27,405
64	Clindamycine	27,272
65	Cefradine	26,106
66	Enoxacine	25,56
67	Nitroxoline	24,83
68	Pefloxacin	23,646
69	Roxithromycine	22,806
70	Erythromycine	22,6832
71	Cefepime	20,332
72	Minocycline	19,978
73	Gentamicine	17,325
74	Dirithromycine	11,346
75	Suldiazine	11,2518
76	Dapsone	10,51
77	Teicoplanine	8,22
78	Bénéthamine-Pénicilline	7,48
79	Cefapirine	6,5455
80	Netilmicine	6,255
81	Ornidazole	5,508
82	Neomycine	4,788
83	Tobramycine	4,707
84	Aztreonam	2,984
85	Pivmecillinam	1,712
86	Sulbactam	1,28
87	Linezolid	1,24
88	Lincomycine	1,183
89	Meropeneme	1,141
90	Cefpirome	0,646
91	Spectinomycine	0,46
92	Rifabutine	0,3
93	Isepamicine	0,228
94	Thiamphénicol	0,134
95	Pénicilline V	0,128
96	Cefsulodine	0,038
97	Itraconazole	0,008

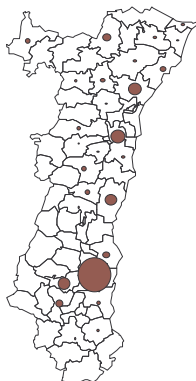
Les quantités excrétées ont été calculées comme suit :

$$Q \text{ excrétées} = Q \text{ consommées} \times \text{taux d'excrétion}$$

ANNEXE XI : CANTONS DANS LESQUELS LES SOLS AGRICOLES SONT AMENDES PAR DES BOUES DE STATIONS D'EPURATION (AGRESTE, 2000).

AGRESTE - Recensement agricole 2000

Ensemble des exploitations
Epannage d'effluents sur les terres de l'exploitation
Boues de station d'épuration - Superficie (ha)
Région ALSACE par canton



Légende de la carte



271



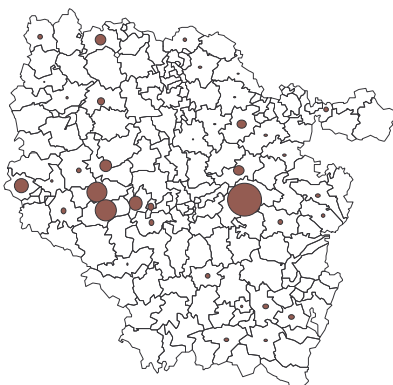
180



90

AGRESTE - Recensement agricole 2000

Ensemble des exploitations
Epannage d'effluents sur les terres de l'exploitation
Boues de station d'épuration - Superficie (ha)
Région LORRAINE par canton



Légende de la carte



165



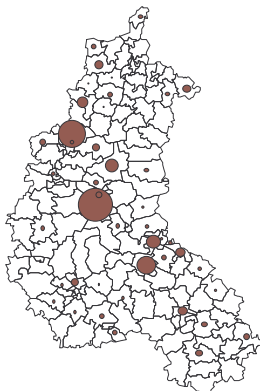
110



55

AGRESTE - Recensement agricole 2000

Ensemble des exploitations
Epannage d'effluents sur les terres de l'exploitation
Boues de station d'épuration - Superficie (ha)
Région CHAMPAGNE-ARDENNE par canton



Légende de la carte



201



134



67

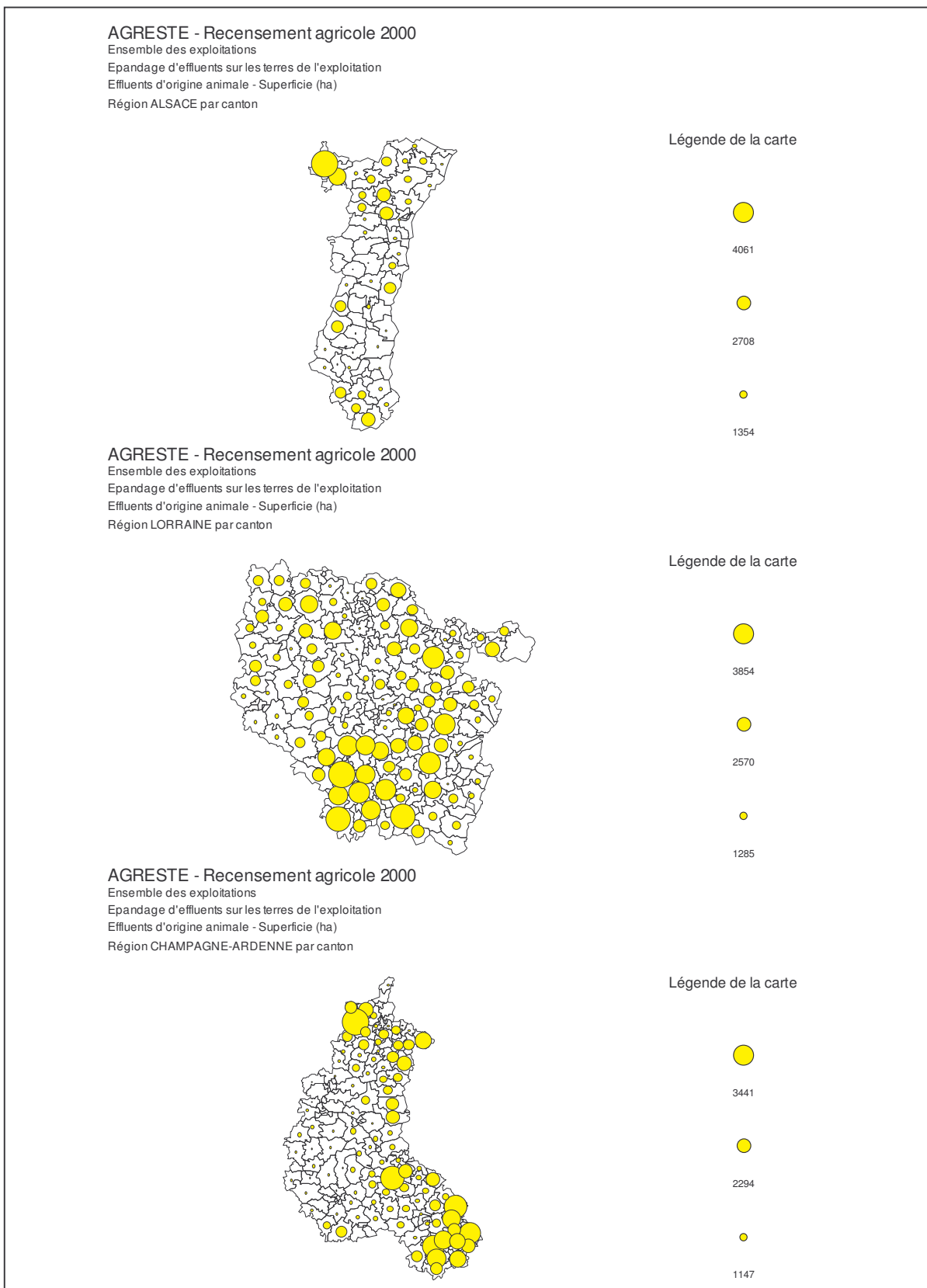
ANNEXE XII : CONCENTRATIONS EN ANTIBIOTIQUES ESTIMEES DANS LES EAUX USEES HOSPITALIERES DE 8 ETABLISSEMENTS DU BASSIN RHIN-MEUSE.

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées hospitalières (en µg/L)		[C] bibliographie (en µg/L)	Réf.
	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme		
Acide Clavulanique	0,715 à 81,273	0,715 à 81,273		
Acide Fusidique	0 à 9,569	0 à 9,569		
Acide Nalidixique	0 à 0	0 à 0		
Acide Pipemidique	0 à 1,913	0 à 1,913		
Amikacine	0 à 32,279	0 à 30,665		
Amoxicilline	34,642 à 715,871	27,714 à 572,697	28 et 82,7	e
Ampicilline	0 à 208,333	0 à 166,667		
Azithromycine	0 à 0,274	0 à 0,022		
Aztreonam	0 à 6,825	0 à 5,460		
Bacampicilline	0 à 17,215	0 à 13,772		
Bénéthamine-Pénicilline	0 à 0	0 à 0		
Benzylpénicilline	0 à 0,191	0 à 0,153		
Cefaclor	0 à 0	0 à 0		
Cefadroxil	0 à 5,845	0 à 5,260		
Cefalexine	0 à 27,397	0 à 24,658		
Cefamandole	0 à 157,534	0 à 149,658		
Cefapirine	0 à 0	0 à 0		
Cefatrizine	0 à 0	0 à 0		
Cefazoline	0 à 101,320	0 à 91,188		
Cefepime	0 à 1,133	0 à 0,963		
Cefixime	0 à 16,418	0 à 5,746		
Cefotaxime	0 à 273,474	0 à 259,801		
Cefotetan	0 à 0,300	0 à 0,285		
Cefotiam	0 à 0,040	0 à 0,024		
Cefoxitine	0 à 24,712	0 à 14,827		
Cefpirome	0 à 1,967	0 à 1,868		
Cefpodoxime	0 à 4,552	0 à 4,097		
Cefradine	0 à 0	0 à 0		
Cefsulodine	0 à 0	0 à 0		
Ceftazidime	0 à 44,804	0 à 17,922		
Ceftriaxone	0 à 75,967	0 à 53,177		
Cefuroxime	0 à 4,579	0 à 4,350		
Ciprofloxacine	0 à 42,879	0 à 17,152	0 à 124,5	b, c, d, f
Clarithromycine	0 à 1,625	0 à 0,325		
Clindamycine	0 à 1,910	0 à 0,669		
Cloxacilline	0 à 170,859	0 à 136,687		
Colimycine	0 à 0,639	0 à 0,639		
Dapsone	0 à 0	0 à 0		
Dirithromycine	0 à 0	0 à 0		
Doxycycline	0 à 0,369	0 à 0,147	0,6 à 6,7	f
Enoxacine	0 à 12,553	0 à 7,532		
Erythromycine	0 à 3,713	0 à 0,297		
Ethambutol	0 à 9,365	0 à 9,365		
Fluméquine	0 à 12,553	0 à 12,553		
Fosfomycine	0 à 62,333	0 à 56,100		
Gentamicine	0 à 9,365	0 à 8,428	0,4 à 7,6	g
Imipeneme	0 à 14,047	0 à 9,833		
Isepamicine	0 à 0	0 à 0		

Molécules	Niveaux de concentrations estimées dans les eaux usées hospitalières (en µg/L)		[C] bibliographie (en µg/L)	Réf.
	Sans données de métabolisme	Avec donnée de métabolisme		
Isoniazide	0 à 1,559	0 à 1,559		
Itraconazole	0 à 0,183	0 à 0,073		
Josamycine	0 à 1,370	0 à 0,274		
Levofloxacin	0 à 40,648	0 à 28,453		
Lincomycine	0 à 0,359	0 à 0,126	0 à 2,0	b
Lomefloxacin	0 à 0	0 à 0		
Lymécycline	0 à 0	0 à 0		
Linezolid	0 à 0,493	0 à 0,493		
Meropenem	0 à 0,822	0 à 0,329		
Metacycline	0 à 0	0 à 0		
Metrodinazole	0 à 114,670	0 à 45,868		
Midecamycine	0 à 0	0 à 0		
Minocycline	0 à 0,244	0 à 0,024		
Moxifloxacin	0 à 1,714	0 à 1,200		
Neomycine	0 à 4,457	0 à 4,234		
Netilmicine	0 à 0,050	0 à 0,045		
Nitrofurantoine	0 à 0,892	0 à 0,892		
Nitroxoline	0 à 13,881	0 à 13,881		
Norfloxacin	0 à 60,174	0 à 18,052	0	b
Ofloxacin	0 à 76,086	0 à 30,434	25,5 à 35,5	b, f
Ornidazole	0 à 0,731	0 à 0,292		
Oxacilline	0 à 91,324	0 à 73,059		
Pefloxacin	0 à 6,655	0 à 4,659		
Pénicilline G	0 à 188,174	0 à 188,174	0 à 5,2	b
Pénicilline V	0 à 0	0 à 0	0	b
Phénoxy méthylpénicilline	0 à 4,920	0 à 2,952		
Pipéracilline	0 à 75,562	0 à 60,449		
Pivampicilline	0 à 0	0 à 0		
Pivmecillinam	0 à 0	0 à 0		
Pristinamycine	2,922 à 99,875	2,922 à 99,875		
Pyrazinamide	0 à 9,355	0 à 9,355		
Rifabutine	0 à 7,744	0 à 7,744		
Rifampicine	0 à 4,340	0 à 4,340		
Roxithromycine	0 à 28,775	0 à 2,878		
Spectinomycine	0 à 0	0 à 0		
Spiramycine	0 à 295,392	0 à 59,078		
Sulbactam	0 à 0	0 à 0		
Suldiazine	0 à 7,793	0 à 4,442		
Sulfafurazole	0 à 0	0 à 0		
Sulfaméthizol	0 à 0	0 à 0		
Sulfaméthoxazole	0 à 26,939	0 à 24,245	0 à 12,8	a, b, f
Tazobactam	0 à 4,959	0 à 4,959		
Teicoplanine	0 à 1,692	0 à 0,846		
Télithromycine	0 à 0	0 à 0		
Thiamphénicol	0 à 0,125	0 à 0,013		
Ticarcilline	0 à 73,350	0 à 58,680		
Tobramycine	0 à 1,563	0 à 1,406		
Triméthoprime	0 à 5,388	0 à 3,233	0 à 7,6	a, b, f
Vancomycine	0 à 24,060	0 à 21,654		
Total	109,950 à 2518,248	81,755 à 1852,651		

Ref. a : Andreozzi, 2004 ; b : Brown, 2004 ; c : Hartmann et al., 1998 ; d : Kümmerer et Henninger, 2003 ; e : Kümmerer, 2004 (a) ; f : Lindberg et al., 2004 ; g : Loffler et Ternes, 2003.

ANNEXE XIII : CANTONS DANS LESQUELS LES SOLS AGRICOLES SONT AMENDES PAR DES FUMIERS/LISIERS ANIMAUX DANS LE BASSIN RHIN-MEUSE (AGRESTE, 2000).



**ANNEXE XIV : PNEC AQUATIQUES DES ANTIBIOTIQUES UTILISES EN
MEDECINE VETERINAIRE DANS L'ORDRE CROISSANT DE TOXICITE (DE LA
PNEC LA PLUS FAIBLE A LA PLUS ELEVEE).**

Molécules	Valeurs utilisées (mg/L)	Facteur de sécurité	PNEC (µg/L)
Clindamycine	0,003	1000	0,003
Tiamuline	0,003	1000	0,003
Amoxicilline	0,0037	1000	0,0037
Spiramycine	0,005	1000	0,005
Benzylpenicilline	0,006	1000	0,006
Novobiocine	0,008	1000	0,008
Acide Fusidique	0,035	1000	0,035
Thiamphenicol	0,048	1000	0,048
Chlortetracycline	0,05	1000	0,05
Sulfadimerazine	0,112	1000	0,112
Sulfadimidine	0,112	1000	0,112
Sulfaquinoxaline	0,114	1000	0,114
Sulfapyridine	0,122	1000	0,122
Sulfadiazine	0,135	1000	0,135
Sulfamethizol	0,146	1000	0,146
Flumequine	0,159	1000	0,159
Sulfanilamide	0,206	1000	0,206
Furazolidone	0,238	1000	0,238
Sulfacetamide	0,267	1000	0,267
Sulfadoxine	0,287	1000	0,287
Nitrofurazone	0,316	1000	0,316
Sulfaguandine	0,395	1000	0,395
Nitrofurantoin	0,416	1000	0,416
Furaltadone	0,515	1000	0,515
Tilmicosine	0,665	1000	0,665
Tetracycline	0,09	1000	0,09
Doxycycline	0,865	1000	0,865
Josamycine	0,91	1000	0,91
Oxytetracycline	0,207	1000	0,207
Sulfaméthoxazole	0,25	100	2,5
Acide Clavulanique	6,952	1000	6,952
Acide Oxolinique	7,5	1000	7,5
Trimethoprim	16	1000	16
Sulfadiméthoxine	19,6	1000	19,6
Cloxacilline	23,495	1000	23,495
Spectinomycine	24,916	1000	24,916
Bacitracine	21,8	1000	21,8
Erythromycine	30,5	1000	30,5
Ampicilline	45,712	1000	45,712
Dicloxacilline	60	1000	60
Oxacilline	63,565	1000	63,565
Gentamicine	71	1000	71
Cefoperazone	93	1000	93
Cephalexine	101,9	1000	101,9
Lincomycine	283,1	1000	283,1
Chloramphenicol	305	1000	305
Kanamycine	460,196	1000	460,196

Molécules	Valeurs utilisées (mg/L)	Facteur de sécurité	PNEC (µg/L)
Cephalonium	512,27	1000	512,27
Succinylsulfathiazol	563,767	1000	563,767
Tylosine	90	100	900
Nafcilline	1915,692	1000	1915,692
Difloxacin	7507	1000	7507
Cefapirine	15998,977	1000	15998,977
Colistine	27138	1000	27138
Neomycine	34085,66	1000	34085,66
Cefazoline	102000	1000	102000
8-Hydroxyquinoleine	Pas d'information		
Apramycine			
Baquiloprim			
Broxyquinoleine			
Cefquinome			
Ceftiofur			
Danofloxacin			
Dihydrostreptomycine			
Enrofloxacin			
Florfenicol			
Framycetine			
Glucosulfone			
Ibafloxacin			
Marbofloxacin			
Orbifloxacin			
Oxyquinoleine			
Penethacilline			
Phtalylsulfathiazol			
Pirlimycine			
Rifaximine			
Sulfachloropyrazine			
Sulfamethoxyypyridazine			
Sulfaquinoxaline			
Sulfazamet			
Thiostrepton			
Tulathromycine			
Tyrothricine			
Valnemuline			

Les données en rouge ont été obtenues à partir de tests écotoxicologiques réalisés en laboratoire (cf. annexe VIII) ; les autres données ont été obtenues à partir d'un modèle de relation structure-activité (cf. annexe IX).

IX. ANNEXES INFORMATIQUES

X. FICHES ANTIBIOTIQUES

COMPRENDRE LES FICHES ANTIBIOTIQUES

Les fiches concernant les principales familles antibiotiques sont constituées de 4 sections :

1/ Données de consommation

USAGE HUMAIN

Les données sont issues des enquêtes réalisées auprès des répartiteurs pharmaceutiques et des hôpitaux cliniques du bassin Rhin-Meuse. L'ensemble des données sont disponibles en annexe V. Ces données ont été recueillies en 2004 mais proviennent en général des bilans de consommations pour 2003.

Les taux d'excrétion sous forme de molécules mères correspondent à la proportion d'antibiotiques non transformés excrétés dans les urines et les fèces. Ils sont indiqués dans le tableau 19 page 45 (Kümmerer et Henninger, 2001).

Pour les molécules pour lesquelles les taux d'excrétion ne sont pas disponibles, le taux d'excrétion de la molécule appartenant à la même famille et ayant le taux d'excrétion le plus élevé est utilisé (pour cela se reporter au tableau 4 page 29). Sinon il est estimé par défaut à 100%.

Les données de consommation sont indiquées pour la famille et les éventuelles sous-familles ainsi que pour les molécules considérées comme principales (en général, molécules appartenant à la liste des 20 premières molécules antibiotiques les plus consommées dans le bassin Rhin-Meuse ; cf. annexe V page 110).

USAGE VETERINAIRE

Seules des données par famille d'antibiotiques sont disponibles. Elles ont été obtenues par estimation à partir de données de consommation à l'échelle de la France de 2000 et d'informations concernant le nombre et la taille des cheptels présents dans le bassin Rhin-Meuse. Seules les données concernant les animaux consommables sont indiquées. Ces données sont disponibles dans le rapport tableau 29 page 63.

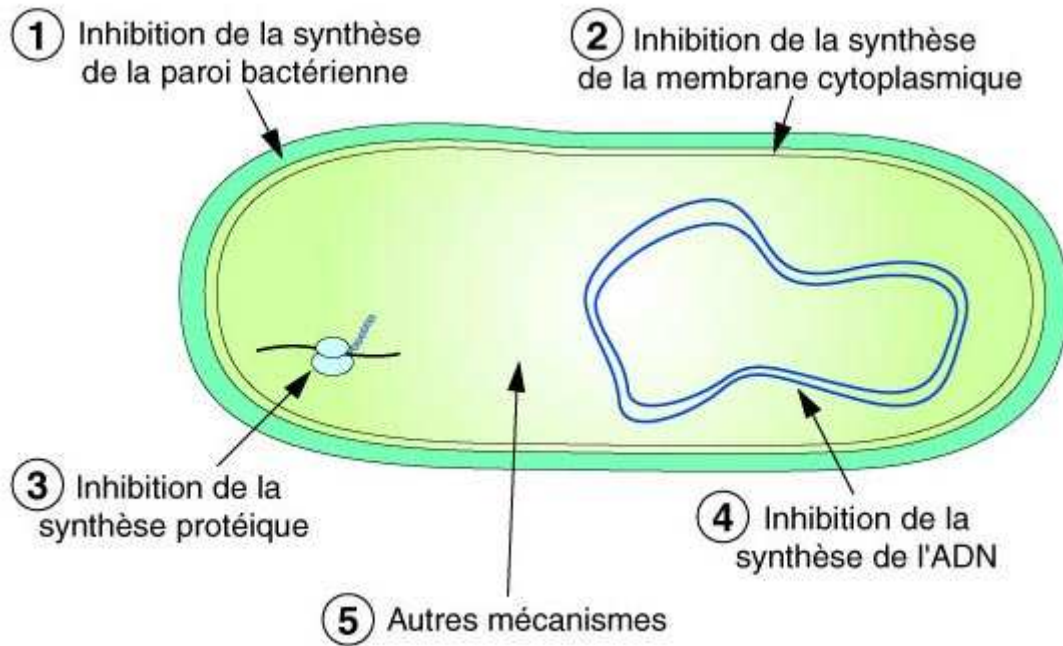
Les taux d'excrétion sous forme de molécules mères sont tirés des données de Boxall *et al.*, 2004, sinon, sont estimées par défaut à 100%.

2/ Mécanisme d'action

Les différentes familles d'antibiotiques agissent à différents niveaux des structures bactériennes (cf. tableau 3 page 14). La figure suivante schématise les niveaux d'action des antibiotiques.

Les termes « bactéricide » et « bactériostatique » se définissent comme suit :

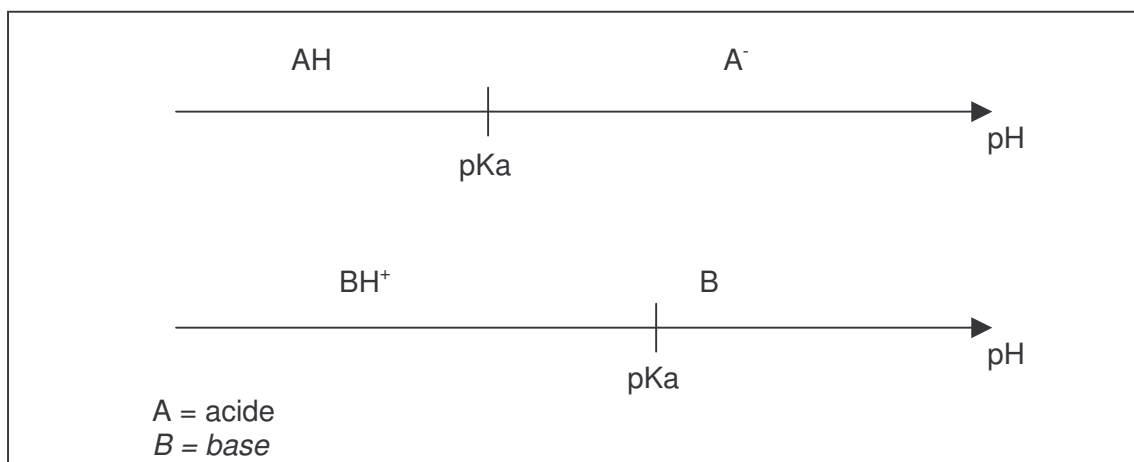
- Bactéricide : qui tue les bactéries,
- Bactériostatique : qui inhibe la croissance des bactéries.



3/ Caractéristiques physico-chimiques –comportement dans l'environnement.

Dans cette partie sont présentées :

- les **formules chimiques** de base des familles d'antibiotiques
- les **masses moléculaires** (en g/mol)
- les **pKa** déterminant le degré d'ionisation d'une molécule à un pH donné : ces données permettent de déterminer sous quelles formes peuvent être présents les antibiotiques aux pH environnementaux compris en général entre 5 et 9 (Howards, 1989) (cf. figure suivante) et notamment de déterminer si des liaisons ioniques sont possibles avec la matière organique. Par exemple celle-ci est typiquement chargée négativement, c'est pourquoi les antibiotiques présents sous forme de cations aux pH environnementaux pourront sans doute former des liaisons ioniques et ainsi être sorbés aux sédiments, matières en suspension, sols.



- la **solubilité dans l'eau** (en mg/L)

La classification des molécules en fonction de leur hydrosolubilité est reprise dans le tableau suivant :

Solubilité en mg/L (à 20 °C)	Classification
<0,10	Non soluble
0,1-1	Légèrement soluble
1-10	Moyennement soluble
10-100	Assez soluble
>100	Fortement soluble

- la **constante de Henry Hc** (en Pa.m³/mol) : c'est le rapport de la concentration d'un composé dans la phase gazeuse sur sa concentration dans la phase aqueuse. Cette constante détermine la répartition préférentielle des composés à l'équilibre et donc leur évaporation. L'interprétation est indiquée dans le tableau suivant :

Hc (en Pa.m ³ /mol)	Classification
Hc > 1 x 10 ⁻⁴	Fort potentiel de volatilisation
Hc < 1 x 10 ⁻⁴	Faible potentiel de volatilisation

- le **coefficient de partage octanol/eau Kow ou log Kow** : c'est le rapport entre la concentration à l'équilibre d'une substance chimique dans l'octanol et sa concentration dans l'eau. Il est utilisé pour estimer, de façon indirecte, la sorption d'une substance organique dans un sol. L'interprétation est indiquée dans le tableau suivant (Rogers, 1999).

Log Kow	Potentiel de sorption
<2,5	Faible
>2,5 et <4,0	Modéré
>4,0	Elevé

- le **coefficient de partage eau/sol Kd** (en L/kg) : c'est le rapport entre la concentration en élément adsorbé et la concentration à l'état dissous à l'équilibre. Il est généralement utilisé pour quantifier la sorption sur les sols, les sédiments ou les particules en suspension. L'intensité de cette sorption dépend des propriétés de l'élément étudié et de celles du sol.
- le **coefficient de partage carbone organique-eau Koc** (en L/kg) : c'est le rapport entre la quantité adsorbée d'un composé par unité de poids de carbone organique du sol ou du sédiment en ce même composé en solution aqueuse à l'équilibre. Le log Koc peut être utilisé pour déterminer la mobilité d'un composé dans les sols (cf. tableau suivant)

Log Koc (Koc)	Classification
<1 (<10)	Très mobile
1-2 (10-100)	Mobile
2-3 (100-1000)	Assez mobile
3-4 (1000-10 ⁴)	Faiblement mobile
4-5 (10 ⁴ -10 ⁵)	A peine mobile
>5 (>10 ⁵)	Immobile

- des informations disponibles concernant la **dégradation** des antibiotiques dans l'environnement disponibles dans la bibliographie (les références bibliographiques sont indiquées).

Remarque : ce sont des données qualitatives qui existent.

- les **taux d'élimination** des antibiotiques des effluents liquides des stations d'épuration :
 - o si des données sont disponibles, les références bibliographiques sont indiquées
 - o sinon les taux d'élimination des effluents liquides en stations sont considérés par défaut comme égaux à 0%.

4/ Evaluation des risques en aval des rejets de STEP

Les données reprises dans cette section des fiches sont issues de l'interprétation réalisée avec les volumes d'eaux usées fournis par l'Agence de l'Eau Rhin-Meuse (disponibles en annexe informatique 1) et intègrent des données de métabolisme.

Sont indiqués :

- les **concentrations** minimales et maximales estimées dans les eaux usées des stations d'épuration du bassin Rhin Meuse et dans les eaux de surface situées en aval des rejets
- les **MEC** (concentrations environnementales mesurées) maximales dans des eaux usées urbaines et dans des eaux de surface relevées lors de campagne analytiques (données bibliographiques dont les références sont indiquées dans les annexes VI et VII)
- les **PNEC** (Concentrations Prédicatives Sans Effet) des antibiotiques en milieu aquatique, calculées selon le Technical Guidance Document de la Commission Européenne (2003) (cf. tableau suivant) à partir de données écotoxicologiques de laboratoires ou issues d'un modèle de relation-structure-activité (cf. Annexes VIII et IX)

Informations disponibles	Facteur de sécurité
Au moins 1 CL50 d'un essai court terme pour chacun des 3 niveaux trophiques standards (poisson, invertébré et algues)	1000 à la plus petite valeur
1 NOEC d'un essai long terme (poisson ou invertébré)	100
2 NOEC d'essais long terme pour 2 niveaux trophiques (poisson et/ou invertébré et/ou algues)	50 à la plus petite valeur
3 NOEC d'essais long terme pour 3 niveaux trophiques (poisson, invertébré et algue le plus souvent)	10 à la plus petite valeur
Données de terrain ou de mésocosmes	Evalué au cas par cas

Remarques : les données disponibles sur les cyanobactéries, les algues, les invertébrés et les poissons ont été intégrées ; en revanche les données disponibles sur bactéries et notamment l'espèce Vibrio fischeri n'ont pas été prises en compte.

Les valeurs des PNEC aquatiques des antibiotiques que nous avons calculé en 2004 sont indiquées dans le tableau 23 page 56.

- le **nombre et la proportion de stations d'épuration** au niveau desquelles des **risques potentiels** pour la vie aquatique des milieux récepteurs sont identifiés (rapports PEC/PNEC >1). Ces informations sont disponibles dans le tableau page 24 page 56.

XI. FICHES STATIONS D'EPURATION

COMPRENDRE LES FICHES STATIONS D'EPURATION

Les fiches concernant les STEP sélectionnées (STEP au niveau desquelles des risques potentiels ont été identifiés) sont constituées de 3 sections :

1/ Données administratives

Sont indiquées :

- **Nom** de la station / département
- **Numéro** de la station (données AERM)
- **Capacité** en Equivalents-Habitants (EH) (données AERM)
- **Pollution Domestique Potentielle** en EH (données AERM ou par défaut estimée égale au nombre d'habitants raccordés selon le recensement de 1999 et les noms des communes raccordées)
- **Communes raccordées** (données obtenues sur le système d'information Rhin-Meuse [en ligne] <http://www.eau-rhin-meuse.fr/siERM/default.htm>)
- **Présence d'un hôpital raccordé** : n'ayant pu obtenir que peu d'informations par le questionnaire envoyé aux établissements hospitaliers, il a été considéré que les hôpitaux présents sur les communes raccordées à la station d'épuration sont également raccordés à cette STEP)
- **Type de traitements** (données AERM)
- **Milieu récepteur /code Hydro** (données AERM)

2/ Données de consommation –débits

Sont indiqués :

- **les quantités d'antibiotiques** potentiellement présentes dans les eaux usées des stations d'épuration (en kg/an) , soit :
 - o les quantités consommées en ambulatoire
 - o les quantités consommées en hospitalier
 - o les quantités totales consommées par la médecine humaineCes informations sont disponibles dans l'annexe informatique 2a.
- le **volume d'eau usée** (en m³/an) : seules les données fournies par l'AERM (disponibles dans l'annexe informatique 1) ont été prises en compte et par défaut les volumes ont été estimés à 200 L/habitant/jour.
- le **débit d'étiage QMNA 1/10 du milieu récepteur** des rejets de la STEP. Les débits d'étiages ont été obtenus dans les catalogues des débits mensuels d'étiage et modules de l'AERM pour les bassins Rhin, Moselle Amont, Moselle Aval, et Meuse. L'utilisation du débit d'étiage QMNA 1/10 permet de se placer dans les conditions les plus défavorables.

- **le facteur de dilution.** Il a été calculé comme suit (cf. annexe informatique 1) :

$$\text{Facteur de dilution} = \frac{\text{Débit d'étiage par an (m}^3\text{/an)}}{\text{Volume d'eau usée /an (en m}^3\text{/an)}}$$

Au niveau des STEP faisant l'objet d'une fiche, les facteurs de dilution sont considérés comme égaux à 1. En effet, les débits d'étiage des milieux récepteurs sont en général très faibles ou sont non connus.

- **le volume d'eau usée correspondant par habitant, par jour.** Il a été calculé comme suit (cf. annexe informatique 1) :

$$\text{Volume d'eau usée /habitant/jour} = \frac{\text{Volume d'eau usée /an (en m}^3\text{/an)} \times 1000 \text{ L}}{\text{Pollution domestique potentielle} \times 365}$$

3/ Concentrations estimées

Seules les données issues des estimations basées sur les volumes d'eaux usées fournis par l'Agence de l'Eau Rhin-Meuse et intégrant les données de métabolisme sont rapportées dans ces fiches.

Sont indiqués :

- les **concentrations estimées** dans les **eaux usées** pour l'ensemble des antibiotiques (disponibles dans l'annexe informatique 2a)
- les **concentrations estimées dans les eaux de surface** pour l'ensemble des antibiotiques (disponibles dans l'annexe informatique 3a)

Remarque : au niveau de chacune des STEP faisant l'objet d'une fiche, les concentrations dans les eaux usées sont égales aux concentrations dans les eaux de surface : en effet les facteurs de dilution sont tous considérés comme égaux à 1.

- Le nombre et les noms des molécules pour lesquelles des rapports PEC/PNEC sont supérieurs à 1 (disponibles dans l'annexe informatique 4a)