

ANNÉE 2016

N° 19

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Anthony MERCERON

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2016

**Les résidus médicamenteux dans l'environnement :
origines, réglementation et risques.**

Président du jury : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : M. Christophe OLIVIER, Maître de conférences de Toxicologie
Mme Catherine DAUDIN, Docteur en pharmacie

Serment des apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en, aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompe les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier, tout d'abord, M. Christophe OLIVIER d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour le temps qu'il m'a consacré et pour ses conseils.

Je remercie également M. Alain PINEAU de m'avoir fait l'honneur de présider le jury.

Merci à Mme Catherine DAUDIN de faire partie du jury et de m'avoir formé à la pratique officinale tout au long de mes études.

Je remercie aussi les équipes officinales de la pharmacie DEDRON-VICCA, de la pharmacie de Bretagne et de la pharmacie DE LA BRETESCHE, pour le savoir qu'ils m'ont transmis pendant ma formation, pour leurs conseils et leur bonne humeur.

Enfin, merci à mes proches, ma famille et ma belle-famille pour leur soutien, leur accompagnement et leur patience pendant ces années d'étude.

Table des matières

Liste des figures.....	p.8
Liste des tableaux.....	p.9
Liste des annexes.....	p.10
Introduction	p.11
I- Caractérisation des résidus médicamenteux dans l'environnement	p.12
I.1 Sources.....	p.12
I.1.1 Industries pharmaceutiques.....	p.12
I.1.2 Établissements de soins.....	p.15
I.1.3 Consommation humaine de médicaments.....	p.18
I.1.3.1 Quelques données sur la consommation de médicaments en France.....	p.18
I.1.3.2 Circuit du médicament après administration à l'homme.....	p.21
I.1.3.3 Diffusion des rejets humains dans l'environnement.....	p.22
I.1.3.4 Devenir des médicaments humains non utilisés.....	p.23
I.1.4 Consommation animale de médicaments.....	p.25
I.1.4.1 Données sur la consommation de médicaments vétérinaires en France.....	p.25
I.1.4.2 Devenir des rejets animaux dans l'environnement.....	p.28
I.1.5 Stations d'épuration.....	p.29
I.1.5.1 Techniques de traitement des eaux.....	p.29
I.1.5.2 Données de concentration dans les eaux brutes vs eaux traitées.....	p.30
I.2 Devenir des résidus médicamenteux.....	p.34
I.2.1 Processus naturels de dégradation.....	p.34
I.2.1.1 Dégradation abiotique (physico-chimique).....	p.34
I.2.1.2 Biodégradation.....	p.36
I.2.2 Distribution dans l'environnement.....	p.37
I.2.2.1 Mécanismes de distribution.....	p.37
I.2.2.2 Concentrations des résidus médicamenteux dans les milieux naturels.....	p.39
II- Réglementation et contrôle	p.45
II.1 Réglementation.....	p.45
II.1.1 Applicable aux sources potentielles de pollution.....	p.45
II.1.1.1 Activités industrielles.....	p.45

II.1.1.2 Stations de traitement des eaux.....	p.47
II.1.1.3 Déchets hospitaliers.....	p.48
II.1.2 Applicable aux substances chimiques.....	p.48
II.1.2.1 Directives cadres sur l'eau.....	p.49
II.1.2.2 Transposition en droit national.....	p.50
II.1.2.3 Système REACH.....	p.51
II.1.3 Spécifique aux substances pharmaceutiques.....	p.53
II.2 Évaluation, contrôle.....	p.57
II.2.1 Plans nationaux développés pour l'environnement et la santé	p.57
II.2.1.1 Plan national santé-environnement (PNSE)	p.57
II.2.1.2 Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM).....	p.59
II.2.1.3 Autres mesures gouvernementales sur l'environnement.....	p.60
II.2.2 Méthodes analytiques utilisées et leurs limites.....	p.61
II.2.2.1 Préparation des échantillons avant analyse.....	p.61
II.2.2.2 Extraction des résidus pharmaceutiques.....	p.61
II.2.2.2.1 Extraction en phase liquide.....	p.61
II.2.2.2.2 Extraction en phase solide.....	p.63
II.2.2.3 Séparation, identification, quantification des composés pharmaceutiques.....	p.63
II.2.2.4 Limites des méthodes d'analyses des résidus pharmaceutiques.....	p.64
III- Risques et évaluation de la toxicité des résidus de médicaments dans l'environnement.....	p.65
III.1 Identification des dangers et des risques.....	p.65
III.1.1 Priorisation des principes actifs médicamenteux.....	p.66
III.1.2 Bioaccumulation, bioconcentration et biodégradabilité.....	p.70
III.2 Effets des résidus médicamenteux sur les milieux naturels et sur l'homme... p.72	
III.2.1 Données d'écotoxicité.....	p.72
III.2.1.1 Principes généraux d'écotoxicologie.....	p.72
III.2.1.2 Écotoxicité de quelques classes de médicaments.....	p.73
III.2.1.3 Tests d'écotoxicité chronique.....	p.74
III.2.2 Conséquences sur l'environnement.....	p.75
III.2.2.1 Antibiorésistance.....	p.76
III.2.2.2 Perturbations de la diversité microbienne.....	p.77
III.2.2.3 Perturbations des processus biochimiques et histologiques.....	p.77
III.2.2.4 Contamination de la chaîne alimentaire.....	p.78

III.2.2.5 Génotoxicité.....	p.78
III.2.2.6 Perturbations endocriniennes.....	p.79
III.2.3 Conséquences pour l'Homme.....	p.80
III.2.3.1 Voies d'exposition.....	p.80
III.2.3.2 Nocivité et risques chez l'Homme.....	p.81
III.2.4 Effets des mélanges de résidus médicamenteux.....	p.83
Conclusion.....	p.85
Annexes.....	p.87

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisation du diazépam.....	p.22
Figure 2 : Évolution de l'exposition des animaux aux fluoroquinolones en fonction des années.....	p.27
Figure 3 : Évolution de l'exposition aux céphalosporines par voie parentérale en fonction des années.....	p.27
Figure 4 : Occurrence de différentes molécules quantifiées en eaux d'origine superficielle.....	p.32
Figure 5 : Occurrence de différentes molécules quantifiées en eaux d'origine souterraine.....	p.32
Figure 6 : Dérivés issus de la photodégradation de l'acide clofibrique.....	p.35
Figure 7 : Dérivés issus de la photodégradation de la carbamazépine.....	p.35
Figure 8 : Les différents processus impliqués dans la dispersion environnementale d'un polluant.....	p.37
Figure 9 : Schéma bilan des sources et voies possibles des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique.....	p.44
Figure 10 : Méthode de priorisation des principes actifs médicamenteux.....	p.67

Liste des tableaux

Tableau I : Concentrations dans les effluents d'une industrie pharmaceutique en Suède....	p.14
Tableau II : Concentrations (en ng/L) de principes actifs dans les effluents de l'hôpital d'Annemasse.....	p.16
Tableau III : Classement des 20 classes de médicaments les plus vendues en 2013.....	p.19
Tableau IV : Classement des 30 principes actifs les plus vendus (en quantités) en France en 2013.....	p.20
Tableau V: Répartition des ventes d'antibiotiques vétérinaires en 2014 entre les différentes espèces (en tonnage d'antibiotiques et en quantité d'antibiotique par kilogramme animal).....	p.25
Tableau VI : Répartition des ventes par famille d'antibiotiques et par voie d'administration en 2014 (en tonnage de matière active).....	p.26
Tableau VII : Fréquence de détection et de quantification de molécules médicamenteuses dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes	p.31
Tableau VIII : Les principes actifs pharmaceutiques détectés en France, dans les eaux de surface (fleuves, rivières, estuaires), les eaux souterraines et les eaux marines (liste non exhaustive).....	p.43
Tableau IX : Limites de qualité des eaux destinées à la consommation humaine.....	p.47
Tableau X : Approche échelonnée de l'évaluation du risque environnemental.....	p.54
Tableau XI : Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires.....	p.68
Tableau XII : Liste des médicaments vétérinaires prioritaires.....	p.69
Tableau XIII : Demi-vies (DT50) de principes actifs selon les milieux environnementaux.	p.71

Liste des annexes

- Annexe I : Schéma du circuit Cyclamed de valorisation des médicaments non utilisés..... p.87
- Annexe II : Définition des termes indiqués par la directive n° 2000/60/CE du 23/10/2000
établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de
l'eau..... p.88
- Annexe III : Liste indicative des principaux polluants établie par la directive n° 2000/60/CE
du 23/10/2000..... p.89

Introduction

Parmi les différents enjeux de notre époque, la préservation de l'environnement tient une place importante. Face à des pressions de plus en plus fortes, se pose la question de la pollution des milieux naturels, aquatiques et terrestres notamment. Elle peut être d'origine infectieuse (bactéries, virus, parasites) ou toxicologique (composés organiques, médicaments,...).

J'ai choisi d'aborder, dans cette thèse, la contamination de l'environnement par les substances médicamenteuses. En effet, face à la consommation toujours plus importante de médicaments dans les pays industrialisés, un nombre croissant d'études décrivent la présence de principes actifs médicamenteux disséminés dans l'environnement. Les premiers rapports sur les produits pharmaceutiques dans les eaux résiduaires et dans les eaux de surface ont été publiés aux États-Unis dans les années 1970.¹ Avec l'évolution des techniques analytiques, il a été possible de rechercher de façon plus sensible et plus rapide les xénobiotiques présents dans les eaux et dans les sols.

Il s'agit ici de faire un constat de la pollution environnementale provoquée par les médicaments. Plusieurs questions peuvent se poser : d'où provient cette pollution ? Dans quelles mesures la retrouve-t-on dans les milieux naturels ? Une réglementation spécifique à ce nouveau genre de pollution est-elle mise en œuvre en France et en Europe ? Quels sont les effets potentiels de cette micro-pollution au niveau humain, d'une part, et de la faune et de la flore, d'autre part ?

Nous nous intéresserons, tout d'abord, à la caractérisation des résidus médicamenteux dans l'environnement, en détaillant les sources de pollution et le devenir environnemental de ces résidus. Face à ce constat, nous verrons ensuite la réglementation en vigueur aux niveaux national et européen, ainsi que les contrôles mis en place pour limiter cette contamination pharmaceutique. Enfin, nous identifierons les risques que cette contamination représente et étudierons les éventuels effets toxiques, qu'ils soient aigus ou chroniques.

¹ GARRISON A.W., *et al.*, 1976. *Analysis of organic compounds in domestic wastewaters*. In: *Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water*. Ann Arbor, MI: Ann Arbor Science Publishers. pp 517-556

I- Caractérisation des résidus médicamenteux dans l'environnement

Afin de comprendre les éventuelles conséquences de la présence de résidus de médicaments dans l'environnement, il convient tout d'abord de connaître comment ils se définissent, leurs origines et leurs caractéristiques. La notion de résidus médicamenteux ne se limite pas exclusivement aux médicaments « finis », retrouvés dans les pharmacies hospitalières et d'officine. En amont, il existe des étapes génératrices de dérivés secondaires ; et, en aval, les métabolites rejetés suite au parcours du principe actif dans le corps humain ou animal. Il faut donc tenir compte de toutes ces substances lors de cet exposé.

I.1 Sources

Le cycle de vie d'un médicament s'étend de la recherche de composés actifs jusqu'à son élimination par l'organisme. Tout au long de sa vie, un médicament est ainsi susceptible de contaminer l'environnement. On peut distinguer deux types de sources :

- les sources d'émissions ponctuelles, clairement identifiées (industries, hôpitaux, élevages industriels)
- les sources d'émissions diffuses (rejets humains, rejets animaux, déchets humains)

I.1.1 Industries pharmaceutiques (sites de recherche & de production des médicaments)

La conception d'un médicament commence par la recherche de molécules actives, issues de la synthèse chimique ou de l'extraction à partir d'un organisme (animal, végétal, fongique). Puis, la fabrication du principe actif est réalisée à grande échelle et la production de la spécialité pharmaceutique termine ce processus (formulation, conditionnement).

Chacun de ces niveaux est susceptible de rejeter des dérivés médicamenteux. La phase de recherche et de développement inclut le développement chimique (production du principe actif), les travaux analytiques associés à la production (contrôle des lots, étude de stabilité, analyse structurale et physico-chimique), le développement galénique (pré-formulation) et les études sur la pharmacocinétique et le métabolisme des molécules. Les eaux entrant en contact avec les polluants industriels sont définies comme des eaux de procédés ; par exemple, les eaux provenant des opérations d'extraction d'un antibiotique dans des milieux de culture. Les solvants (pour extraction, filtration), les produits de réactions secondaires, les résidus de distillation constituent aussi les déchets de cette première phase.

Concernant la formulation du médicament, des déchets tels que les eaux de lavage des équipements (cuves de mélangeage, broyeurs, granulateurs, compresseurs) constituent une des sources de pollution. Ces déchets liquides subissent également des traitements physico-chimiques (oxydation par rayons ultraviolets,...) et biologiques pour atténuer leur toxicité.² Les effluents sont ensuite relargués dans l'environnement (rivière, fleuve), dans un réseau d'assainissement collectif ou dans un collecteur spécifique à l'industrie. Les médicaments ne répondant pas aux normes qualité subissent, par ailleurs, une incinération.

Les industries ont un intérêt économique à améliorer leurs procédés de fabrication. En effet, réduire la consommation en eaux de procédés peut diminuer les coûts liés à leur traitement de dépollution, et abaisser les taxes de rejets, tout en réduisant les risques pour l'environnement.

De plus en plus de données sont disponibles sur la pollution de l'environnement liée à la fabrication industrielle des médicaments. Quelques études de contamination pharmaceutique des eaux recueillant les effluents d'usines de production ont été réalisées. Néanmoins, il s'agit de sources étrangères, puisque, malgré les recherches, aucune donnée chiffrée n'est accessible à ce sujet en France, pour le grand public.

La première étude concerne des sites pharmaceutiques situés en Inde.³ Elle concerne l'analyse des eaux d'un site de traitement recueillant les effluents d'une importante zone industrielle (environ quatre-vingt dix usines de production de principes actifs). Des concentrations très élevées en fluoroquinolones (de 150µg/L pour l'ofloxacin jusqu'à 31 mg/L pour la ciprofloxacine) ont été détectées dans l'eau. Cela équivaut à relarguer 45 kilogrammes de ciprofloxacine par jour et s'avère supérieur à la concentration plasmatique recommandée en thérapeutique humaine (2,5 à 4 mg/L).⁴ Le losartan et la cétirizine arrivaient ensuite avec des concentrations respectives de 1,4mg/L et 2,5mg/L.

En Chine, une concentration de 19,5mg/L en oxytétracycline a été retrouvée dans les effluents d'une industrie pharmaceutique (l'équivalent de 100 tonnes par an).⁵ Il est important de noter que l'Inde et la Chine concentraient 44,6% de la production mondiale de principes actifs pour le marché du générique en 2005.⁶

² MARTZ M., *Effective wastewater treatment in the pharmaceutical industry* in *Pharmaceutical engineering*. November/december 2012, vol. 32, n°6.

³ LARSSON J., *et al.*, 2007. *Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals*. *Journal of Hazardous Materials* (Impact Factor: 4.53). 10/2007; 148(3):751-5

⁴ SCHULZ M., *et al.*, 2012. *Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics*. *Crit Care*. 2012 Jul 26;16(4):R136

⁵ LI D., *et al.* 2008. *Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river*. *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 80–86

⁶ CPA. 2006. *Competition in the World APIs Market*. Chemical pharmaceutical generic association, Milan, Italy.

Cependant, les résultats diffèrent selon le développement socio-économique des pays et leur investissement en matière d'écologie et de développement durable. Aux États-Unis, dans les eaux situées en aval d'usines de production de médicaments, après recherches d'opiacés, des concentrations importantes ont été retrouvées en aval de sites de traitement des eaux recueillant les effluents de sites de production pharmaceutiques.⁷ En Suède, l'effluent final issu d'un site de recherche et développement, contenait des concentrations en principes actifs allant du ng/L au µg/L (cf. tableau I).

Tableau I : Concentrations dans les effluents d'une industrie pharmaceutique en Suède⁸

Principe actif	Concentration (µg/L)	Principe actif	Concentration (µg/L)
Bambutérol	3,1 à 6,0	Métoprolol	0,77 à 2,2
Budésonide	< 0,1	Bupivacaïne	0,12 à 2,3
Terbutaline	< 0,05	Lidocaïne	0,08 à 0,84
Candésartan	< 0,25	Mépipacaïne	0,24 à 4,9
Féلودipine	0,04 à 0,31	Ropivacaïne	4,3 à 31

En Allemagne, des prélèvements ont été réalisés dans le Main, avant et après une unité de production de médicaments. Alors qu'ils étaient indétectables par HPLC-MS en amont de l'industrie et dans les autres rivières proches, le 4-aminoantipyrine (un réactif de synthèse) et le glibenclamide étaient retrouvés à des concentrations respectives de 0,63µg/L et 12ng/L en aval. De plus, ces deux composés étaient produits par le site pharmaceutique en question.⁹

En France, dans la rivière Dore (Puy de Dôme) en aval d'une usine de production de médicaments, de multiples composés pharmaceutiques ont été retrouvés. Il s'agit principalement de corticostéroïdes (dexaméthasone, spironolactone, canrénone, 6α-méthylprednisolone, prednisolone, hydrocortisone) et d'antibiotiques (roxithromycine). Il est important de préciser que l'industrie concernée produit ces substances-là.¹⁰ Cependant, les méthodes utilisées par l'étude ne permettent pas de connaître leur concentration dans l'eau, précisant simplement qu'elles sont « élevées » à un kilomètre en aval du site de production.¹¹ Un article avance même des concentrations pour plusieurs de ces composés (dexaméthasone, spironolactone et canrénone) au même site de prélèvement de la rivière, de l'ordre de 10 µg/L.¹²

⁷ PHILIPS P.J., et al., 2010. *Pharmaceutical Formulation Facilities as Sources of Opioids and Other Pharmaceuticals to Wastewater Treatment Plant Effluents*. Environ Sci Technol. 2010 Jul 1; 44(13): 4910–4916.

⁸ BOEGARD C., et al., 2008. *The concentrations and potential environmental impact of pharmaceuticals in the effluent from a major Astrazeneca manufacturing facility*. KNAPPE – Pharmaceutical products in the environment : trends toward lowering occurrence and impact. Nîmes - France

⁹ TERNES T.A., et al., 2001. *Determination of neutral pharmaceuticals in wastewaters and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry*, J Chromatogr A, 2001, 938, 175-185

¹⁰ Site internet de Sanofi France – usine de Vertolaye (Puy de Dôme) :

<http://www.sanofi.fr/l/fr/fr/layout.jsp?cnt=36814092-0AE2-431F-AB6B-830A99A7B8E1>

¹¹ SANCHEZ, W. et al, 2011. *Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges*. Environment International 37(8): 1342-1348.

¹² GILBERT, N., 2011. *Drug waste harms fish*. Nature 476 (7360): 265-265.

Au final, il est difficile d'extrapoler des cas particuliers à une plus grande échelle, les contrôles et normes en vigueur étant différents selon les pays. Dans les pays en développement, on trouve des eaux issues de l'industrie pharmaceutique fortement concentrées en principes actifs, en l'absence de législation spécifique. Dans les pays du « Nord », il s'agit, la plupart du temps, de traces médicamenteuses (de l'ordre du ng/L ou du µg/L). L'office national de l'eau et des milieux aquatiques (ONEMA) et l'institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) considéraient, en 2009, que « les rejets et les pertes lors des procédés de fabrication des substances » pharmaceutiques constituaient une « source mineure ».¹³

I.1.2 Établissements de soins

Les établissements de soins génèrent des effluents contenant des médicaments, mais aussi des désinfectants (du glutaraldéhyde¹⁴ par exemple). Les caractéristiques de leurs eaux usées diffèrent sensiblement à cause de facteurs variés : nombre de lits, types d'unités de soins, services généraux de la structure (cuisine, blanchisserie, *etc.*), médicaments répertoriés dans l'établissement.

Habituellement, les effluents de l'hôpital sont rejetés dans le réseau public d'assainissement, et sont traités mutuellement avec les eaux usées domestiques dans les stations d'épuration municipales. Les établissements de santé ont donc une part de responsabilité dans la présence de médicaments dans les réseaux d'assainissement, mais il reste à préciser dans quelle mesure et les types de produits pharmaceutiques.

Un premier constat peut être dressé : de nombreux auteurs décrivent la présence de composés pharmaceutiques dans les eaux usées des hôpitaux. Néanmoins, les données sur ce sujet varient sensiblement en fonction des pays (référentiels de prescription différents), en fonction des structures hospitalières, sans compter sur la notion de saisonnalité (due aux maladies hivernales notamment).

Les anti-inflammatoires, les antalgiques et les produits de contraste figurent parmi les trois classes thérapeutiques les plus largement détectées dans les effluents hospitaliers.^{15,16}

¹³ ONEMA et INERIS. *Les substances émergentes dans l'environnement* - Note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle. 2009

¹⁴ EMMANUEL E., *et al.*, 2005. *Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network*. J Hazard Mater. 2005 Jan 14;117(1):1-11.

¹⁵ SANTOS L.H., *et al.*, 2013. *Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals*. Sci Total Environ. 2013 Sep 1;461-62:302-16.

¹⁶ VERLICCHI P., *et al.*, 2010. *Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options*. Journal of Hydrology 389 (2010) 416–428.

On retrouve entre autres, dans un hôpital norvégien, du paracétamol, de l'ibuprofène, du diclofénac, de la carbamazépine, du métoprolol,¹⁷ pour des concentrations allant de 300µg/L à 10ng/L. Il a été également étudié l'origine des médicaments parvenant à une station de traitement des eaux. Le paracétamol et le propranolol issus des effluents hospitaliers comptaient pour 11 à 12% de la charge totale de paracétamol et de propranolol entrant dans la station d'épuration. Les autres médicaments provenant des hôpitaux représentaient plutôt 2% ou moins de la charge totale.¹⁷

En outre, la concentration d'iopromide (ULTRAVIST®), un agent de contraste iodé, atteint, dans les effluents d'un hôpital portugais, 611,4µg/L, et s'avère être la plus élevée des soixante-dix huit principes actifs testés.

En ce qui concerne les établissements de soins français, quelques études quantifient leur élimination de résidus médicamenteux.

Des prélèvements d'effluent ont été effectués au niveau du collecteur principal d'un hôpital d'une grande ville du sud-est de la France. Ils ont montré la présence de bêta-bloquants à des concentrations moyennes situées entre 4 ng/L pour l'oxprénolol et 5,390 µg/L pour l'acébutolol.¹⁸ L'aténolol était également détecté à une concentration de l'ordre du µg/L (3,53 µg/L précisément).

En Haute-Savoie, deux campagnes de prélèvements ont été réalisées dans les effluents d'un hôpital, en février et mai 2011. Les résultats sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : Concentrations (en ng/L) de principes actifs dans les effluents de l'hôpital d'Annemasse¹⁹

Principes actifs	1 ^{ère} campagne (février 2011)	2 ^{ème} campagne (mai 2011)	Moyenne des 2 campagnes
Aténolol	2134	796	1465
Propranolol	30	603	317
Ciprofloxacine	76,2	9449	4762
Sulfaméthoxazole	642	1870	1256
Carbamazépine	3	36	19,5
Paracétamol	56,1	98,8	77,5
Ibuprofène	1614	1729	1672
Kétoprofène	401	143	272
Acide salicylique	40	34	37
Diclofénac	11	<1,0	< 6,0
Éconazole	< 1,2	28	< 14,6

¹⁷ LANGFORD K.H. & THOMAS K.V., *Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works*. Environ Int. 2009 Jul;35(5):766-70.

¹⁸ BOILLOT C. *et al.*, 2008. *Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux effluents hospitaliers : application à un hôpital d'une grande ville française*. Communication orale. *Les effluents liquides des établissements de santé : Etat des lieux et perspectives de gestion*, Congrès de Chambéry, Novembre 2008.

¹⁹ PERRODIN Y. *et al.*, 2012. *A priori assessment of ecotoxicological risks linked to building a hospital*. Chemosphere, Volume 90, Issue 3, January 2013, Pages 1037–1046.

Il est déjà possible de noter que les concentrations varient d'une campagne de prélèvements à l'autre. C'est notamment le cas pour la ciprofloxacine, dont la concentration est multipliée par plus de 120 fois, suggérant un fort épisode infectieux hospitalier lors de la deuxième série de prélèvements. Outre la ciprofloxacine, les composés pharmaceutiques présents en plus grande concentration (de l'ordre du $\mu\text{g/L}$) sont l'ibuprofène, l'aténolol et le sulfaméthoxazole.

Près de Sète (dans l'Hérault), une hausse de concentration en gadolinium de 73 à 570 pmol/L a été mesurée dans les effluents de quatre stations d'épuration, de 8 à 19 pmol/L dans la rivière Vene et de 5,4 pmol/L dans un étang de l'Hérault.²⁰ Le gadolinium est utilisé en médecine humaine comme produit de diagnostic pour IRM sous forme de complexes (GADOVIST[®], MAGNEVIST[®], *etc.*). C'est un élément chimique (Gd) de la famille des lanthanides, naturellement présent dans l'environnement. Néanmoins, l'augmentation de la teneur en gadolinium est observée seulement en aval des stations d'épuration, ce qui laisse présager de son origine anthropique. Une autre étude a mesuré une concentration en gadolinium dans les effluents hospitaliers de l'ordre de $5\mu\text{g/L}$.²¹

Dans une moindre mesure, certains médicaments plus spécifiques aux centres de soins, tels que les anti-cancéreux, les immunosuppresseurs, sont aussi découverts dans les eaux rejetées par les centres hospitaliers.²²

Concernant les anti-cancéreux, le 5-fluorouracile (5-FU) était mesuré à une concentration allant jusqu'à $5,8\mu\text{g/L}$ dans les effluents hospitaliers avec une moyenne de l'ordre du dixième de $\mu\text{g/L}$.²¹

En raison de la grande quantité de médicaments administrés quotidiennement, les établissements de santé sont considérés par l'ONEMA et l'INERIS comme des « points noirs » en termes de pollution de l'environnement par les substances médicamenteuses.¹³

Pour limiter la diffusion des principes actifs rejetés hors des centres de soins, il apparaîtrait pertinent que les effluents hospitaliers subissent des traitements avant d'être déversés dans les réseaux d'assainissement collectif. Comme nous l'évoquerons dans la deuxième partie de la thèse, la réglementation actuelle n'impose aucune mesure des résidus médicamenteux dans les effluents hospitaliers.

²⁰ ELBAZ-POULICHET F. *et al.*, 2002. *Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of Southern France*. Water Research 36 (2002) 1102–1105.

²¹ MULLOT J.-U., 2009. *Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers*. Thèse de recherche, faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, université Paris-Sud 11.

²² Académie nationale de pharmacie, 2008. Rapport « Médicaments et environnement ».

Il est important de noter qu'actuellement la tendance est de réduire les séjours hospitaliers et de promulguer la médecine ambulatoire. Cela a pour conséquence d'augmenter la proportion de rejets domestiques de principes actifs médicamenteux et de favoriser leur diffusion de façon non contrôlée.

I.1.3 Consommation humaine de médicaments

I.1.3.1 Quelques données sur la consommation de médicaments en France

En 2013, on retrouvait sur le marché français du médicament, 2 800 substances actives différentes, correspondant à 11 000 spécialités. La consommation de médicaments s'est élevée à un peu moins de 3,1 milliards de boîtes en 2013 et se trouve en léger recul par rapport à 2012 (baisse de 1,4% sur un an). En moyenne, un Français consomme 48 boîtes de médicaments par an.²³

En ville, les spécialités soumises à prescription obligatoire sont les plus vendues : 54% de la quantité totale. En officine, le paracétamol est la molécule la plus vendue en termes de quantités et les analgésiques représentent la classe la plus vendue quantitativement.

À l'échelle mondiale, en 2008, la France était le quatrième consommateur de médicaments à usage humain (après les États-Unis, le Japon et l'Allemagne).²²

²³ ANSM – Rapport « Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 ». Édition de juin 2014

Tableau III : Classement des 20 classes de médicaments les plus vendues en 2013 ²³

Rang	Classe	Unités vendues en 2013 (en millions de boîtes)	Pourcentage de croissance 2013 (par rapport à 2012)	Part de marché en 2013
1	Analgésiques	740	+ 5,1 %	21,9 %
2	Psycholeptiques	162	-1,1 %	5,2 %
3	Antibactériens à usage systémique	134	-0,9 %	4,3 %
4	Médicaments pour les troubles de l'acidité	104	+4,7 %	3,3 %
5	Médicaments ophtalmologiques	84	-1,8 %	2,7 %
6	Antithrombotiques	76	+ 2,6 %	2,4 %
7	Médicaments du rhume et de la toux	75	- 10,3 %	2,4 %
8	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	74	-3,2 %	2,4 %
9	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	74	-5,4 %	2,4 %
10	Pyschoanaleptiques	67	-3,2 %	2,1 %
11	Médicaments du diabète	66	-0,9 %	2,1 %
12	Anti-inflammatoire et anti-rhumatismaux	65	-12,0 %	2,1 %
13	Tous autres médicaments	63	4,6 %	2,8 %
14	Laxatifs	63	-0,2 %	2,0 %
15	Vitamines	62	+ 21,7 %	2,0 %
16	Hypolipémiants	61	-11,9 %	1,9 %
17	Préparations nasales	58	+3,1 %	1,9 %
18	Anti-histaminiques à usage systémique	56	-1,0 %	1,8 %
19	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	52	-9,6 %	1,7 %
20	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	52	-0,8 %	1,7 %

Tableau IV : classement des 30 principes actifs les plus vendus (en quantités) en France en 2013 ²³

Rang	Principe actif	Classe thérapeutique	Part de marché cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	-
2	Ibuprofène	Anti-inflammatoire non stéroïdien	-
3	Codéine en association	Antalgique	20,1%
4	Tramadol en association	Antalgique	-
5	Amoxicilline	Antibiotique	-
6	Cholécalciférol (vitamine D ₃)	Vitamine D	24,1%
7	Acide acétylsalicylique	Anti-thrombotique	-
8	Lévothyroxine	Médicament de la thyroïde	-
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	27,5%
10	Paracétamol en association	Antalgique	-
11	Metformine	Anti-diabétique	-
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire non stéroïdien	30,0%
13	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	-
14	Zolpidem	Hypnotique	-
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	32,2%
16	Macrogol	Laxatif	-
17	Amoxicilline + ac. clavulanique	Antibiotique	-
18	Alprazolam	Anxiolytique	34,2%
19	Furosémide	Diurétique	-
20	Zopiclone	Hypnotique	-
21	Méthadone	Traitement substitutif aux opiacés	36,0%
22	Prednisolone	Anti-inflammatoire stéroïdien	-
23	Bisoprolol	Béta-bloquant	-
24	Chlorhexidine en association	Antiseptique local	37,6%
25	Larmes artificielles et autres préparations	Médicament ophtalmologique	-
26	Atorvastatine	Hypolipémiant	-
27	Lidocaïne/prilocaine	Anesthésique local	39,1%
28	Lévonorgestrel/éthinyeslradiol	Contraceptif hormonal	-
29	Paroxétine	Anti-dépresseur	-
30	Pantoprazole	Anti-ulcéreux	40,4%

I.1.3.2 Circuit du médicament après administration à l'homme

L'utilisation humaine de médicaments est issue des prescriptions médicales, de l'automédication et des conseils pharmaceutiques.

Une fois le médicament administré à un organisme humain ou animal, il se diffuse dans l'organisme puis peut subir une métabolisation, qui va engendrer des dérivés secondaires du principe actif appelés métabolites. Ces réactions de métabolisation ont pour but de modifier chimiquement le principe actif et faciliter son élimination de l'organisme.

Les biotransformations des médicaments sont souvent dépendantes d'enzymes mais certaines d'entre elles se font sans (hydrolyse en milieu acide ou alcalin par exemple).

Schématiquement on distingue deux phases de métabolisation, selon les processus de transformation induits par les enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

Les réactions de phase I englobent les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Ce sont des biotransformations qui conduisent à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH₂) ou des carboxyles (-COOH). Les réactions d'oxydation sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles sont catalysées par des enzymes (monooxygénases) de la famille du cytochrome P450. Les réactions de réduction et d'hydrolyse sont moins fréquentes et n'interviennent pas exclusivement au niveau hépatique (respectivement grâce au microbiote intestinal et aux niveaux tissulaires et plasmatiques).

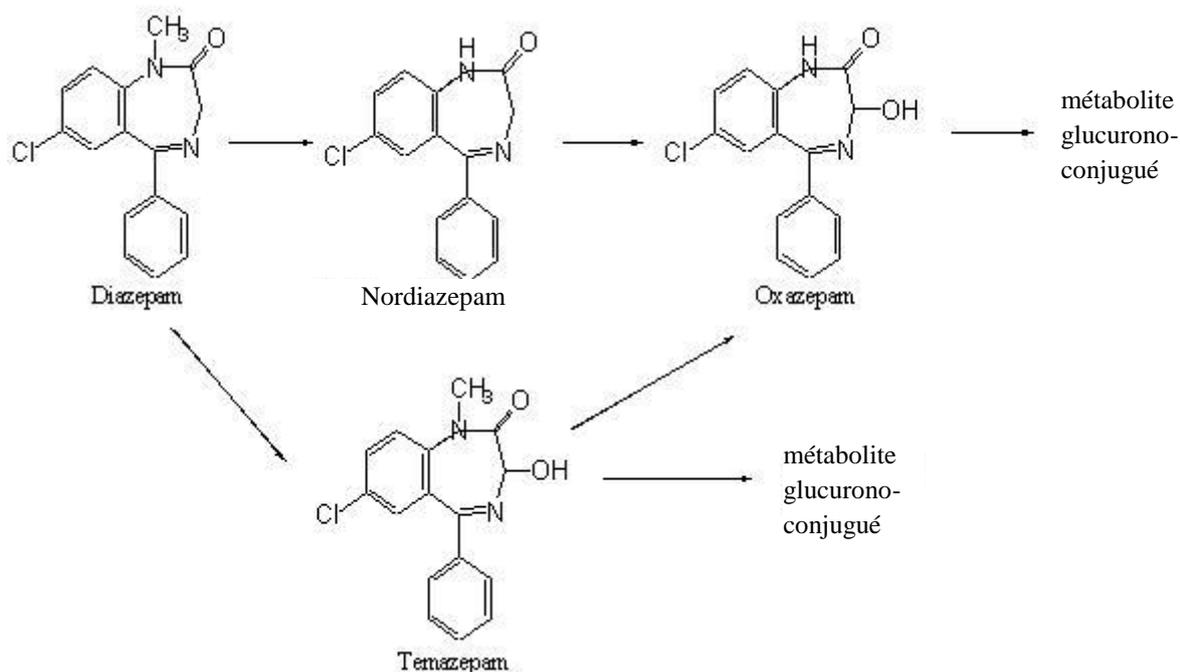
Ensuite, les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être conjugués : il s'agit des réactions de phase II, destinées à rendre la molécule hydrosoluble afin d'accélérer son élimination. Les mécanismes de conjugaison humains font intervenir des composés de type acide glucuronique (glucuroconjugaison), glutathion, sulfate (sulfoconjugaison) ou acétyl (acétylation). La glucuroconjugaison est la plus fréquente et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuronides sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile.

Ainsi, on retrouve ces métabolites (voire le principe actif même) dans les urines ou les selles, en quantités plus ou moins importantes selon leurs caractéristiques physico-chimiques. Par exemple, l'amoxicilline est en partie transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque : environ 20 % de la dose absorbée est sous cette forme dans les urines alors que le reste (70 à 80% de la dose administrée) est excrété dans les urines sous forme active.²⁴

²⁴ Résumé des caractéristiques du produit du Clamoxyl® 1g comprimés. Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM.

À l'inverse, le diazépam subit de nombreuses biotransformations et n'est retrouvé dans les urines sous forme inchangée qu'à un pourcentage très négligeable (< 0,1 % de la dose absorbée)²⁵ (cf. figure 1). Il est intéressant de noter que certains des produits de transformation restent pharmacologiquement actifs (nordiazépam et oxazépam)

Figure 1 : Métabolisation du diazépam



Toutes les molécules mères et ses métabolites (pharmacologiquement actifs ou non) sont rejetés dans les eaux usées puis subiront ultérieurement différents traitements physico-chimiques, ou seront rejetés directement dans l'environnement.

I.1.3.3 Diffusion des rejets humains dans l'environnement

Les eaux usées sont considérées comme la principale porte d'entrée des médicaments dans l'environnement.²⁶ De nombreux composés pharmaceutiques sont présents à concentrations élevée dans les eaux usées urbaines. Cela représente donc un risque d'autant plus grand qu'une partie de ces rejets soit diffusée dans d'autres compartiments environnementaux.

²⁵ Résumé des caractéristiques du produit du Valium® 10mg comprimés. Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM.

²⁶ DAUGHTON, C.G. & RUHOY, I.S., 2009. *Environmental footprint of pharmaceuticals: The significance of factors beyond direct excretion to sewers*. Environmental Toxicology and Chemistry, 28: 2495–2521.

Par exemple, l'ibuprofène est retrouvé à des concentrations pouvant aller jusqu'à 3,8 µg/L²⁷ dans les eaux usées non traitées des villes, sans tenir compte de ses différents métabolites. Toutefois, il est éliminé en grande partie par les stations de traitement des eaux, comme nous le verrons ultérieurement.²⁸

Les eaux traitées sont ensuite déversées dans les milieux naturels : les résidus médicamenteux qu'elles contiennent se répandent dans les sols et dans les milieux aquatiques (eaux de surface, eaux souterraines, milieux marins).

I.1.3.4 Devenir des médicaments humains non utilisés

En complément de la réelle administration humaine de médicaments, il faut prendre en compte les médicaments non utilisés (MNU). Il s'agit des médicaments délivrés au public mais qui restent inutilisés, du fait d'une mauvaise observance du traitement, d'intolérance ou d'allergie, de conditionnements non adaptés à la durée de traitement, etc. En 2005, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) pointait comme cause de ce gaspillage les prescriptions de médicaments « largement excessives (entre 30 et 70%) par rapport aux recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) ou aux indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ». Et d'ajouter que « le taux de déchets collectés par Cyclamed est directement lié à l'importance de la prescription ». Les officines de pharmacie et les pharmacies à usage intérieur sont tenues de collecter gratuitement les médicaments à usage humain non utilisés, apportés par les particuliers qui les détiennent.²⁹

Ces MNU sont ensuite tous détruits par incinération dans un circuit sécurisé Cyclamed (créé depuis 1993), décrit dans l'annexe I. Le gisement annuel de MNU pour toute la population française s'élevait à 23300 tonnes en 2012.³⁰ Pour comparaison, un sondage de l'association Cyclamed réalisé en 2013, place les MNU comme les déchets les moins triés parmi tous les autres (verre, papier, piles, ampoules,...).³¹ 30% des sondés avouent trier peu ou pas les MNU quand 69% le font souvent ou toujours (1% ne se prononcent pas). En comparaison avec le verre (le mieux trié de l'étude), seuls 12% de l'échantillon le trient peu ou pas contre 88% qui le trient souvent ou toujours. Une très grande majorité du panel (90%)

²⁷ HILTON M.J. & THOMAS K.V., *Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry*, J Chromatogr A, 2003, 1015, 129-141

²⁸ BUSER HR, *et al.*, 1999. *Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewaters*, Environ Sci Technol, 1999, 33, 2529-2535

²⁹ Loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

³⁰ Étude CSA/CYCLAMED. Évaluation du gisement des MNU à usage humain (mars 2012)

³¹ Baromètre de notoriété et des comportements à l'égard de Cyclamed (mars 2013). Étude n° 58450013

est d'accord sur le fait que la récupération des MNU par Cyclamed évite les risques de pollution de l'eau des sondés (8% ne sont pas d'accord, 2% ne se prononcent pas).

Malgré les campagnes de sensibilisation, tous les MNU ne sont pas rapportés par les patients et constituent donc une source de pollution environnementale. Pour une enquête réalisée au Royaume-Uni en 2006,³² 63,2% des personnes interrogées révélaient mettre leurs médicaments périmés ou inutilisés dans la poubelle et 11,5% les évacuaient dans les toilettes. Au final, seuls 21,8% disaient les rapporter à une pharmacie. Cette enquête a aussi déterminé que pour 100 unités vendues de métoprolol, 73,4 unités sont administrées. Le reste (correspondant à 26,6 unités) est alors réparti selon le modèle décrit précédemment : 16,8 unités dans la poubelle, 5,8 unités rapportées à la pharmacie et 3,0 unités dans les toilettes.

Il n'est alors pas étonnant de voir dans les centres de stockage des ordures une source possible de pollution de l'environnement par les médicaments. Aux États-Unis, pour un kilogramme de déchets solides municipaux, on y retrouve 8,1 mg de principes actifs médicamenteux.³³ A plusieurs reprises, des principes actifs médicamenteux ont été retrouvés dans le percolat de décharges municipales : propylphénazone (125 µg/L)³⁴, barbituriques,^{35,36} ibuprofène, acide clofibrique.³⁴ Compte-tenu du manque d'infrastructures adaptées (fuites, décharge à ciel ouvert, absence de dispositifs de récupération des eaux de ruissellement), les eaux de ruissellement se chargent en composés toxiques et se déversent dans les sols alentours. Ainsi, l'ibuprofène, présent à une concentration de 167 µg/L dans le percolat d'une décharge abandonnée, était retrouvé, 200 mètres plus loin, dans l'eau à une concentration de 97 ng/L.³⁷

³² BOUND J.P. *et al.*, *Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment*. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2006 May;21(3):301-7.

³³ MUSSON S. E. & TOWNSEND T.G., *Pharmaceutical compound content of municipal solid waste*, *J. Hazard. Mater.*, 2009, 162,730–735.

³⁴ SCHWARZBAUER J, *et al.*, *Occurrence and alteration of organic contaminants in seepage and leakage water from a waste deposit landfill*. *Water Res.* 2002;36:2275–2287.

³⁵ HOLM JV, *et al.*, *Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill*, *Environ Sci Tech*, 1995, 29, 1415-1420

³⁶ ECKEL WP, *et al.* *Pentobarbital found in groundwater*. *Groundwater.* 1993;31:801–804.

³⁷ EGGEN T. *et al.* *Municipal landfill leachates: a significant source for new and emerging pollutants*. *Sci Total Environ.* 2010 Oct 1;408(21):5147-57.

I.1.4 Consommation animale de médicaments

La contamination environnementale par les médicaments peut être, comme détaillée précédemment, d'origine humaine. Mais il convient également de prendre en compte les sources animales, notamment par l'administration de médicaments vétérinaires.

I.1.4.1 Données sur la consommation de médicaments vétérinaires en France

L'élevage d'animaux à un niveau industriel implique souvent l'utilisation massive de médicaments. Les principales classes rencontrées dans ces élevages sont, d'une part, les antibiotiques, les antiparasitaires (pour un usage préventif contre les infections et infestations et favorisé par la forte densité d'animaux et l'isolement difficile des animaux malades) et, d'autre part, les hormones (afin de modifier le cycle œstral ou de traiter les divers troubles de la reproduction).²²

Les médicaments peuvent être dispersés directement dans l'environnement (pour l'aquaculture) ou introduits indirectement par l'épandage des lisiers et purins sur les terres agricoles.

Le volume total d'antibiotiques vendus en 2014 en France est de 781,5 tonnes.³⁸ Les ventes d'antibiotiques ont diminué de 23% par rapport à 2010, principalement due à une baisse d'utilisation de deux familles d'antibiotiques : les tétracyclines et les sulfamides. Trois familles d'antibiotiques représentent 70% du total des ventes d'antibiotiques en France en 2014 : les tétracyclines, les sulfamides et les pénicillines (*cf.* tableau VI). La France se situe dans la moyenne des pays européens (en 2011, 117 mg d'antibiotiques vendus en France par kg d'animal et 111 mg par kg d'animal en Europe).

Près de 36 % du tonnage d'antibiotiques vendus est à destination des porcs, 23 % est à destination des bovins et presque autant (22,7 %) pour les volailles (*cf.* tableau V).

Il est important de préciser que les ventes d'antibiotiques ne traduisent pas directement l'exposition des animaux à ces molécules, du fait de posologies et d'activités différentes d'un antibiotique à l'autre.

Tableau V: Répartition des ventes d'antibiotiques vétérinaires en 2014 entre les différentes espèces (en tonnage d'antibiotiques et en quantité d'antibiotique par kilogramme animal)³⁸

	Bovins	Chats & Chiens	Chevaux	Poissons	Lapins	Ovins & Caprins	Porcs	Volailles	Autres	Total
Tonnage vendu	179,78	17,65	15,68	2,12	61,66	46,95	278,15	177,19	2,30	781,50
Pourcentage	23,0%	2,3%	2,0%	0,3%	7,9%	6,0%	35,6%	22,7%	0,3%	100,0%
Ventes en mg/kg	19,11	110,66	53,04	52,08	595,22	80,93	97,53	78,06	65,98	49,63

³⁸ ANSES. Rapport annuel « *Suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires en France en 2014* ».

Tableau VI : Répartition des ventes par famille d'antibiotiques et par voie d'administration en 2014 (en tonnage de matière active)³⁸

	PREMELANGES MEDICAMENTEUX	FORMES ORALES HORS PREMELANGES	INJECTABLES	INTRAMAMMAIRES ET INTRAUTERINS	TOTAL	POURCENTAGE
AMINOGLYCOSIDES	11,39	10,35	34,54	1,33	57,60	7,37%
AUTRES FAMILLES ⁸	-	1,88	0,05	0,17	2,10	0,27%
CEPHALOSPORINES 1&2G	-	5,39	0,06	1,78	7,23	0,93%
CEPHALOSPORINES 3&4G	-	-	1,59	0,41	2,00	0,26%
FLUOROQUINOLONES	-	2,60	2,29	-	4,89	0,63%
LINCOSAMIDES	1,83	1,98	0,72	0,06	4,59	0,59%
MACROLIDES	11,76	33,26	13,30	0,07	58,39	7,47%
PENICILLINES	12,62	49,40	33,34	2,79	98,15	12,56%
PHENICOLES	-	0,19	5,69	-	5,88	0,75%
PLEUROMUTILINES	2,96	3,45	0,03	-	6,44	0,82%
POLYPEPTIDES	18,90	31,86	0,55	0,11	51,43	6,58%
QUINOLONES	0,38	5,19	-	-	5,57	0,71%
SULFAMIDES	63,05	79,00	4,99	-	147,03	18,81%
TETRACYCLINES	135,86	160,28	9,63	1,67	307,44	39,34%
TRIMETHOPRIME	10,16	11,84	0,75	-	22,75	2,91%
TOTAL	268,91	396,68	107,52	8,36	781,50	100,00%
POURCENTAGE	34,41%	50,76%	13,76%	1,07%	100,00%	

Toutes espèces animales confondues (porc, bovins, lapins, volailles et carnivores domestiques), l'exposition globale des animaux aux antibiotiques en 2014 a augmenté de 11,8% par rapport à 2013, alors qu'elle était en constante diminution entre 2007 et 2013. Une loi d'octobre 2014 modifiant les conditions commerciales d'achat des antibiotiques vétérinaires a, en effet, poussé les acteurs du secteur agro-alimentaire à faire des stocks en fin d'année. La baisse entre 2007 et 2013 est liée à une politique de bon usage des antibiotiques pour les animaux vétérinaires.

Cependant, d'autres classes d'antibiotiques plus récentes, comme les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, sont de plus en plus utilisées (plus actifs et nécessitant une quantité plus faible pour le traitement). Ainsi, comparé à 1999, le niveau d'exposition des animaux aux fluoroquinolones a doublé et l'exposition aux céphalosporines a été multiplié par 2,5 (cf. figures 7 et 8). Le niveau d'exposition animale aux antibiotiques (ALEA) est donc à nuancer en fonction des espèces. Quand l'exposition estimée des porcs aux céphalosporines de 3^{ème} (C3G) et de 4^{ème} génération (C4G) a diminué de 49,2 % sur les cinq dernières années et de 24,7% pour les fluoroquinolones, au contraire celle des bovins a augmenté, sur la même période, de 36,3% pour les C3G/C4G et de 13,1% pour les fluoroquinolones. Cela s'explique par une restriction volontaire d'utilisation des

céphalosporines pour la filière porcine. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a finalement émis un appel à la vigilance pour les vétérinaires, concernant l'importance d'un usage prudent de ces familles d'antibiotiques. Les lapins, les volailles et les porcs sont les espèces les plus exposées aux antibiotiques.

Figure 2 : Évolution de l'exposition des animaux aux fluroquinolones en fonction des années³⁸

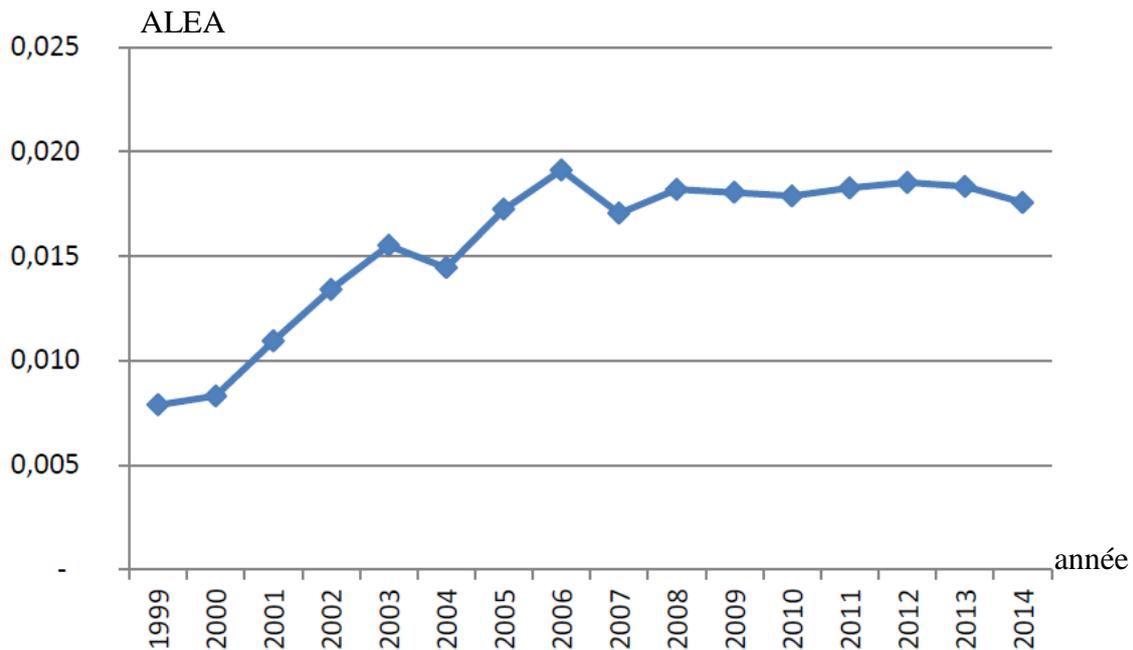
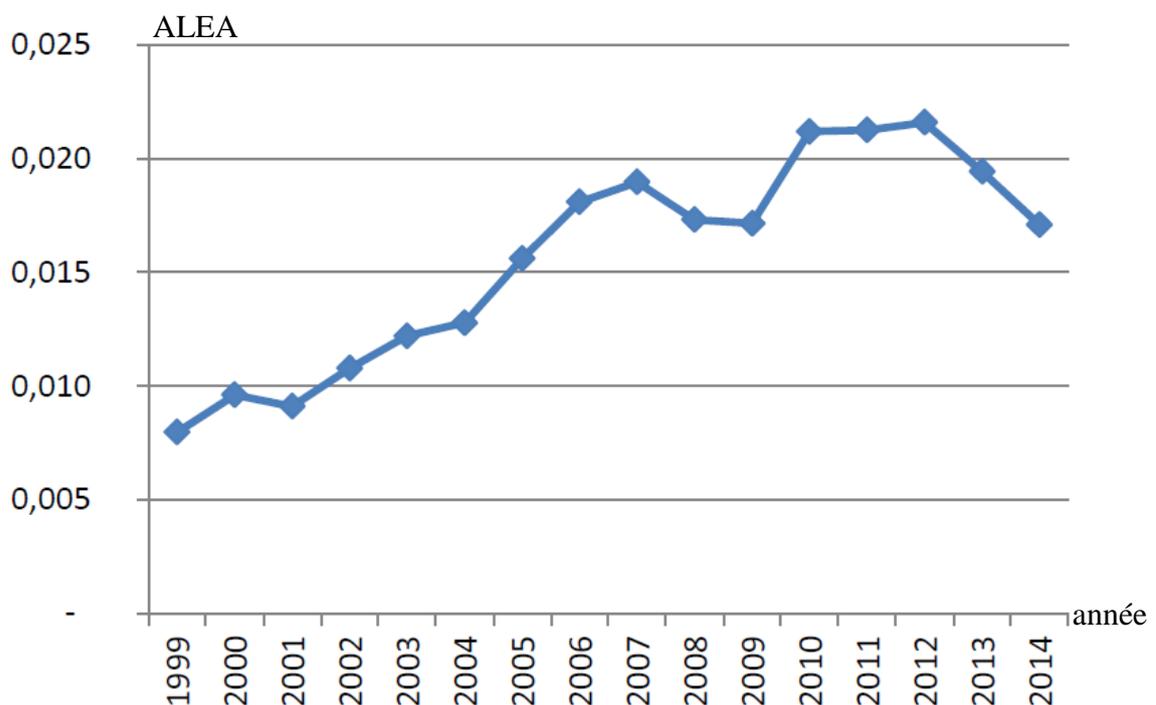


Figure 3 : Évolution de l'exposition aux céphalosporines par voie parentérale en fonction des années³⁸



I.1.4.2 Devenir des rejets animaux dans l'environnement

Comme chez les humains, le principe actif administré est métabolisé ou non, puis est rejeté dans les urines ou les selles. Celles-ci sont ensuite épandues dans l'environnement (sols, eaux).

Les médicaments peuvent être dispersés directement dans l'environnement (pour l'aquaculture) ou introduits indirectement par l'épandage des lisiers et purins sur les terres agricoles. Les excréments, qu'il s'agisse d'urine ou de fèces, peuvent contenir des principes actifs, sous forme inchangée ou métabolisée. Lors de leur stockage ou de leur épandage dans les champs (comme fertilisants), ils sont alors disséminés dans l'environnement (eaux de surface, sols, organismes aquatiques).

Concernant les eaux de surface, des antibiotiques vétérinaires, comme la tylosine, l'oléandomycine et la spiramycine, ont été retrouvés dans les eaux d'une rivière en Italie.³⁹ Ailleurs, dans une rivière suisse, des résidus de sulfaméthazine ont été découverts, et attribués à l'écoulement du fumier depuis les champs jusqu'à la rivière.⁴⁰

Les eaux souterraines et les nappes phréatiques, quant à elles, n'échappent pas à cette contamination. Des résidus de sulfonamide ont été collectés dans une zone agricole, avec des échantillons allant jusqu'à 0,16 µg/L en concentration de sulfonamide.⁴¹ En Allemagne, des concentrations de 0,1 à 0,3 µg/L pour des antibiotiques vétérinaires (chlortétracycline, oxytétracycline et tylosine) dans les eaux souterraines de terres agricoles.

Les sols agricoles sont directement exposés aux contaminants pharmaceutiques contenus dans le lisier ou le fumier épandus. En effet, un lisier avec des concentrations respectives en tétracycline et chlortétracycline de 4,0 et 0,1 mg/kg a été détecté.⁴² Les sols du champ sur lequel le lisier a été épandu, révélaient alors des concentrations moyennes allant de 86,2 µg/kg pour la couche superficielle (0 à 10 cm de profondeur) à 171,7 µg/kg pour les sols plus en profondeur (20 à 30 cm). En Allemagne, les sols de 0 à 30 cm de profondeur étudiés dans des champs agricoles, contenaient des concentrations en OTC de 27 µg/kg, en TC de 446 µg/kg, en CTC de 93 µg/kg et en sulfaméthazine de 4,5 µg/kg. Plusieurs des champs testés avaient des concentrations supérieures aux normes de l'EMA fixées à 100 µg/kg.⁴³

³⁹ ZUCCATO E., *et al.*, *Presence of therapeutic drugs in the environment*, The Lancet, 2000, 355, 1789-179

⁴⁰ ALDER A., *et al.*, *Occurrence and Fate of Fluoroquinolone, Macrolide, and Sulfonamide Antibiotics during Wastewater Treatment and in Ambient Waters in Switzerland*. Pharmaceuticals and Care Products in the Environment. Chapter 3, pp 56-69

⁴¹ HIRSCH R., *et al.*, *Occurrence of antibiotics in the aquatic environment*, Sci Total Environ, 1999, 225, 109-118

⁴² HAMSCHER G., *et al.*, *Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by HPLC with electrospray ionization tandem mass spectrometry*. Anal Chem. 2002 Apr 1;74(7):1509-18.

⁴³ HAMSCHER G., *et al.*, 2004. *Antibiotics in Soil: Routes of Entry, Environmental Concentrations, Fate and Possible Effects*. In KÜMMERER K (ed), *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and risks*. 2nd Ed. Springer-Verlag, pp 139-147.

En ce qui concerne l'aquaculture, les antibiotiques sont ajoutés directement aux aliments. Cette alimentation est ensuite mise directement dans les bassins ou les cages. La portion non mangée par les poissons contamine alors directement les autres compartiments : les eaux environnantes, la faune et la flore.

I.1.5 Stations d'épuration

I.1.5.1 Techniques de traitement des eaux

Les législations françaises et européennes obligent les communes, les agriculteurs et les industriels à traiter efficacement leurs effluents.⁴⁴

Tout système d'assainissement vise à collecter les eaux usées et à les dépolluer avant leur rejet dans le milieu naturel, sans altérer la qualité de ce milieu. Seuls les foyers reliés à un réseau d'assainissement collectif (dit « tout à l'égout ») voient leurs déchets acheminés vers une station d'épuration. Les autres foyers (généralement en zone rurale) possèdent une assainissement individuel autonome. Il est constitué, le plus souvent d'une fosse septique (impliquant la sédimentation des matières solides et une digestion anaérobie), suivie d'un épandage souterrain dans un terrain filtrant.

L'épuration des eaux dans une station collective comporte généralement quatre phases : le traitement primaire (ou pré-traitement), le traitement secondaire, le traitement tertiaire, le traitement des boues.

Le traitement primaire permet d'éliminer les huiles et les matières en suspension et est composé de plusieurs étapes. Le dégrillage retient les déchets par des grilles, le déshuilage sépare les huiles de l'eau par raclage de surface, le dessablage garde la terre et le sable. Enfin, la décantation primaire laisse les matières en suspension se déposer au fond par gravité et sont ensuite évacuées par pompage de fond.

Le traitement secondaire élimine les matières en solution dans l'eau à l'aide de deux techniques. D'une part, un traitement biologique est réalisé pour les matières organiques (biodégradables). Il s'agit de faire digérer les impuretés par des cultures bactériennes. Les traitements physico-chimiques, d'autre part, s'appliquent aux polluants minéraux (non biodégradables). La floculation (précipitation sous l'action de réactifs), la centrifugation, la filtration, l'oxydation/réduction et l'osmose sont des méthodes utilisées pour purifier les eaux. L'eau dépolluée et les résidus de dégradation sont finalement séparés grâce à la clarification. Les eaux issues du traitement secondaire peuvent alors être rejetées dans le milieu naturel.

⁴⁴ Les agences de l'eau (établissements publics du ministère en charge du développement durable). Fiche de synthèse n°10 « L'épuration de l'eau ». (2012)

Le traitement tertiaire concerne les eaux destinées à des fins spécifiques (industrielles, de protection d'un milieu pour des usages particuliers). La désinfection (par chloration ou traitement ultraviolet) et les traitements d'élimination de l'azote ou du phosphore en font partie.

Enfin, les boues recueillies sont épaissies et solidifiées puis font l'objet d'un épandage agricole ou sont simplement incinérées ou dirigées vers des centres d'enfouissement.⁴⁵ En 2010, 639 000 tonnes de matière sèche ont été épandues sur les sols agricoles comme fertilisant.⁴⁶ Les épandages de boues d'épuration et industrielles se font sur 2 à 3 % de la surface agricole utile française, soit 285 600 hectares.

I.1.5.2 Données de concentration dans les eaux brutes vs eaux traitées

L'ANSES a publié, en 2011, une vaste étude nationale sur les résidus médicamenteux dans les eaux de consommation.⁴⁷ Les échantillons prélevés dans tous les départements français ont englobé au total 24% de la population consommatrice d'eau courante, comprenant deux-tiers d'échantillons d'origine souterraine et un-tiers d'origine superficielle. Les molécules à rechercher (d'usage humain ou vétérinaire), au nombre de 45, ont été sélectionnées selon un score de criticité établi par l'ANSES.⁴⁸ Cette notion sera abordée dans la troisième partie de la thèse.

Concernant les eaux traitées, sur la totalité des échantillons, 75% ne contiennent aucune molécule quantifiable et, pour les 25% d'échantillons positifs, une à quatre molécules sont généralement retrouvées. Sur les 45 molécules recherchées, 19 ont été détectées au moins une fois. Les molécules les plus fréquemment détectées sont, dans l'ordre décroissant, l'époxy-carbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxyibuprofène (*cf.* tableau VII). Il est intéressant de relever que trois de ces molécules sont des métabolites respectifs de la carbamazépine, des benzodiazépines (comme vu précédemment) et de l'ibuprofène. Cela souligne l'importance de la recherche des métabolites dans l'environnement, et pas uniquement de la molécule mère trouvée dans les médicaments.

À propos des eaux brutes, trente molécules ont été détectées au moins une fois. Les principes actifs les plus fréquemment détectés sont, de façon décroissante : la carbamazépine, l'oxazépam, le paracétamol et l'époxy-carbamazépine. Les résultats restent assez semblables à ceux des eaux traitées.

⁴⁵ Centre d'informations sur l'eau. Site internet www.cieau.com (consulté le 09/02/2015)

⁴⁶ Site internet du développement durable. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/272/1122/lepandage-boues-stations-depuration-urbaines-sols.html> (le 25/03/2015).

⁴⁷ Rapport de l'ANSES "Campagne d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine". Février 2011.

⁴⁸ Rapport de l'AFSSA « Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées ». Décembre 2008.

Tableau VII : Fréquence de détection et de quantification de molécules médicamenteuses dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes⁴⁷

Molécules	eaux brutes			eaux traitées		
	fréquences de détection	fréquences de résultats quantifiables	teneur maximale (en ng/L)	fréquences de détection	fréquences de résultats quantifiables	teneur maximale (en ng/L)
oxazépam	27,1%	18,7%	161	7,2%	4,0%	91
paracétamol	23,6%	13,5%	443	4,1%	1,1%	71
carbamazépine	29,8%	12,6%	48	9,0%	4,0%	33
époxy-carbamazépine	20,8%	11,3%	8	14,8%	7,6%	6
losartan	10,0%	4,3%	11	0,7%	0,0%	traces
gadolinium	2,8%	2,8%	19	1,4%	1,4%	12
HCTZ	8,1%	2,6%	48	0,7%	0,0%	traces
kétoprofène	3,9%	1,8%	258	0,4%	0,4%	36
acide salicylique	2,1%	1,6%	57	1,0%	1,0%	102
trimétazidine	7,4%	1,5%	31	0,0%	0,0%	
hydroxybuprofène	5,0%	1,3%	83	5,8%	2,3%	85
diclofénac	2,6%	1,1%	16	0,0%	0,0%	
ibuprofène	2,5%	1,1%	19	1,4%	0,0%	traces
naftidrofuryl	1,8%	1,1%	2	5,5%	1,8%	3
sulfadimérazine	1,4%	0,7%	54	0,0%	0,0%	
amlodipine	0,4%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
amoxicilline	0,9%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
aténolol	4,8%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
danofloxacine	3,8%	0,0%	traces	3,5%	0,8%	57
doxycycline	50,0%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
érythromycine	1,7%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
florfenicol	0,8%	0,0%	traces	0,4%	0,0%	traces
fluvoxamine	0,4%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
lincomycine	1,4%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
ofloxacine	2,0%	0,0%	traces	1,5%	0,8%	35
parconazole	0,4%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
ramipril	0,7%	0,0%	traces	0,0%	0,0%	
ramiprilate	0,7%	0,0%	traces	0,4%	0,0%	
tylosine	0,4%	0,0%	traces	2,2%	0,4%	traces
17β-estradiol	0,0%	0,0%		0,5%	0,5%	20
altrenogest	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	77
ampicilline	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
clorsulon	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
cyclophosphamide	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
dicyclanil	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
estrone	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
furosémide	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
ifosfamide	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
lévamisole	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
lévonorgestrel	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
métrifonate	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
pravastatine	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
progestérone	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
ranitidine	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	

En comparant les résultats obtenus en fonction de l'origine des eaux, il apparaît que les eaux brutes (EB) contiennent généralement un plus grand nombre de molécules que les eaux traitées (ET). Ce phénomène est imputable à une certaine efficacité des traitements subis par les eaux dans les stations d'épuration. Si on distingue la source des eaux, il est intéressant de voir que les eaux brutes superficielles (ESU) contiennent plus souvent des résidus pharmaceutiques que les eaux brutes souterraines (ESO) : 65% contre 30%. (cf. figures 4 et 5)

Figure 4 : Occurrence de différentes molécules quantifiées en eaux d'origine superficielle⁴⁷

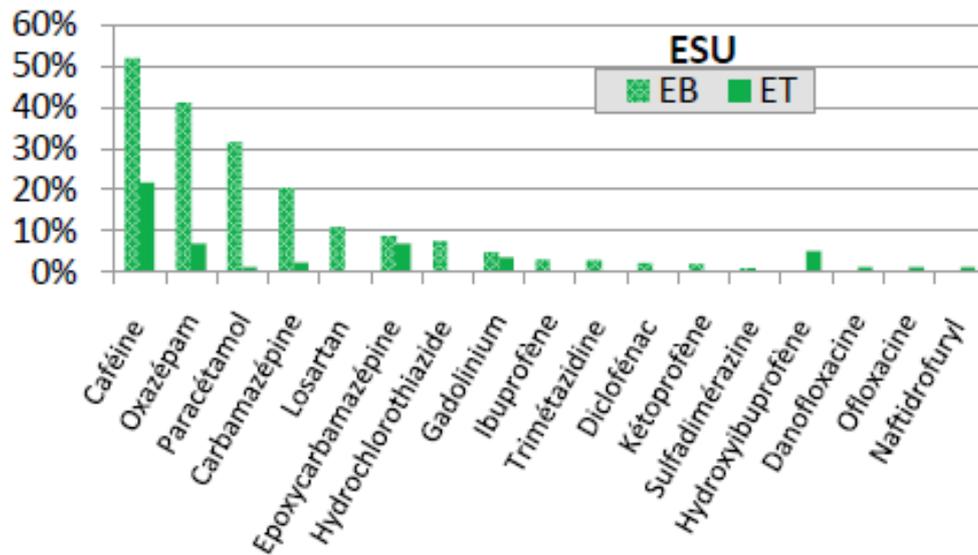
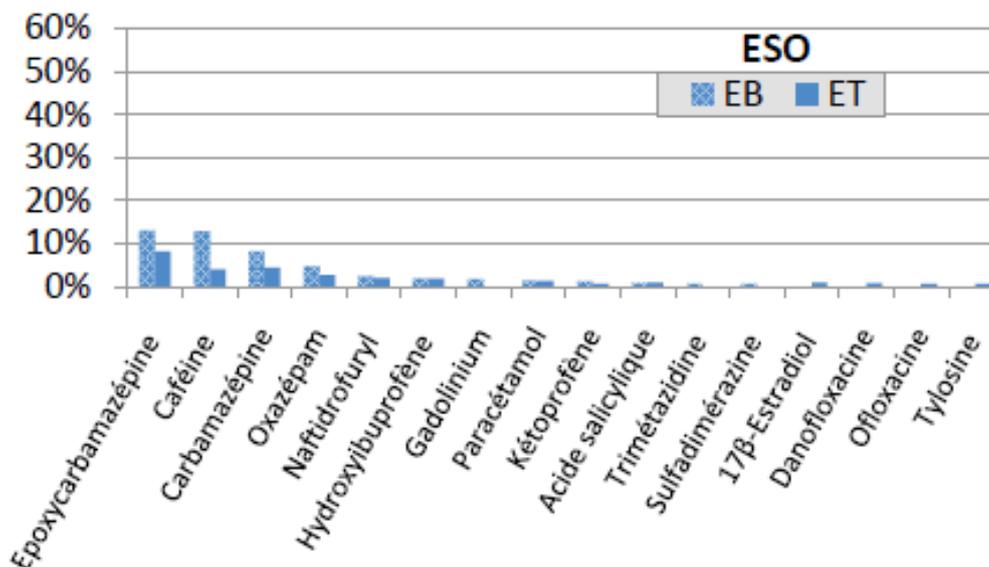


Figure 5 : Occurrence de différentes molécules quantifiées en eaux d'origine souterraine⁴⁷



Ces résultats sont toutefois à nuancer car l'efficacité d'une station d'épuration peut varier en fonction des techniques de traitements des eaux utilisées (âge des boues activées par exemple).^{49,50}

En complément de l'étude nationale de l'ANSES, d'autres études prouvent la présence de médicaments dans les effluents des stations d'épuration. Des composés hormonaux (17 α -estradiol, 17 β -estradiol, 17 α -éthynylestradiol, estrone) y sont présents⁵¹ et subissent des réactions chimiques (oxydation, déconjugaison), aboutissant à de multiples dérivés œstrogéniques.

Pour les hormones, les boues activées assurent une élimination supérieure à 85% des quantités d'estradiol et d'estriol, ce qui correspond à la technique de traitement des eaux usées parmi les différents processus disponibles pour les stations d'épuration.⁵²

Des résultats contradictoires sont parfois rencontrés. La carbamazépine, par exemple, est très peu éliminée par les stations d'épuration (de l'ordre de 8 à 10%).^{53,54} Une étude rapporte même une concentration en carbamazépine plus grande dans les effluents de STEP que dans leurs affluents (autour de 1 $\mu\text{g/L}$).⁵⁵

⁴⁹ LINDQVIST N., *et al.*, 2005. *Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters*, *Water Res*, 2005, 39, 2219-2228

⁵⁰ JANEX-HABIBI M.L., 2004. *Effets des traitements d'eau potable et d'épuration des eaux usées sur les résidus médicamenteux*. Résultats du projet Poséidon, TSM, 2004, 11, 59-67

⁵¹ TERNES TA, *et al*, *Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants. Investigations in Germany*, *Sci Total Environ*, 1999, 225, 81-90.

⁵² JOHNSON A.C. & SUMPER J.P. 2001. *Removal of endocrine-disrupting chemicals in activated sludge treatment works*. *Environmental Science and Technology* 256:163-173.

⁵³ TERNES TA, *et al.*, *Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river*, *Vom Wasser*, 1998, 90, 295-309

⁵⁴ HEBERER T & FELDMANN D, *Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazépine in municipal sewage effluents*, *J Hazard Materials*, 2005, B122, 211-218

⁵⁵ VIENNI NM, *et al.*, *Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection*, *J Chromatogr* 2006 A, 1134, 101-111

I.2 Devenir des résidus médicamenteux

Après rejet dans l'environnement, les résidus médicamenteux subissent différents phénomènes de dégradation et de transfert. Ceux-ci ne sont pas spécifiques aux médicaments : il s'agit de processus existants pour les substrats naturellement présents à dans l'environnement.

I.2.1 Processus naturel de dégradation

Les processus de dégradation peuvent être, d'une part, abiotiques, c'est à dire de nature physique (volatilisation, adsorption par le sol, lessivage,...) ou de nature chimique (hydrolyse, photodégradation,...). D'autre part, il existe des mécanismes biotiques, qui font intervenir des micro-organismes présents dans le milieu naturel : on parle alors de biodégradation.

Leur but est de décomposer le xénobiotique, ce qui aboutit à la production de produits secondaires, issus de la transformation, biologiquement actifs ou non.

I.2.1.1 Dégradation abiotique (physico-chimique)

Il y a, en premier lieu, la photodégradation, qui consiste en la rupture de liaisons moléculaires de faible énergie par l'absorption de l'énergie apportée par la lumière (les rayons ultraviolets notamment). Il existe également un phénomène indirect de photodégradation, par la formation de radicaux libres hydroxyle HO• et d'anions radicalaires superoxyde O₂^{•-}, espèces hyper-réactives qui réagissent ensuite avec les résidus médicamenteux. Une grande variété de produits secondaires peut ainsi être créée selon la structure chimique des molécules médicamenteuses. Par exemple, l'acide clofibrigue est photodégradable en quatre dérivés secondaires⁵⁶ et la carbamazépine en six⁵⁷ (cf. figures 6 et 7). Ces différents composés possèdent une durée de vie variable selon les conditions matricielles. L'acide clofibrigue et l'ibuprofène sont, par exemple, dégradés, plus rapidement dans l'eau issue d'une rivière que dans une eau ultra-pure, tandis que le phénomène inverse se produit pour le naproxène. Le diclofénac, quant à lui, ne dépend pas de la matrice, concernant sa photodégradation.⁵⁸

⁵⁶ DOLL, T.E. & FRIMMEL, F.H., 2003. *Fate of pharmaceuticals—photodegradation by simulated solar UV-light*. Chemosphere 52, 1757–1769

⁵⁷ PETROVIC, M. *et al.*, 2007. *LC-MS for identifying photodegradation products of pharmaceuticals in the environment*. TrAC Trends in Analytical Chemistry 26, 486–493.

⁵⁸ PACKER, J., *et al.*, 2003. *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibrig acid, and ibuprofen*. Aquatic science, 65, 342-351.

I.2.1.2 Biodégradation

La dégradation des médicaments dans les sols dépendent des propriétés intrinsèques des molécules (structures chimiques, coefficient de partage,...) mais aussi des conditions environnementales. Par exemple, la nature même des sols (calcaire, sableux, granitique, etc), son pH, sa température, son taux d'humidité, sa pluviométrie influent sur la dégradation des antibiotiques vétérinaires⁵⁹. Compte-tenu de ces conditions variables présentes dans la nature, il est difficile de transposer les modèles de dégradation des médicaments obtenus en laboratoires aux situations réelles.

Dans les STEP utilisant des techniques biologiques, telles que les boues activées et les lits bactériens, l'ibuprofène, l'acide salicylique sont fortement éliminés (plus de 90%) alors que la carbamazépine n'est éliminée qu'à moins de 10%.⁶⁰ Cette faible dégradation de la carbamazépine est confirmée par sa présence à une concentration stable dans une rivière méditerranéenne sur une distance de trente kilomètres.⁶¹ Une classification de biodégradabilité des molécules a été proposée par une étude de cinétique⁶², en prenant en compte le volume de composé dégradé par jour et par gramme de suspension solide. Elle révèle que le diazépam, le diclofénac sont dégradés à moins de 20% dans les eaux traitées et confirme que la carbamazépine est très faiblement éliminée. À l'inverse, les œstrogènes sont très bien éliminés (à plus de 90%), tout comme les fibrates (entre 70 et 90%).

Les flux d'eau, dans un système eau-sédiments en laboratoire, influent aussi sur la biodégradation. L'ibuprofène voit sa demi-vie passer de 5,1 jours à 2,5 jours quand le débit d'eau augmente de plus de moitié (de 0,12m/s à 0,3m/s).⁶³

Selon leur source d'excrétion, les médicaments n'auront pas le même devenir. Par exemple, le chloramphénicol, les tétracyclines et les sulfamides après administration à l'animal (volaille, porc) sont métabolisés en glucuronides. Lors de prélèvements de purins issus de ces animaux traités, les molécules présentes étaient, sous l'action des bactéries, revenues à leur forme active, non conjuguée.⁶⁴

⁵⁹ GAVALHIN, J., KATZ S.E., 1994. *The persistence of fecal-borne antibiotics in soil*. J. AOAC Int. 77:481-485.

⁶⁰ TERNES, A. T., 1998. *Occurrence of drug in German sewage treatment plants and rivers*. Water Research, 32, 3245-3260.

⁶¹ FEITOSA-FELIZZOLA, J., CHIRON, S., 2009. *Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France)*. Journal of Hydrology 364, 50-57.

⁶² JOSS, A. et al, 2006. *Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment : proposing a classification scheme*. Water Research, 40, 1686-1696.

⁶³ KUNKEL, U., RADKE, M., 2008. *Biodegradation of acidic pharmaceuticals in bed sediments: insight from a laboratory experiment*. Environmental Sciences & Technology, 42, 7273-7279.

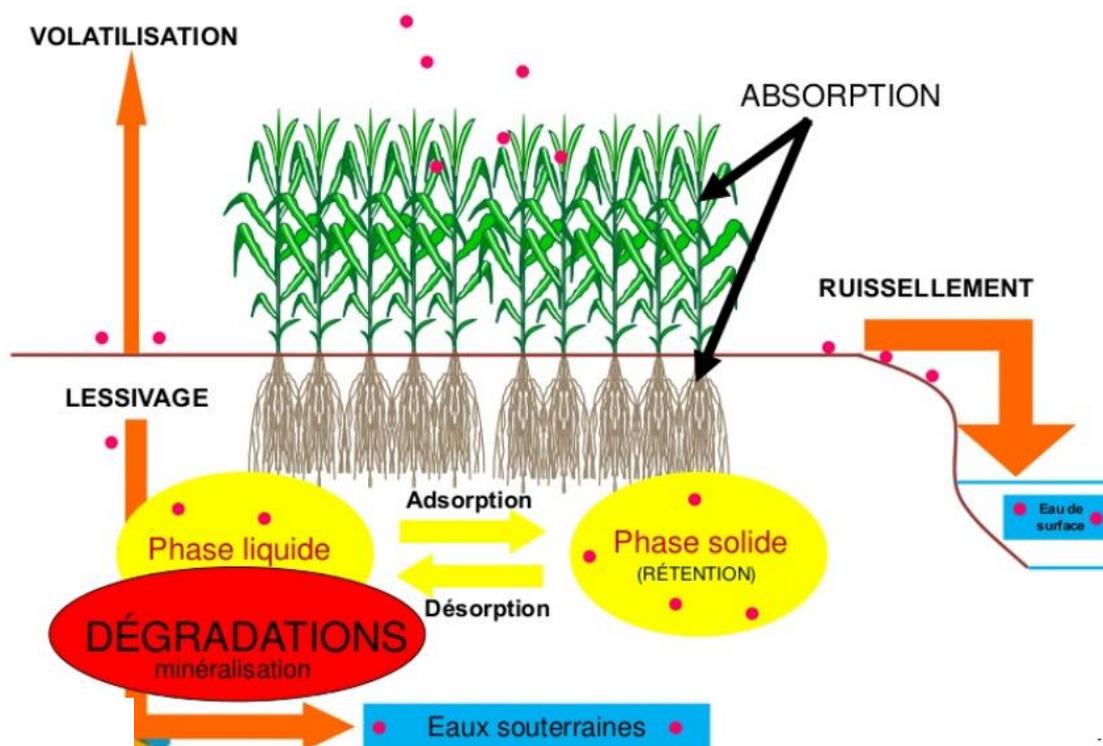
⁶⁴ WARMAN P.R. & THOMAS R.L. 1981. *Chlortetracycline in soil amended with poultry manure*. Revue canadienne de la science du sol, 1981, 61(1): 161-163, 10.4141/cjss81-017

I.2.2 Distribution dans l'environnement

I.2.2.1 Mécanismes de distribution

Une fois répandu sur le sol, les médicaments sont absorbés par la flore et les sols. Ils se distribuent alors dans deux phases : solide et liquide, selon leurs constantes d'équilibre (adsorption, désorption).⁶⁵ La dégradation de la molécule mère provoque des différences de comportement physico-chimiques dans les sols.⁶⁵ Les composés présents dans la phase liquide du sol sont ceux les plus mobiles. En effet, la lixiviation (ou lessivage) et le ruissellement constituent respectivement une voie de contamination des eaux souterraines ou de surface.⁶⁶ A l'inverse, en phase solide, il existe des phénomènes de rétention des xénobiotiques.

Figure 8 : Les différents processus impliqués dans la dispersion environnementale d'un polluant (d'après Les rencontres Qualiméditerranée 2013. MARTIN-LAURENT Fabrice, INRA Dijon. *Sûreté alimentaire : quelles innovations pour la maîtrise des contaminants et l'authentification des produits agricoles et alimentaires*)



⁶⁵ BARRIUSO E, et al. 1991, « Intérêts et limitations des méthodes de séparation des micropolluants organiques » in *Science du sol*, vol. 29,4,301-320

⁶⁶ WEBER J.B. & MILLER C.T. 1989, Organic chemical movement over and through soil. In: *Reactions and movement of organic chemicals in soil*, B.L. Sawhney & K. Brown eds. SSSA Special Publication N.22, Wisconsin USA, 305-334.

La sorption correspond à l'ensemble des interactions entre la phase liquide et la phase solide. Cette sorption des molécules sur des matrices environnementales (sol, sédiment, matières organiques) est un processus complexe qui associe différents mécanismes d'interactions entre les molécules et les différents éléments présents dans les matrices environnementales. Elle met principalement en jeu les interactions électrostatiques, les interactions hydrophobes, les liaisons hydrogènes, la complexation.⁶⁷ La sorption est également délicate à prévoir, en raison de la grande diversité de structures chimiques des médicaments. Cependant, les études de Doucette (2003) montrent que les propriétés hydrophobes des molécules et des matières organiques du sol ont un rôle prépondérant sur la sorption.

Les molécules non chargées et hautement hydrophobes (riches en carbone) montrent une capacité de sorption plus importante, due à l'interaction hydrophobe majeure qu'elles possèdent. Et cette capacité est augmentée si le sol contient encore plus de matières organiques. Par exemple, une étude sur le 17 α -éthinyloestradiol et le 17 β -estradiol a montré que leur capacité de sorption sur les sédiments est corrélée avec leur coefficient de partage octanol-eau.⁶⁸ Cela est confirmé par le fait que la carbamazépine et le 17 α -éthinyloestradiol ont leur coefficient de sorption qui augmente avec leur coefficient de partage octanol-eau.⁶⁹

Concernant les interactions ioniques, il faut savoir que le sol est négativement chargé au pH environnemental, du fait de sa composition en argile et de certaines matières organiques, comme les acides humiques par exemple. Ainsi, cette force électrostatique intervient principalement pour les molécules cationiques et les composants du sol chargés négativement.⁷⁰ Cependant, malgré l'intégration de plusieurs paramètres physico-chimiques (coefficient de sorption, pKa, pH du milieu), la modélisation de la sorption par échange cationique n'est pas satisfaisante à ce jour (pour l'aténolol par exemple).⁷¹

La complexation peut aussi entrer en jeu dans les phénomènes de sorption. Les macrolides peuvent être complexés sur l'oxyde de fer III (Fe³⁺)⁷², tout comme les tétracyclines qui interagissent, de surcroît, avec le calcium (Ca²⁺) ou l'aluminium (Al³⁺).⁷³

⁶⁷ DOUCETTE, W. J., 2003. *Quantitative structure-activity relationships for predicting soil-sediment sorption coefficients for organic chemicals*. Environmental Toxicology and Chemistry, 22, 1771-1788.

⁶⁸ YING G-G, *et al.*, 2003. *Sorption and degradation of selected five endocrine disrupting chemicals in aquifer material*. Water Research, 37, 3785-3791.

⁶⁹ CARBALLA, M *et al.*, 2008. *Determination of the solid-water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals estrogens and musk fragrances in digested sludge*. Water Research, 42, 287-295.

⁷⁰ LI Z, 2012, Devenir des résidus de médicaments dans les sols : biodégradation –sorption. Discussion dans un contexte de réutilisation des eaux usées.

⁷¹ SCHAFFER M. *et al.*, 2012. *Sorption influenced transport of ionizable pharmaceuticals onto a natural sandy aquifer sediment at different pH*. Chemosphere, 87, 513-520.

⁷² FEITOSA-FELIZZOLA J., *et al.*, 2009. *Adsorption and transformation of selected human-used macrolide antibacterial agents with iron(III) and manganese(IV) oxides*. Environmental Pollution 157, 1317-1322.

⁷³ GU, C., KARTHIKEYAN, K. G., 2005. *Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides*. Environmental Science & Technology, 39, 2660–2667.

L'utilisation de graphiques d'isothermes d'adsorption et de désorption, restent malgré d'estimer indirectement la biodisponibilité des xénobiotiques dans le sol (grâce à une relation mathématique entre le coefficient de partage et la concentration du xénobiotique dans la solution aqueuse en équilibre avec la phase adsorbée).⁶⁵

Les transferts dépendent également de la nature chimique du sol. Les sols calcaires favoriseraient la mobilité des résidus médicamenteux par rapport à des sols sableux. En effet, une concentration en sulfachloropyridazine allant jusqu'à 590 µg/L a été trouvée dans les eaux de drainage des sols calcaires mais aucune trace de cet antibiotique n'était détectée dans les eaux issues des sols sableux.

Il apparaît que la rétention des xénobiotiques par les sols devient de moins en moins réversible au cours du temps. Cela se traduit, lors d'analyses, par un taux d'extraction plus faible par les solvants, dû à des interactions avec certains constituants du sol, notamment organiques, et à la formation de « résidus liés ».⁶⁵

Globalement, il apparaît difficile de connaître de façon détaillée et quantitative l'apport de chaque processus dans la dégradation des résidus médicamenteux, puisque cela implique l'intervention simultanée de plusieurs mécanismes.

I.2.2.2 Concentrations des résidus médicamenteux dans les milieux naturels

Comme décrit précédemment, les eaux traitées sont ensuite déversées dans l'environnement. Il est ainsi important de s'intéresser aux concentrations mesurées dans les différents milieux naturels. Les milieux aquatiques sont divisés en plusieurs compartiments.

Eaux de surface

Tout d'abord, les eaux de surface (ou eaux superficielles), comprenant notamment les cours d'eaux, possèdent des concentrations en résidus médicamenteux pouvant aller jusqu'à plusieurs centaines de ng/L. Nous allons procéder ici à une revue non exhaustive des différents principes actifs détectés.

C'est le cas du paracétamol, qui a été détecté dans la Marne (470 ng/L)⁷⁴ et dans les affluents de la Seine en Haute-Normandie (350 ng/L)⁷⁵. Dans d'autres bassins français (Loire-Bretagne et Hérault), les concentrations étaient de l'ordre de la centaine de ng/L. Localement, l'estuaire de la Loire présente une telle concentration en paracétamol.⁷⁶ Le diclofénac, moins

⁷⁴ BRANCHEREAU, V., *et al.* (2006). *Perturbateurs endocriniens et résidus médicamenteux dans les rivières d'Île-de-France*. TSM 12, 69-79

⁷⁵ TOGOLA, A. (2006). *Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques*, 334 p. Thèse de Doctorat, Université de Bordeaux 1.

⁷⁶ TOGOLA, A., *et al.* (2008). *Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne*, 53 p. Rapport final. Orléans: BRGM

consommé en France que le paracétamol et peu éliminé dans les stations d'épuration,⁷⁷ est retrouvé très souvent dans les eaux de surface analysées (jusqu'à 400 ng/L dans l'estuaire de la Seine⁷⁸). En ce qui concerne l'ibuprofène (autre AINS), la contamination de la Seine se poursuit jusque dans l'estuaire (600 ng/L).^{75,78} Dans les rivières de Haute Normandie, du bassin Loire Bretagne et des affluents de l'Hérault, des concentrations, plus faibles, de l'ordre de la dizaine de ng/L sont généralement reportées.⁷⁹

Pour les benzodiazépines, l'oxazépam est généralement détecté à des concentrations de l'ordre de la centaine de ng/L dans le bassin Loire Bretagne.⁷⁶ Les concentrations les plus élevées sont reportées à 2,2 µg/L dans l'estuaire du Gouët (près de Saint-Brieuc). Cet estuaire est particulièrement contaminé parmi d'autres du bassin Loire-Bretagne. En effet, d'autres benzodiazépines (lorazépam et bromazépam), y sont détectées à des concentrations respectives de 30 et 400 ng/L, alors qu'elles sont retrouvées à des concentrations de quelques dizaines de ng/L dans les autres compartiments aqueux. Il est intéressant de noter que les concentrations en benzodiazépines semblent suivre les données de consommation des médicaments. Par exemple, le diazépam, qui est moins consommé que les autres benzodiazépines, a été détecté dans la Meuse à moins d'une dizaine de ng/L.⁷⁵

La carbamazépine est aussi retrouvée dans les fleuves et rivières de la région Île de France à des concentrations variant de quelques dizaines à la centaine de ng/L.^{74,75,80} Elle a été détectée en différents points de la Seine avec une concentration qui croît au fur et à mesure de l'apport de rejets de STEP dans le fleuve⁸¹ et atteint la centaine de ng/L dans l'estuaire.⁷⁸ Les concentrations en carbamazépine sont du même ordre de grandeur dans le Bassin Loire-Bretagne. Les estuaires de la Loire sont impactés par la carbamazépine avec une concentration de 230 ng/L.⁸² Dans les autres bassins, les concentrations sont moins élevées (quelques dizaines de ng/L pour le bassin de l'Hérault par exemple).⁷⁹ La présence ubiquitaire de ce composé dans les environnements aquatiques est expliquée par sa faible biodégradation.⁵⁰ En effet, son élimination dans les STEP est inférieure à 20 %, quels que soient les techniques de traitements primaires et secondaires utilisés.

⁷⁷ COETSIER C. (2009). *Approche intégrée de la gestion environnementale des produits pharmaceutiques dans des rejets de stations d'épuration urbaines et leur milieu récepteur : occurrence, impact et traitements tertiaires d'élimination*. Chemical and Process Engineering. Université Montpellier II.

⁷⁸ TOGOLA, A. & BUDZINSKI, H. (2007). Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC-MS. *Anal Bioanal Chem* 388, 627-635.

⁷⁹ RABIET, M., *et al.* (2006). Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in surface and ground waters of a medium-sized Mediterranean catchment. *Environ Sci Technol* 40, 5282-5288.

⁸⁰ BRUCHET A. *et al.*, 2005. *Analysis of drugs and personal care products in French source and drinking waters: the analytical challenge and examples of application*. *Water Sci Technol* 52, 53-61

⁸¹ JANEX-HABIBI, *et al.* (2002). Pharmaceutical compounds: occurrence in the environment and fate in drinking water treatment. *Water Quality and Technology Conference*, 10 p. Edited by American Water Works Association. Seattle, Washington.

⁸² BUDZINSKI H et TOGOLA A, Présence des résidus de médicaments dans différents compartiments du milieu aquatique, *Environ Risques Santé*, 2006, 5, 248-253

Pour les médicaments bêta-bloquants, le céliprolol subit également un gradient croissant de concentrations dans la Seine (comme pour la carbamazépine), jusqu'à atteindre un maximum de 350 ng/L en aval de Paris.⁸¹ Ce phénomène est également observé pour le propranolol et l'aténolol, dont les concentrations reportées en amont de Paris⁸³ sont plus faibles que celles reportées en aval.⁸¹

Concernant les hypolipémiants, le bézafibrate est retrouvé à des concentrations de quelques dizaines de ng/L (dans les rivières et les estuaires du bassin Loire-Bretagne)⁷⁶ à quelques centaines de ng/L (430 ng/L dans la Seine, en aval de Paris).⁸¹ Le fénofibrate est le plus souvent détecté sous sa forme métabolisée (acide fénofibrique)⁷⁷ : les concentrations cumulées sont équivalentes à celles du bézafibrate (sous la barre des 10 ng/L dans le bassin Loire-Bretagne⁷⁶ jusqu'à 210 ng/L dans l'Oise.⁷⁴

De nombreuses études ont été menées sur les antibiotiques présents dans les cours d'eau, en France.^{74,83,84,85} Un grand nombre de composés antibiotiques a été recherché et au final seules quelques molécules reviennent de manière ponctuelle : une tétracycline, des pénicillines à large spectre (amoxicilline, dicloxacilline pour des concentrations d'environ 10ng/L) et des quinolones (norfloxacine, ciprofloxacine et ofloxacine). Ces dernières sont présentes en général à un ordre de quelques dizaines de ng/L dans la Seine mais pouvant atteindre 150 ng/L dans la Marne et la Seine.⁸⁴ On retrouve également des sulfamides : le sulfaméthoxazole à 200 ng/L dans le bassin Loire-Bretagne⁷⁶ et 540 ng/L dans la Seine.⁸⁵ Les macrolides quant à eux sont parfois très concentrés : la clarithromycine est mesurée jusqu'à 2µg/L à certaines périodes hivernales dans la rivière alpine l'Arc⁸⁶, alors que la roxithromycine est à une concentration de quelques dizaines de ng/L dans la Seine⁸⁶ et l'érythromycine à 200ng/L dans la Seine, en aval de Paris.⁸¹

Les médicaments de diagnostic les plus utilisés (iopamidol, iomeprol et acide ioxithalamique) sont retrouvés à des concentrations de plusieurs centaines de ng/L dans la Seine (entre 410 et 460 ng/L).⁸⁰ D'autres sont mesurés à des teneurs moindres : entre la dizaine de ng/L (l'iopromide et l'acide ioxaglique)⁸⁰ et la centaine de ng/L (acide amidotrizoïque, iohexol, et diatrizoate).⁸³

⁸³ PAFFONI, C., *et al.*, 2006. *New molecules involved by the european directives: from wastewater to drinking water treatment plants. J eur hydrol* 37, 21-38

⁸⁴ TAMTAM, F., *et al.*, 2007. Les antibiotiques dans les eaux de surface : première évaluation de la contamination de la Seine et de rejets de stations d'épuration. In *Les antibiotiques dans les eaux de surface - PIREN-Seine - Rapport d'activité 2008* 12 p. Ile de France: UPMC.

⁸⁵ TAMTAM, F., *et al.*, 2008. Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Sci Total Environ* 393, 84-95.

⁸⁶ FEITOSA-FELIZOLLA, J. & CHIRON, S., 2009. *Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France). J Hydrol* 364, 50-57.

Eaux souterraines

Les nappes phréatiques sont également concernées par la pollution en résidus pharmaceutiques. Il est retrouvé dans les nappes phréatiques du bassin Loire-Bretagne des concentrations de quelques dizaines de ng/L.⁷⁶ Dans les eaux souterraines du bassin de l'Hérault, le diclofénac est à 2,5 ng/L⁷⁹ et l'ibuprofène à l'état de traces (< 1ng/L).

La carbamazépine est détectée, dans les nappes phréatiques du bassin Loire Bretagne et du bassin de l'Hérault, respectivement à des concentrations maximales situées entre 23 et 43 ng/L.^{76,79}

Une des benzodiazépines les plus consommées, le bromazépam, est retrouvée, dans les eaux souterraines du bassin Loire-Bretagne à la concentration de 160 ng/L).⁷⁶

Eaux marines

Les eaux marines contiennent aussi des principes actifs médicamenteux. Par exemple, le paracétamol a également été détecté dans la Mer Méditerranée au niveau d'une calanque située à proximité directe du point de rejet de la station d'épuration de Marseille. Les niveaux de concentrations en médicaments y sont particulièrement élevés et, des concentrations de paracétamol et d'acide acétylsalicylique, pouvant atteindre respectivement 250 µg/L et 8,0 µg/L y ont été détectées.⁸⁷ D'autres composés sont aussi présents comme des AINS (diclofénac, kétoprofène, naproxène) avec des concentrations situées de plusieurs centaines de ng/L, voire jusqu'à 1000 ng/L pour l'ibuprofène.⁸⁸

Eaux pour consommation humaine

Comme vu précédemment, les stations d'épuration n'éliminent pas totalement tous les composés pharmaceutiques des eaux traitées. Ainsi, malgré les techniques potabilisation des eaux, il est possible de retrouver des résidus médicamenteux dans les eaux de boissons,⁸⁸ comme des AINS (ibuprofène, diclofénac, kétoprofène à 3,0 ng/L), l'amytryptiline (1,4 ng/L), la carbamazépine (43 ng/L) et le paracétamol (210 ng/L).

Le tableau VIII récapitule les principes actifs détectés dans les milieux aquatiques français. Il est intéressant de noter que les classes médicamenteuses les plus représentées sont les antibiotiques, les psychotropes et les antalgiques/anti-inflammatoires. Cela est en accord avec les données de consommation de l'ANSM, qui positionnent ces trois classes comme les plus vendues en 2013.

⁸⁷ BUDZINSKI H et TOGOLA A, *Présence des résidus de médicaments dans différents compartiments du milieu aquatique*, Environ Risques Santé, 2006, 5, 248-253

⁸⁸ TOGOLA A et BUDZINSKI H, *Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples*, J Chromatog A, 2008, 1177, 150-158

Tableau VIII : Les principes actifs pharmaceutiques détectés en France, dans les eaux de surface (fleuves, rivières, estuaires), les eaux souterraines et les eaux marines. (liste non exhaustive)

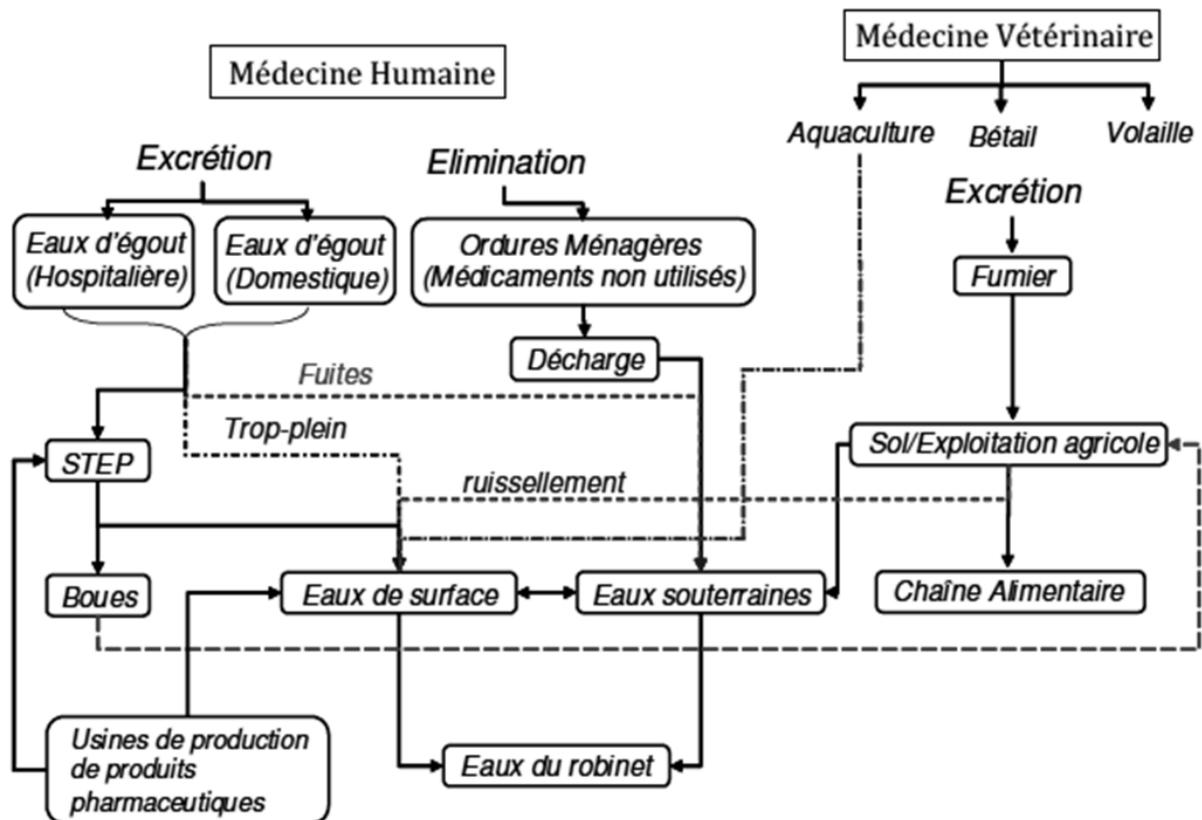
Antalgiques et anti-inflammatoires			
	paracétamol	ibuprofène	kétoprofène
	acide acétylsalicylique	diclofénac	naproxène
Psychotropes			
<i>Anti-épileptique</i>	carbamazépine		
<i>Anxiolytiques</i>	alprazolam	diazépam	oxazépam
	bromazépam	lorazépam	
<i>Anti-dépresseur</i>	amitryptiline		
<i>Hypnotique</i>	zolpidem		
Anti-hypertenseurs			
<i>Bêta-bloquants</i>	aténolol	propranolol	
	céliprolol	sotalol	
	métoprolol		
<i>Diurétique</i>	furosémide		
Hypolipémiants			
<i>Fibrates</i>	acide clofibrrique	fénofibrate et ac. fénofibrrique	
	bézafibrate	gemfibrozil	
Antibiotiques			
<i>Pénicilline</i>	amoxicilline		
<i>Tétracycline</i>	oxytétracycline		
<i>Sulfamide</i>	sulfaméthoxazole		
<i>Macrolides</i>	azithromycine	clindamycine	roxythromycine
	clarithromycine	érithromycine	spiramycine
<i>Fluoroquinolones</i>	ciprofloxacine	ofloxacine	
	norfloxacine		
Produits de contraste			
	acide amidotrizoïque	diatrizoate	iopromide
	acide ioxaglique	iohexol	iopamidol
	acide ioxithalamique	iomeprol	

Conclusion partie I

La présence de résidus pharmaceutiques dans l'environnement est due à de nombreuses sources, la consommation humaine de médicaments représentant la majorité de cette pollution. Les stations d'épuration éliminent les composés des eaux usées de façon imparfaite. Ceux-ci se répandent alors dans l'environnement (eaux, sols, organismes vivants). Les concentrations retrouvées se situent, dans la plupart des cas, entre une dizaine et plusieurs centaines de ng/L.

Figure 9: Schéma bilan des sources et voies possibles des résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique

(d'après HEBERER, T.,2002. *Ocurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data*. Toxicol. Lett. 131 (2002) (1-2), 5-17)



II- Réglementation et contrôle

Nous allons détailler dans cette partie, la réglementation, au niveau national et européen, liée aux médicaments, depuis la phase de production jusqu'à leur dissémination potentielle dans l'environnement. Nous aborderons ensuite les contrôles qui découlent de cette législation.

II.1 Réglementation

II.1.1 Applicable aux sources potentielles de pollution

II.1.1.1 Activités industrielles

Les activités industrielles (et agricoles) à fort potentiel de pollution doivent respecter des obligations définies par l'Union européenne. Le premier cadre légal est la directive européenne 96/61/CE du 24 septembre 1996 relative « à la prévention et à la réduction intégrées de la pollution » en provenance de certaines activités industrielles et agricoles. Elle est complétée par la directive n°2010/75/UE du 24 novembre 2010, relative aux émissions industrielles. Cette dernière directive, dite IED, remplace la directive 2008/01/CE relative à la prévention et à la réduction intégrées de la pollution (directive IPPC : Integrated Pollution Prevention Control). Elle correspond en fait au pendant de la directive 2012/18/UE du 4 juillet 2012 (dite directive Seveso 3), pour les risques chroniques.

Elle vise « notamment à la prévention, à la réduction et, dans la mesure du possible, à l'élimination de la pollution, en agissant par priorité à la source ». Elle concerne la gestion des déchets et les rejets de matières polluantes dans les eaux, les sols et l'atmosphère. La directive a pour objectif de prévenir et de réduire les pollutions chroniques et leurs risques, par les installations européennes considérées comme les plus polluantes.

Les valeurs limites d'émission (VLE) doivent prendre « en considération les caractéristiques techniques de l'installation concernée, son implantation géographique et les conditions locales de l'environnement », afin de garantir « un niveau élevé de protection de l'environnement dans son ensemble ». Elle traite des « installations et des substances dont le potentiel de pollution [...] est important » et fixe des valeurs limites d'émission pour certaines catégories d'installations et de substances polluantes (amiante, métaux lourds, composés organiques,...). Les activités industrielles concernées sont les usines chimiques (produits pharmaceutiques et phytosanitaires, hydrocarbures, produits inorganiques, explosifs,...), métallurgiques, de production minérale (verre, céramique,...), les raffineries

pétrolières, les installations d'élimination et de valorisation des déchets, les élevages intensifs d'animaux.

Elle instaure des obligations fondamentales pour l'installation exploitée, telles qu'aucune pollution importante ne soit causée et que toutes les mesures de prévention soient prises contre les pollutions. La production de déchets doit être évitée, ou, le cas échéant, ces déchets sont éliminés en réduisant leur impact sur l'environnement. Dans ce but, elle impose un recours aux meilleures techniques disponibles (MTD), dans l'exploitation de l'activité industrielle concernée. Il s'agit des techniques les plus efficaces en matière de protection de l'environnement, mises en œuvre, de façon effective, à l'échelle industrielle et dont le coût est acceptable pour le secteur considéré. La détermination de MTD de référence a abouti à la création de documents BREF (Best available techniques REference document) pour chaque secteur concerné. La trentaine de documents BREF contient, entre autres :

- un inventaire des consommations et émissions associées aux activités industrielles
- une présentation des techniques prétendantes aux MTD
- le choix de la MTD retenue, comprenant :
 - la description de la MTD
 - les informations nécessaires pour évaluer leur applicabilité
 - les niveaux d'émission associés aux MTD
 - les mesures de surveillance associées
 - les niveaux de consommation associés.

La demande d'autorisation délivrée intègre les valeurs limite d'émission pour les substances polluantes, dans des conditions normales d'exploitation, Elle contient aussi les exigences en matière de surveillance des rejets (avec la méthodologie de mesure et leur fréquence) et l'exploitant fournit en retour, au moins une fois par an, les données nécessaires pour vérifier le respect de ces exigences. Ces résultats doivent, par ailleurs, être mis à la disposition du public. Cependant, lorsqu'un rejet est supérieur à un niveau d'émission associé à une MTD, l'exploitant doit démontrer que le surcoût généré par le respect d'une VLE entraînerait une hausse des coûts disproportionnée par rapport aux bénéfices pour l'environnement. Aucune valeur limite d'émission n'est fixée par cette directive européenne pour les composés pharmaceutiques.

La directive IED impose la « remise en état du site dans un état au moins équivalent à celui décrit dans un rapport de base qui décrit l'état du sol et des eaux souterraines avant la mise en service ».

Un système d'inspection environnementale des installations doit être mis en place par chaque État membre de l'Union Européenne et préciser la fréquence des visites des sites pour les différents types d'installations. L'intervalle entre deux visites d'un même site varie entre un et trois ans, selon les risques environnementaux encourus.

Environ 50 000 installations étaient visées par la directive IPPC et IED en Europe, dont environ 6500 en France (dont plus de 3 000 élevages).⁸⁹

II.1.1.2 Stations de traitement des eaux

L'arrêté du 11 janvier 2007 fixe les limites et les références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine, aux moyens de différents paramètres microbiologiques et chimiques (cf. tableau IX). Il n'existe donc pas de réglementation propre aux substances médicamenteuses pour les eaux issues des stations d'épuration.

Tableau IX : Limites de qualité des eaux destinées à la consommation humaine
(d'après l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine)

A. - Paramètres microbiologiques

PARAMÈTRES	LIMITES DE QUALITÉ	UNITÉ
Escherichia coli	0	/100 mL
Entérocoques	0	/100 mL

B. - Paramètres chimiques

PARAMÈTRES	LIMITES DE QUALITÉ	UNITÉS	PARAMÈTRES	LIMITES DE QUALITÉ	UNITÉS
Acrylamine	0,10	µg/L	Pesticides (*) (par substance)	0,10	µg/L
Antimoine	5,0	µg/L	Aldrines, deldrine, heptachlore, heptachlor-époxyde (*) (par substance)	0,03	µg/L
Arsenic	10	µg/L	Total pesticides	0,50	µg/L
Baryum	0,70	mg/L	Plomb	10	µg/L
Benzène	1,0	µg/L	Sélénium	10	µg//L
Benzo[a]pyrène	0,010	µg/L	Tétrachloréthylène	10	µg/L
Bore	1,0	mg/L	Trichloréthylène	10	µg/L
Bromates	10	µg/L	Total trihalométhanes	100	µg/L
Cadmium	5,0	µg/L	Turbidité (**)	1,0	NFU
Chlorure de vinyle	0,50	µg/L	(*) Remarque sur les pesticides : Par « pesticides » on entend : . les insecticides organiques, les herbicides organiques, les fongicides organiques, les nématocides organiques, les acaricides organiques, les algicides organiques, les rodenticides organiques, les produits antimoisissures organiques, les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents.		
Chrome	50	µg/L			
Cuivre	2,0	mg/L			
Cyanures totaux	50	µg/L			
1,2-dichloréthane	3,0	µg/L			
Epichlorhydrine	0,10	µg/L			
Fluorures	1,50	mg/L			
Hydrocarbures aromatiques ..	0,10	µg/L			
Mercure	1,0	µg/L			
Total microcystines	1,0	µg/L			
Nickel	20	µg/L			
Nitrates	50	mg/L			
Nitrites	0,50	mg/L			

⁸⁹ Site internet de l'institut national de l'environnement Industriel et des risques (INERIS) – Directive IED <http://ied.ineris.fr/node/1>

Concernant les boues issues des stations d'épuration, elles sont soumises à la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE). Les teneurs en métaux (cadmium, chrome, cuivre, mercure, nickel, plomb, zinc) sont analysées dans les boues et dans les sols avant tout épandage⁹⁰ : aucune mention n'est cependant faite en ce qui concerne les traces de médicaments dans les eaux traitées.

II.1.1.3 Déchets hospitaliers

Il convient de préciser que les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI), tels que les échantillons biologiques, les matériels médicaux usagés, font l'objet d'une collecte, d'un stockage et d'une destruction sécurisés : ils n'entrent donc pas dans le champ de notre recherche.

La législation concernant les autres déchets des centres de soins est non-spécifique et peu stricte. L'arrêté du 2 février 1998 du code de l'environnement fixe des valeurs limites de concentrations dans les effluents liquides pour un certain nombre de paramètres physico-chimiques : température, pH, matière en suspension (MES), demande biologique en oxygène (DBO5), demande chimique en oxygène (DCO), azote total, phosphore total. Il légifère aussi les taux de micropolluants comme le cyanure, le plomb, le cuivre, le chrome, le nickel, le zinc, le manganèse, l'étain, le fer, l'aluminium, le fluor et leurs composés, les composés organiques halogénés, les hydrocarbures totaux. Cependant, ces paramètres constituent des indicateurs généraux de pollution et sont peu adaptés aux dangers spécifiques que peuvent représenter les médicaments présents dans les effluents liquides hospitaliers.

⁹⁰ Arrêté du 8 janvier 1998 fixant les prescriptions techniques applicables aux épandages de boues sur les sols agricoles

II.1.2 Applicable aux substances chimiques

II.1.2.1 Directives cadres sur l'eau

L'Union européenne a établi un cadre pour « la protection des eaux de surface, des eaux souterraines, des eaux de transition et des eaux côtières » (article 1 de la directive n° 2000/60/CE du 23/10/2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau). Les objectifs définis sont :

- la prévention et la réduction de la pollution,
- la promotion d'une utilisation durable de l'eau,
- la protection de l'environnement,
- l'amélioration de l'état des écosystèmes aquatiques.

Une liste indicative des principaux polluants (trente-trois substances prioritaires ou dangereuses), devant être surveillées dans l'environnement et dont l'exposition environnementale devait diminuer, a été établie dans cette directive (*cf.* annexe II). Des normes de qualité environnementale ont été établies pour les composés de la liste afin de réduire progressivement la pollution due aux substances prioritaires et d'arrêter ou supprimer progressivement les rejets, émissions et pertes de substances dangereuses prioritaires. Y figurent notamment les « substances et préparations, ou leurs produits de décomposition, dont le caractère cancérigène ou mutagène ou les propriétés pouvant affecter les fonctions stéroïdogénique, thyroïdienne ou reproductive ou d'autres fonctions endocriniennes dans ou via le milieu aquatique ont été démontrés ». Certains médicaments peuvent ainsi correspondre à cette description (anti-cancéreux, hormones par exemple), mais la législation ne les nomme pas spécifiquement.

Une directive européenne plus récente (directive n° 2013/39/UE du 12/08/2013) concernant les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau complète la directive 2000/60/CE précédemment étudiée. Elle établit que la contamination des eaux et des sols par des résidus pharmaceutiques constitue « une préoccupation environnementale émergente ». En vue de répondre à cette préoccupation, la Commission européenne devra « étudier les risques liés aux effets sur l'environnement des médicaments et fournir une évaluation de la pertinence et de l'efficacité du cadre législatif actuel en termes de protection du milieu aquatique et de la santé humaine via le milieu aquatique. »

Concrètement, cette directive modifiée ajoute douze nouvelles substances prioritaires ou dangereuses, suite aux données scientifiques et techniques disponibles. Cette nouvelle liste n'inclut pas de substances pharmaceutiques, mais une liste de vigilance est créée. Cette liste de vigilance, actualisée tous les deux ans, est composée de trois molécules pharmaceutiques :

le diclofénac, le 17 β -estradiol et le 17 α -éthynylestradiol. En effet, celles-ci sont considérées comme « susceptibles de présenter un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique au niveau de l'Union [européenne] » et leurs données de surveillance sont « insuffisantes ». Ces substances devront être contrôlées, à partir de septembre 2015, par chaque État membre, pendant au moins douze mois, dans des stations de surveillance représentatives. Cela a été mis en place par un arrêté paru au Journal Officiel le 07/08/2015, mais les résultats ne sont, à ce jour, pas connus. La matrice de surveillance (eau, sédiments, biote), les méthodes d'analyse et le nombre de stations sont fixés par la directive. A l'issue de la période de surveillance, les molécules évaluées seront intégrées ou non dans la liste de substances prioritaires ou dangereuses.

II.1.2.2 Transposition en droit national

En France, la directive européenne IED est intégrée dans le cadre de la réglementation des installations classées. La loi définit comme installation classée, « toute exploitation industrielle ou agricole susceptible de créer des risques ou de provoquer des pollutions ou nuisances, notamment pour la sécurité et la santé des riverains ». L'inspection des installations classées est placée sous l'autorité des préfetures avec le pouvoir d'autorisation de fonctionnement d'une installation, de réglementation (imposer le respect de dispositions techniques), de contrôle et de sanction.

« Les installations sont conçues de manière à limiter les émissions polluantes dans l'environnement, notamment par la mise en œuvre de technologies propres, le développement de techniques de valorisation, la collecte sélective et le traitement des effluents et déchets en fonction de leurs caractéristiques et la réduction des quantités rejetées. »⁹¹

La législation précise qu'il est interdit d'établir des liaisons directes entre les réseaux de collecte des effluents ayant à subir un traitement ou à être détruits et le milieu récepteur.

Par ailleurs, les effluents rejetés dans les milieux naturels sont soumis à des critères de température (inférieure à 30° C) et de pH (entre 5, 5 et 9). Ils doivent également respecter les valeurs limites de concentration suivantes :

- les matières en suspension totales (MEST), le degré de pollution mesuré par la demande chimique en oxygène et la demande biochimique en oxygène (DCO = consommation en dioxygène par les oxydants chimiques pour oxyder les substances organiques et minérales de l'eau ; DBO5 = quantité d'oxygène consommée en 5 jours à 20°C par les microorganismes vivants présents dans l'eau)

⁹¹ Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau, ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation

- l'azote (azote global comprenant l'azote organique, l'azote ammoniacal, l'azote oxydé)
- le phosphore (phosphore total)
- les concentrations en métaux (ou autres composés selon les activités)

Les installations sont conçues de façon telle à assurer une bonne gestion des déchets produits. Elles doivent :

- limiter à la source la quantité et la toxicité de ses déchets en adoptant des technologies propres ;
- trier, recycler, valoriser ses sous-produits de fabrication
- s'assurer du traitement de ses déchets par différents processus (physico-chimique, biologique ou thermique)
- s'assurer du stockage des déchets dans les meilleures conditions possibles.

Le raccordement des industries à une station d'épuration collective, n'est envisageable que si l'effluent industriel peut-être acheminé et traité dans « de bonnes conditions » par cette infrastructure collective d'assainissement (réseau et station d'épuration). Les points de rejet sont en nombre « aussi réduit que possible » et doivent permettre une « bonne diffusion » des effluents dans le milieu naturel.

Quand les seuils limites de polluants sont dépassés, l'exploitant doit mettre en œuvre un programme de surveillance de ses émissions. Les résultats issus de ces mesures sont ensuite transmis aux autorités d'inspection avec les actions correctives envisagées ou effectuées. Pour les rejets de substances capables de s'accumuler dans l'environnement, des prélèvements et des mesures dans les sédiments, la flore et la faune aquatique doivent être réalisés au moins une fois par an.

II.1.2.3 Système REACH

Le système REACH (Registration, Autorisation, Evaluation of Chemicals) est un règlement mis en place en juin 2007 dans l'Union européenne pour toutes les substances chimiques (plus de trente mille déjà commercialisées à ce jour). Il permet d'assurer « la protection, à un niveau élevé, de la santé humaine et de l'environnement ». Une agence européenne des produits chimiques est ainsi créée et est chargée des procédures d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restrictions pour chaque composé chimique. REACH oblige ainsi les entreprises qui fabriquent ou importent des substances chimiques à évaluer les risques issus de leur utilisation et, le cas échéant, à prendre les mesures nécessaires pour la gestion du risque identifié.

Les substances composant un médicament à usage humain ou vétérinaire sont exclues de certaines dispositions du système REACH, car elles rentrent dans le champ d'application de l'AMM. On peut relever que sont applicables aux médicaments, parmi les principales, les dispositions des titres III (échanges de données et prévention des essais inutiles), titres IV (information à l'intérieur de la chaîne d'approvisionnement), et titres VIII (restrictions de fabrication, de mise sur le marché et de l'utilisation de certains articles, substances et préparations dangereux).

Le titre III prévoit le partage des données pertinentes (propriétés intrinsèques des substances par exemple) entre industriels déclarants.

Le titre IV veille à ce que les données de sécurité soient transmises à toutes les étapes impliquant le composé chimique concerné, pour éviter tout risque pour la santé humaine et pour l'environnement. Cela se fait au moyen de fiches de données de sécurité, qui comprennent, entre autres, l'identification du composé, la composition et les propriétés du composé, l'identification des dangers, les informations toxicologiques et écologiques. Ces informations écologiques précisent les effets, le comportement et le devenir écologique éventuels de la substance ou préparation dans l'air, l'eau et/ou le sol. Les toxicités aiguë et chronique pour les organismes vivants (poissons, crustacés, algues, oiseaux, abeilles, micro-organismes telluriques) sont incluses, si les données sont disponibles. Les effets potentiels sur les installations de traitement des eaux usées doivent être également mentionnés. D'autres données sont aussi ajoutées : la persistance et la dégradabilité dans l'environnement, le potentiel de bioaccumulation, etc.

Le titre VIII traite des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ou qui entraînent pour la santé humaine, un risque inacceptable ou non maîtrisé. Des analyses techniques (évaluation de risques, solutions de remplacement) et socio-économiques sont alors réalisées, à l'issue desquelles une interdiction ou des restrictions (de fabrication, d'utilisation) peuvent être décidées.

II.1.3 Spécifique aux substances pharmaceutiques

Sous l'impulsion de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), une évaluation du risque environnemental (ERE) est désormais incluse dans les demandes d'AMM pour les médicaments à usage humain et vétérinaires. Cela concerne toutes les procédures d'AMM (centralisée, par reconnaissance mutuelle, décentralisée, nationale).

La notion du risque environnemental d'un médicament est apparue progressivement dans le droit communautaire. Il s'agit, d'abord en 1993, pour les médicaments à usage humain, de l'indication des « risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement » (directive 93/39). La directive 2004/27 précise que « l'impact environnemental devrait être étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter devraient être envisagées ». Cette obligation a dû attendre quelques années avant d'être effective pour les dossiers d'AMM déposés depuis décembre 2006 (pour les médicaments à usage humain). Il n'existe aucune obligation de rattrapage sur la connaissance de l'impact environnemental des médicaments dont le dossier d'AMM est antérieur à décembre 2006. Cependant, les modifications d'AMM d'importance majeure (indications thérapeutiques étendues, posologie maximale augmentée, nouvelles formes galéniques) peuvent entraîner un risque environnemental plus important, ce qui implique une mise à jour de l'ERE. Il est également important de noter que l'ERE est appliquée aux médicaments génériques (dans le cadre de la directive 2004/27), sans possibilité de faire référence à l'ERE du médicament princeps.

Pour autant, l'impact environnemental ne devrait pas être un critère de refus d'autorisation de mise sur le marché.

Concernant les médicaments vétérinaires, le risque environnemental a été pris en compte plus précocement avec la directive 92/18 qui mentionne qu'une « étude de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques ». L'ERE est finalement intégrée dans l'AMM depuis 1999 uniquement pour les médicaments vétérinaires destinés à être administrés collectivement à un cheptel d'animaux de rente. La grande majorité des nouveaux médicaments vétérinaires est donc exclue.

Les lignes directrices de l'EMA écartent certaines molécules du champ d'obligation de l'ERE :

- les vaccins,
- les médicaments phytothérapeutiques,
- les nutriments (vitamines, électrolytes, acides aminés, glucides, lipides, peptides).

Par ailleurs, sont également exclus les renouvellements d'AMM, les modifications d'AMM d'importance mineure.

L'ERE d'un médicament ne suit pas les quatre étapes classiques utilisées pour une substance chimique (identification des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition, caractérisation des risques). En effet, une démarche échelonnée est mise en place, avec, en premier lieu, l'évaluation de l'exposition (phase I), grâce à l'estimation de la concentration environnementale prévisionnelle (PEC : predicted environmental concentration).

*Tableau X : Approche échelonnée de l'évaluation du risque environnemental*⁹²

Étapes	Objectifs	Méthodes	Données requises
Phase I	Estimation de l'exposition	Seuil limite	Données de consommation, logK
Phase II – partie A	Prévision initiale du risque	Évaluation de risque	Données toxicologiques de base et devenir en milieu aquatique
Phase II – partie B	Amélioration de l'évaluation du risque, spécifique de la substance et du milieu environnemental	Évaluation de risque	Données approfondies sur l'émission, le devenir et les effets de la substance

Les phases de l'ERE sont :

- Phase I : estimation de l'exposition

La phase I s'appuie sur la détermination de la concentration environnementale prévisionnelle (PEC : predicted environmental concentration) uniquement pour les eaux superficielles.⁹² La PEC se calcule, de façon simplifiée, en admettant que la totalité de la substance administrée se retrouve dans le milieu aquatique (absence de dégradation par l'organisme, par l'épuration ou par l'environnement).

⁹² EMEA, 2006. *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.*

$$PEC_{\text{eau superficielle}} = \frac{\text{Dose} \times F_{\text{péné}}}{\text{quantité eaux usées} \times F_{\text{dilution}}}$$

avec Dose : dose maximale quotidienne du médicament consommée par habitant.

$F_{\text{péné}}$: taux de pénétration du marché prévu pour le médicament sur l'aire géographique envisagée (si non fournie, la valeur par défaut est 0,01).

Quantité eaux usées : quantité d'eaux usées rejetées par habitant et par jour (fixée arbitrairement à 200 litres).

F_{dilution} : facteur de dilution (fixé arbitrairement à 10).

Pour interpréter le résultat, un seuil de PEC de 10 ng/L est fixé.

Si la PEC est strictement inférieure à 10 ng/L, on considère que le médicament ne présente pas de risque pour l'environnement : la phase II n'est pas nécessaire. À l'inverse, si la PEC est supérieure ou égale au seuil, la seconde phase de l'ERE est obligatoire.

Certains médicaments ne bénéficient pas d'exonération et sont soumis à la procédure complète (phase I et II). Il s'agit des médicaments à effet potentiellement endocrinien et des substances hautement lipophiles, dont les effets seraient envisageables à des concentrations inférieures à 10 ng/L.

- Phase II : dégradabilité, adsorption, écotoxicité, métabolites, sédiments

La phase II comprend deux parties successives. La partie A fournit des indications sur les propriétés physico-chimiques de la substance et son devenir dans l'environnement.

Ainsi, le devenir de la molécule-mère et de ses principaux métabolites rejetés dans différents milieux (eaux de surface, eaux souterraines, boues activées) est étudié. Il s'agit, en particulier, de l'hydrosolubilité, de la biodégradabilité, de l'adsorption, de la persistance et de la bioaccumulation. Des tests de toxicité à long terme sont effectués sur des poissons, des petits crustacés (les daphnies) et des algues : tests d'inhibition de croissance, tests de reproduction. Ils permettent de déterminer la concentration prévisionnelle sans effet (PNEC), qui est définie comme la concentration pour laquelle des effets indésirables ne sont pas attendus.

La PNEC se calcule en affectant un facteur d'estimation (10 par défaut) à la concentration pour laquelle aucun effet indésirable n'est observé (NOEC : no-observed-effect concentration). Ce facteur d'estimation prend en compte l'incertitude due à la variabilité inter

et intra-espèces et aux variations inter-laboratoires. La PNEC est calculée pour chaque milieu (eau de surface, eau souterraine, boues activées) et comparée à la PEC. En fonction du rapport PEC/PNEC, il est conclu si la substance représente ou non un risque pour l'environnement :

$$\frac{PEC}{PNEC} < 1 : \text{pas de risques pour l'environnement}$$

$$\frac{PEC}{PNEC} \geq 1 : \text{nécessité d'analyses approfondies d'écotoxicité (partie B de la phase II).}$$

Dans cette dernière partie de tests d'ERE, la PEC et la PNEC sont recalculées en intégrant l'adsorption des substances sur les boues d'épuration et la biodégradabilité dans les stations d'épuration. Suivant les molécules considérées, des études complémentaires peuvent être réalisées concernant les sédiments, les effets sur les micro-organismes et les algues. Si le ratio corrigé PEC/PNEC reste inférieur à 1, le risque environnemental est considéré comme acceptable. Sinon, des mesures de gestion de risque doivent être prises par le laboratoire pharmaceutique exploitant l'AMM du principe actif considéré (en vue de limiter sa diffusion dans l'environnement).

Compte-tenu des données sur les médicaments les plus prescrits et les plus vendus en France, peu de médicaments sont concernés par l'ERE. En effet, il n'existe pas de rattrapage sur les AMM déjà octroyées, seuls les nouveaux médicaments sont donc concernés (avec un volume de vente faible et donc un impact potentiel faible sur l'environnement). Les connaissances disponibles sur leurs effets environnementaux sont donc peu abondantes et vont croître lentement en fonction des changements d'AMM et de l'arrivée de nouveaux médicaments.

II.2 Évaluation, contrôle

Face à cette réglementation, des mesures concrètes ont été prises avec pour objectifs d'évaluer, d'une part, et de contrôler, d'autre part, les résidus pharmaceutiques dans l'environnement.

II.2.1 Plans nationaux développés pour la santé et l'environnement

II.2.1.1 Plan national pour l'environnement (PNSE)

Depuis 2003, le gouvernement français a décidé d'élaborer un plan national santé environnement sur une période de quatre ans (2004-2008 ; 2009-2013 et 2015-2019).

Le premier PNSE⁹³ intégrait quarante-cinq actions réparties en huit axes de réflexion, pour prévenir les risques sanitaires liés à l'environnement, notamment en étudiant les relations entre les polluants et les milieux récepteurs :

1. prévenir les décès liés aux infections/intoxications aiguës
2. protéger la santé publique en améliorant la qualité des milieux
3. protéger la population de la pollution à l'intérieur des locaux
4. mieux maîtriser les risques liés aux substances chimiques
5. renforcer la protection des enfants et des femmes enceintes
6. mobiliser et développer le potentiel de recherche et d'expertise
7. améliorer les dispositifs de veille, de surveillance et d'alerte.
8. consolider la formation et développer l'information et la communication

Parmi ces actions, douze ont été caractérisées comme prioritaires. Elles prévoient plus spécifiquement, pour la pollution liée aux résidus médicamenteux :

- d'assurer une protection de la totalité des captages d'eau potable
 - de renforcer les capacités d'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques dangereuses
 - de renforcer les connaissances fondamentales des déterminants environnementaux et sociétaux de la santé des populations et le développement de nouvelles méthodes en sciences expérimentales.
- * de faciliter l'accès à l'information en santé-environnement et favoriser le débat public.

⁹³ Plan national santé environnement 2004-2008. Ministère de la Santé et de la Protection sociale, Ministère de l'Écologie et du Développement durable, Ministère de l'Emploi, du Travail et de la Cohésion sociale, Ministère délégué à la Recherche. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-4.pdf>

Concrètement, le PNSE a conduit à la réalisation de campagnes de mesures de contamination des eaux de surface et des eaux souterraines pour plus de soixante-dix substances pharmaceutiques dans trois bassins pilotes.

Cependant, de nombreuses actions inscrites dans ce premier PNSE ont été retardées ou n'ont pas abouti, conduisant à la réalisation d'un deuxième PNSE.

Le plan national santé environnement pour la période 2009-2013⁹⁴ reprenait les propositions issues du Grenelle de l'Environnement 1 de 2009 et s'articulait en cinquante-huit actions « concrètes » pour la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement. Il prévoyait notamment « d'améliorer la connaissance et réduire les risques liés aux rejets de médicaments dans l'environnement » (action n°47) et l'élaboration d'un « plan de maîtrise des résidus de médicaments et des produits de santé dans l'eau ». ⁹⁴

Reprenant partiellement le premier PNSE, ce second plan se traduisait par les objectifs suivants :

- Synthétiser les connaissances disponibles et établir une liste de substances prioritaires à surveiller et sur lesquelles agir en matière de prévention
- Développer de nouvelles connaissances dans les milieux
- Mettre en place un dispositif performant de récupération des déchets
- Analyser la faisabilité et mettre en place des mesures de réduction à la source des rejets médicamenteux, dans les services des établissements de soins les plus concernés
- Renforcer la surveillance dans les zones à risques (zones de pêche et de conchyliculture dans les estuaires par exemple).

Le troisième PNSE (2015-2019)⁹⁵ veut étendre la disponibilité et le partage de données entre les différents acteurs, pour les résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les eaux, permettant de connaître :

- le danger (données de toxicité et d'écotoxicité de la molécule et de ses métabolites aux doses environnementales, données sur les masses de principes actifs vendus)
- l'exposition (meilleure connaissance des effets des filières de traitement de l'eau).

⁹⁴ Plan national santé environnement 2009-2013. Ministères français de l'écologie, de la santé, du travail, de l'agriculture, de l'économie. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNSE2.pdf>

⁹⁵ Plan national santé environnement 2015-2019. Ministère en charge du développement durable. [http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/PNSE3\(1\).pdf](http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/PNSE3(1).pdf)

II.2.1.2 Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM)

Le PNSE 2009-2013 a abouti à la publication en mai 2011 du plan sur les résidus de médicaments dans les eaux. Ce dernier s'articulait autour de trois axes majeurs⁹⁶ :

1. l'évaluation des risques : par l'acquisition de connaissances scientifiques et techniques relatives à la présence, au devenir et aux effets des résidus de médicaments sur l'environnement et la santé humaine,
2. la gestion des risques : par des actions de contrôle et de réduction des émissions de résidus de médicaments dans l'environnement,
3. la recherche : par le renforcement et la structuration des actions de recherche.

Une méthode de priorisation des molécules et métabolites des médicaments à usages humain et vétérinaire a été établie, en prenant en compte les différents travaux réalisés aux niveaux français⁹⁷ (ANSES) et européen. Cette méthode sera abordée dans la troisième partie de la thèse.

L'évaluation et la gestion des risques environnementaux et sanitaires passe par :

- un renforcement des connaissances relatives à l'état des milieux environnementaux :
 - État des lieux de la contamination des eaux et des sols par les résidus médicamenteux
 - Mise au point et validation de méthodes analytiques de référence (pour la quantification des faibles concentrations de l'ordre du ng/L)
 - surveillance des milieux aquatiques et des sols par la réalisation de campagnes exceptionnelles
- une amélioration des connaissances sur l'exposition aux résidus médicamenteux et leurs effets sur l'environnement et la santé : création d'une banque nationale de données (doses d'exposition ayant possiblement des impacts sanitaires ou environnementaux, données écotoxicologiques).
- La mise en place d'un système de surveillance (en fixant des valeurs cibles de contamination)

⁹⁶ Plan national sur les résidus médicamenteux, mai 2011. Ministères français de l'écologie, du développement durable, du travail et de la santé. <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/PNRM.pdf>

⁹⁷ Rapport « Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées ». AFSSA, 2008. <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/EAUX-Ra-MedicamentsEaux.pdf>

- La réduction des émissions dans l'environnement :
 - analyse des mesures préventives pour la gestion des résidus médicamenteux (au niveau de la production des médicaments par exemple) et de la faisabilité de ces mesures.
 - amélioration de la législation sur l'impact environnemental des médicaments (le devenir environnemental d'un certain nombre de molécules n'est pas étudié car elles en sont exemptées par des effets de seuils)

- la formation et l'information du grand public et des professionnels de santé
 - sensibilisation au bon usage du médicament
 - promotion des méthodes de récupération des médicaments non utilisés (MNU) par la collecte Cyclamed et des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

Un nouveau plan sur les résidus médicamenteux est en cours d'élaboration, de façon intégrée au 2^{ème} plan micro-polluants (2016-2021).

II.2.1.3 Autres mesures gouvernementales sur l'environnement

La feuille de route gouvernementale en matière d'environnement pour 2015 a comme (dernier) objectif la réduction à la source des rejets de résidus de médicaments dans l'environnement. Les moyens mis en œuvre sont⁹⁸ :

- l'élaboration d'un guide technique national sur la gestion des déchets issus de médicaments et des déchets liquides dans les établissements de santé et médico-sociaux, afin d'éviter leur déversement non maîtrisé dans le réseau d'assainissement et leur dissémination dans le milieu aquatique. À ce jour, le guide n'est pas disponible.
- une réflexion sur l'évolution du périmètre d'intervention de CYCLAMED (circuit et lieux de collectes des médicaments non utilisés et types de déchets collectés par cette filière), dans différentes structures autres que les officines (par exemple, les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie).
- la généralisation de la dispensation à l'unité des médicaments, (éventuellement envisagée selon les conclusions des expérimentations en cours).
- la mise en place d'un indice de classement des médicaments en fonction de leur toxicité et de leur persistance dans l'environnement (étude de faisabilité développée en concertation avec les académies nationales de pharmacie et de médecine et l'ANSM).

⁹⁸ Feuille de route 2015 issue des trois tables rondes de la Conférence environnementale. Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie.

II.2.3 Méthodes analytiques utilisées et leurs limites

L'amélioration des connaissances sur la contamination pharmaceutique de l'environnement est aussi due au progrès des méthodes d'analyse des composés. Différentes étapes sont nécessaires à cette analyse : l'extraction, la séparation et l'identification des résidus médicamenteux. Cependant, les très faibles concentrations des analytes et leur nombre important posent des limites aux méthodes d'analyse.

II.2.2.1 Préparation des échantillons avant analyse

Du fait de la diversité des échantillons pouvant être prélevés (eaux, sols), une étape de prétraitement est souvent nécessaire :

- séchage : à une température compatible avec les caractéristiques des polluants recherchés, ou séchage chimique ou lyophilisation
- broyage
- tamisage : pour éliminer les gros fragments solides extérieurs au sol
- quartage : pour diviser l'échantillon en plusieurs fractions (ou quartiers), afin de sélectionner un échantillon représentatif.
- homogénéisation

Puisque de faibles quantités de résidus pharmaceutiques sont présentes dans les échantillons à analyser (concentrations généralement comprises entre quelques ng/L et µg/L), une étape de préconcentration peut être requise.

II.2.2.2 Extraction des résidus pharmaceutiques

Deux types d'extraction sont utilisés : en phase liquide et en phase solide.⁹⁹

II.2.2.2.1 Extraction en phase liquide

La différence d'affinité d'un soluté entre deux phases liquides non miscibles (aqueuse/organique) constitue la base de cette technique. En effet, quand deux phases liquides non miscibles sont en contact, il s'établit un équilibre de partage du soluté entre ces deux phases. Cet équilibre est caractérisé par une constante K_p (coefficient de partage) calculée par :

$$K_p = \frac{[C_{org}]}{[C_{aq}]}$$

avec [C org] : concentration du soluté dans la phase organique
[C aq] : concentration du soluté dans la phase aqueuse

⁹⁹ Rapport AFSSA « Mise au point d'une méthode multirésidus de dosage des médicaments vétérinaires et humains dans l'eau par LCMS/MS », SANDERS P. *et al.*, 2008.
<https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/EAUX-Co-ResMed3.pdf>

Plus le coefficient de partage est grand, plus l'extraction du soluté est efficace.

Néanmoins, l'extraction liquide-liquide n'est plus tellement utilisée pour les analyses environnementales, puisque de nombreuses étapes de manipulation et une forte quantité de solvants sont nécessaires, avec des rendements d'extraction faibles.¹⁰⁰

Pour les matrices solides, l'extraction de type Soxhlet est la plus ancienne (et la plus classique). Elle fait intervenir des phénomènes de vaporisation et de condensation de solvants via un réfrigérant.

De nombreuses techniques plus récentes ont été développées avec pour avantages d'être plus rapides, plus automatisables, plus reproductibles, plus sélectives, plus économiques et à meilleur rendement d'extraction.¹⁰¹ Il s'agit des méthodes suivantes :

- extraction par fluide pressurisé (PLE : pressurized liquid extraction). Cette extraction solide-liquide a la particularité d'utiliser des solvants sous haute pression et à des températures supérieures au point d'ébullition des solvants. La pression force le solvant à passer à travers les pores de la matrice et ainsi atteindre des composés présents profondément.

- extraction par fluide supercritique (SFE : supercritical fluid extraction). Le fluide (dioxyde de carbone par exemple) est introduit dans une cellule contenant l'échantillon, chauffée à la température définie de manière à être dans l'état supercritique (c'est-à-dire à une température ou une pression supérieure à son point critique). Dans cet état, le fluide a des propriétés proches d'un gaz et d'un liquide.

- extraction assistée par micro-ondes (MAE : microwaved-assisted extraction), consiste à chauffer rapidement, par un champ micro-ondes, le solvant d'extraction qui est au contact de l'échantillon. Il se forme des bulles de gaz sous pression et ceci induit la destruction de la matrice, les fragments interagissent alors avec le solvant.

¹⁰⁰ BUI V.H., 2013. *Contribution à l'étude de la présence et du devenir des résidus de médicaments dans les compartiments aquatiques*. Thèse de doctorat en chimie – Université de Bordeaux I

¹⁰¹ EL MRABET K., 2007. *Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après extraction en solvant chaud pressurisé*. Thèse de doctorat en chimie – Université Pierre et Marie Curie - Paris

II.2.2.2 Extraction en phase solide

L'extraction en phase solide est basée sur la différence d'affinité d'un soluté entre deux phases : une phase liquide (l'analyte) et une phase solide (phase stationnaire). Les composés sont adsorbés sur la phase stationnaire, en traversant la cartouche constituée de cette phase solide. Les composés ciblés sont alors récupérés par élution en utilisant un solvant organique, dont l'affinité avec les composés ciblés est supérieure à l'affinité qui retient ces composés sur la phase stationnaire.

Différentes interactions physico-chimiques sont impliquées dans cette technique (force de Van der Waals, force dipôle-dipôle, liaisons hydrogène et interactions électrostatiques ioniques). Les phases solides couramment utilisées sont la phase HLB (Hydrophilic-Lipophilic-Balanced phase) constituée de groupe hydrophile greffés aux groupes lipophile et la phase MCX (Mixed-mode Cation eXchange and reversed-phase) qui est une phase HLB greffée des groupements anioniques ($-\text{SO}_3^-$).

Les rendements de l'extraction en phase solide sont très variables. Ils dépendent du type de phase utilisée, des propriétés physico-chimiques des composés à analyser, et des solvants utilisés comme éluants. Ainsi, pour trois principes actifs identiques (aténolol, carbamazépine, pravastatine) les rendements obtenus sont supérieurs à 80% avec une phase HLB alors qu'ils sont inférieurs à 80% pour la carbamazépine, à 20% pour l'aténolol et de 0% pour la pravastatine avec la phase MCX.¹⁰²

II.2.2.3 Séparation, identification et quantification des composés pharmaceutiques

Il s'agit, en fait, de l'utilisation de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou de la chromatographie en phase gazeuse (CPG), pour les composés volatils et thermiquement stables. Cela permet de séparer les différents constituants d'un mélange, même présents à l'état de traces (à une concentration de l'ordre du ng/L). La chromatographie est en couplage avec un spectromètre de masse en tandem (MSMS), qui fournit des informations structurales (masse moléculaire du composé,...) permettant d'identifier et de quantifier les analytes séparés précédemment.⁹⁹ La HPLC/MS-MS reste la technique de prédilection en raison de sa polyvalence, de sa spécificité et de sa sélectivité.¹⁰³

¹⁰² GROS, M. et al., 2006. *Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters*. *Talanta* 70, 678–690.

¹⁰³ Colloque « Résidus de médicaments dans l'eau : des molécules à surveiller ? des risques à évaluer ? ». Paris, 1^{er} octobre 2008. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/InterventionsColloque011008.pdf>

II.2.2.4 Limites des méthodes d'analyses des résidus pharmaceutiques

La plupart des méthodes développées et publiées dans la littérature concerne un faible nombre de composés pharmaceutiques (trente à quarante tout au plus), dans le cas de la méthode multi-résidus. Cela s'avère souvent insuffisant pour déterminer tous les impacts potentiels de cet ensemble de composés sur l'environnement. Il est donc nécessaire de choisir entre rechercher une large palette de résidus médicamenteux de caractéristiques physico-chimiques différentes et effectuer des mesures optimales de concentrations.¹⁰³

Les concentrations faibles (parfois inférieures au ng/L) peuvent aussi constituer un frein aux analyses, car elles se trouvent en-deçà du seuil de détectabilité des techniques analytiques.¹⁰⁴ À cela, s'ajoute la complexité des matrices à analyser. Elles peuvent en effet contenir plusieurs composés organiques ou minéraux, qui interagissent avec le composé à analyser ou qui perturbent la mesure de sa concentration (dit « effet matrice »).

De plus, les propriétés physico-chimiques variées des composés compliquent les extractions indispensables à l'analyse. Cela requiert des extractions avec des adsorbants ou des solvants d'élution différents, ce qui représente un temps considérable au vu du grand nombre d'analytes.

Les métabolites issus de la dégradation de la molécule mère sont enfin peu pris en compte dans les analyses, alors qu'ils sont pourtant présents dans l'environnement. La cause de ce manque est due à l'indisponibilité de ces métabolites chez les fournisseurs d'étalons analytiques, d'une part, et à un budget très onéreux pour l'acquisition de ces standards, d'autre part.

Conclusion partie II

Nous avons vu que certaines législations, tant au niveau français qu'europpéen, sont mises en place depuis 10 à 15 ans concernant la prévention et le contrôle des substances chimiques dans l'environnement : directive IPPC, système REACH, directive cadre sur l'eau. Cependant, hormis l'évaluation du risque environnemental intégrée à l'AMM, aucune réglementation spécifique aux rejets environnementaux des résidus médicamenteux n'existent à ce jour. Les PNRM cherchent ainsi à améliorer ces connaissances (évolution analytique sur la détection des micro-traces de médicaments) et à renforcer les contrôles.

¹⁰⁴ REMY J., *Médicaments et environnement. Persistance, bioaccumulation, toxicité : un manque d'informations persistant*. Dossier de presse URPS – 2^{ème} rencontres pour la santé durable. 2013.

III- Risques et évaluation de la toxicité des résidus de médicaments dans l'environnement

Les médicaments sont caractérisés par leurs mécanismes d'action biologiques spécifiques, pouvant agir non seulement sur leur cible, mais aussi de manière indirecte sur n'importe quel organisme lorsqu'ils sont disséminés dans l'environnement.

Il s'agit donc d'identifier et d'évaluer les risques liés à la dispersion des médicaments humains et vétérinaires dans les écosystèmes, en prenant en compte les données toxicologiques et écologiques. D'autre part, il est intéressant d'étudier les effets toxiques à court et long termes de la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement.

III.1 Identification des dangers et des risques

Il convient tout d'abord de préciser la notion de risque environnemental. Les quatre étapes de cette évaluation des risques sont :

- l'identification des dangers (nocivité intrinsèque de la substance)
- l'évaluation des effets (relations dose/réponse, probabilité de survenue)
- l'évaluation des expositions des milieux naturels (en fonction des voies et des doses reçues)
- la caractérisation qualitative ou quantitative du risque

La méthode d'évaluation de ce risque environnemental consiste à déterminer :

- une PNEC (Predicted No Effect Concentration) : c'est la plus forte concentration de la substance sans effet pour l'environnement. Il s'agit ici de caractériser la toxicité du composé. La PNEC est déterminée grâce à des valeurs de CL50 (concentration létale pour 50% de la population exposée), de NOEC (plus forte concentration à laquelle aucun effet n'est observé sur l'organisme) et d'un facteur de sécurité propre à chaque composé (pour abaisser le risque).

- une PEC (Predicted Environmental Concentration) : c'est la concentration prévisible de la substance dans l'environnement. Elle définit l'exposition des milieux naturels (eau, sol, sédiments, air) à cette substance. La PEC d'une substance est conclue selon plusieurs paramètres : son tonnage et son utilisation, ses propriétés physico-chimiques (solubilité, masse moléculaire,...) et son comportement dans l'environnement (biodégradabilité par exemple).

La comparaison de la PEC et de la PNEC permet alors de déterminer si la molécule considérée représente un risque pour l'environnement.

III.1.1 Priorisation des principes actifs médicamenteux

Des études sont réalisées *in vitro* principalement²² et aussi *in vivo*, afin de déterminer les mécanismes d'action des résidus médicamenteux et leur nocivité sur des modèles d'écosystème, c'est-à-dire dans les milieux même et dans les organismes qui les peuplent.

Une hiérarchisation des résidus de médicaments a été réalisée, afin de distinguer les principes actifs pharmaceutiques (à usages humain ou vétérinaire) et leurs métabolites présentant le plus de risques vis-à-vis de l'environnement.

Pour les médicaments à usages humain et vétérinaire, un indice de criticité est ainsi calculé, prenant en compte :

- le tonnage (quantité annuelle consommée en France par an)
- l'affinité pour l'eau (solubilité)
- l'activité (pour les médicaments humains il s'agit de la posologie minimale, disponible dans le résumé des caractéristiques du produit, et pour les médicaments vétérinaires de la dose journalière admissible).

La méthode de priorisation est résumée dans la figure 10. A l'issue de la hiérarchisation, soixante-seize composés pharmaceutiques ont été intégrés à la liste des molécules prioritaires : quarante-deux médicaments humains, onze métabolites et vingt-trois médicaments vétérinaires (*cf.* tableaux XI et XII).

Figure 10 : Méthode de priorisation des principes actifs médicamenteux⁴⁸

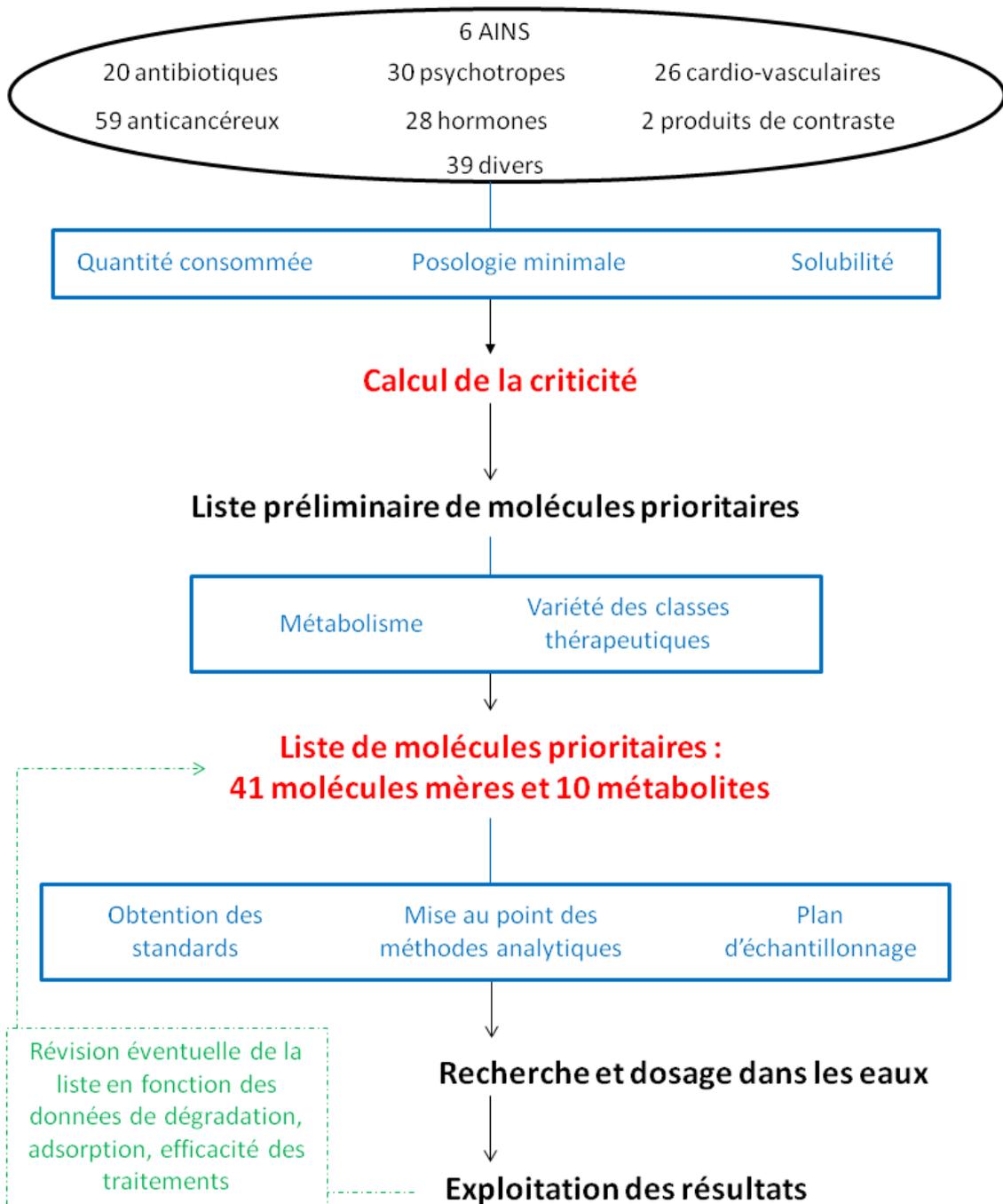


Tableau XI : Liste des médicaments humains et de leurs métabolites actifs prioritaires⁴⁸

Classe	Molécules	Métabolites	Classe	Molécules	Métabolites	
hormones	lévonorgestrel		psychotropes	lévoDOPA	dopamine	
	estradiol	estrone		oxazépam		
	progestérone			fluvoxamine		
	étinylestradiol			acide valproïque		
	gestodène			carbamazépine	10,11 époxy-carbamazépine	
anticancéreux	hydroxycarbamide		cardio-vasculaire	naftidrofuryl		
	cytarabine			heptaminol		
	cyclophosphamide	moutarde phosphoramide acroléine		trimétazidine		
	bléomycine			aténolol		
	5-fluorouracile			pravastatine		
	carboplatine			ramipril	ramiprilate	
	ifosfamide	moutarde isophosphoramide acroléine		losartan		
antibiotiques	amoxicilline		divers	amlodipine		
	fosfomycine			PC*	iobitridol	
	érythromycine			gadolinium		
	ofloxacine			metformine		
	doxycycline			paracétamol	4-aminophénol	
AINS	ac. acétylsalicylique	acide salicylique		ranitidine		
	kétoprofène			furosémide		
	ibuprofène	carboxyibuprofène hydroxyibuprofène		HCTZ**		
				oméprazole		
				caféine		

*PC = produits de contraste

** HCTZ = hydrochlorothiazide

Tableau XII : Liste des médicaments vétérinaires prioritaires⁴⁸

Classe	Molécules	Classe	Molécules
antibiotiques	colistine	anticoccidiens	amprolium
	dihydrostreptomycine		semduramicine
	ampicilline		narasin
	oxytétracycline		maduramicine
	cefquinome		monensin
	tylosine		pipérazine
	pénicilline G	antiparasitaires	lévamisole
	lincomycine		dicyclanil
	danofloxacin		clorsulon
	florfénicol		parconazole
	sulfadimérazine		métrifonate
			hormone

Il est important de souligner que, dans cette liste de priorisation, les composés sont pris en compte individuellement. En réalité, dans l'environnement, les substances (pharmaceutiques ou non) sont mélangées entre elles et sont donc susceptibles d'interagir ensemble. Ainsi, des composés possédant le même mode d'action sont susceptibles d'agir de manière additive voire synergique à des concentrations assez élevées : les antibiotiques (macrolides, céphalosporines) et les AINS (ibuprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac) par exemple. Il serait intéressant que des études en laboratoire tiennent compte des mélanges de composés pharmaceutiques à modes d'action proches, dans le but d'évaluer leurs effets dans le cadre de concentrations cohérentes avec les mesures environnementales.

III.1.2 Bioaccumulation, bioconcentration et biodégradabilité

Certains principes actifs sont capables de s'accumuler dans les chaînes environnementales. Cette capacité est quantifiée par le facteur de bioaccumulation (FBA) et le facteur de bioconcentration (FBC), définis comme tel :

$$FBC = \frac{C_{\text{organisme}}}{C_{\text{milieu}}} \qquad FBA = \frac{C_{\text{organisme}}}{C_{\text{milieu}} + C_{\text{alimentation}}}$$

Avec $C_{\text{organisme}}$: concentration du composé dans l'organisme étudié

C_{milieu} : concentration du composé dans le milieu de vie de l'organisme

$C_{\text{alimentation}}$: concentration du composé dans l'alimentation de l'organisme

Cela traduit l'accumulation par l'organisme de substances à une concentration supérieure à celle mesurée dans son milieu naturel.

Par exemple, l'érythromycine a un FCB beaucoup plus élevé que l'amoxicilline dans la cyanobactérie *Microcystis aeruginosa* (45 contre 3), ce qui traduit une capacité largement supérieure de bioconcentration.¹⁰⁵

Un critère physico-chimique est utilisé pour certains polluants environnementaux à forte lipophilie, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou les polychlorobiphényles (PCB) : le $\log K_{ow}$ (logarithme du coefficient de partage eau-éthanol). Il servirait à prédire le comportement de la molécule dans l'environnement et sa toxicité, même si ce rôle est controversé¹⁰⁶, certaines études ne montrant pas de corrélation entre la toxicité aiguë de plusieurs composés et leur $\log K_{ow}$, particulièrement si ces composés sont ionisables, (donc très sensibles aux variations de pH). Cependant, il peut être utilisé comme indicateur de la capacité de bioaccumulation d'une molécule dans un organisme puisqu'une molécule présentant un $\log K_{ow} \geq 4$ est susceptible de se bioaccumuler.

Les produits de contraste iodés sont rapportés comme étant très persistants dans l'environnement.¹⁰⁶ Des mesures de concentrations effectuées en région parisienne montrent que ces molécules sont retrouvées dans les eaux de surface entre 30 et 450 ng/L mais aussi dans les eaux potables à hauteur de plusieurs dizaines de ng/L.⁸³ Par ailleurs, la capacité d'accumulation des œstrogènes dans les sédiments est montrée par les niveaux d'activité œstrogénique mesurés dans les sédiments. Ceux-ci peuvent en effet être jusqu'à 700 fois plus élevés que ceux mesurés dans les eaux de surface du même site.⁸³

¹⁰⁵ JONES OA, *et al.*, *Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals*. Water Res. 2002 Dec;36(20):5013-22.

¹⁰⁶ FENT K, *et al.*, *Ecotoxicology of human pharmaceuticals*, *Aquat Toxicol*, 2006, 76, 122-159.

Enfin, la biodégradabilité des substances pharmaceutiques dans l'environnement est difficile à mesurer car elle met en jeu plusieurs processus et qui, de plus, interagissent entre eux. En outre, la réversibilité de certains processus ne fait que complexifier l'étude de la biodégradabilité. Il est toutefois possible de s'intéresser à la demi-vie du composé dans l'environnement ou à la constante cinétique de biodégradation K_{biol} (en litre par gramme de matières et par jour) pour appréhender des notions de dégradation dans les milieux naturels. Par exemple, la tylosine (macrolide à usage vétérinaire) possède une demi-vie de 6,2 à 7,6 jours dans les excréments de bovins, de porcs ou de poulets (en milieu aérobie).¹⁰⁷ La carbamazépine quant à elle possède une demi-vie dans un système eau/sédiment de 333 jours.¹⁰⁸

Tableau XIII : Demi-vies (DT50) de principes actifs selon les milieux environnementaux¹⁰⁹

	eau douce	sols	sédiments
ibuprofène	15 à 50 j	30 j	135 j
tétracycline	60 j	< 270 j	540 j
17 α -éthinyloestradiol	46 à 81 j	60 à 120 j	240 à 540 j

¹⁰⁷ TEETER J.S. & MEYERHOFF R.D., *Aerobic degradation of tylosin in cattle, chicken and swine excreta*. Environ Res, 2003, 93, 45-51

¹⁰⁸ PAIT A.S., *et al.*, 2006. *Human use pharmaceuticals in the estuarine environment : a survey of the Chesapeake Bay, Biscayne Bay and Gulf of the Farallones*. NOS NCCOS 7. NOAA/NOS/NCCOS/Center for Coastal Monitoring and Assessment., Silver Spring, MD. August 2006.

¹⁰⁹ PÉPIN J. M., 2006. *Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement*. Maîtrise en environnement. Université de Sherbrooke, Canada

III.2 Effets des résidus médicamenteux sur les milieux naturels et sur l'homme

III.2.1 Données d'écotoxicité

III.2.1.1 Principes généraux d'écotoxicologie

L'écotoxicologie étudie les impacts des agents polluants sur la structure et le fonctionnement des écosystèmes. Elle permet de développer des outils et des méthodes qui permettent une caractérisation des dangers et des sources de pollutions mais aussi de l'impact sur les milieux récepteurs.

Il existe trois types d'outils pour l'évaluation des risques écotoxicologiques : les bioindicateurs, les bioessais et les biomarqueurs. Les bioessais constituent la majorité des études menées et se fondent principalement sur des approches prédictives avec l'exposition à des contaminants de divers modèles biologiques (cellules, organismes entiers,...), dans des conditions contrôlées. Les bioindicateurs sont, quant à eux, des espèces particulièrement sensibles aux contaminations dans les milieux naturels (certaines micro-algues par exemple) Enfin, les biomarqueurs de toxicité sont des entités biologiques (cellules, tissus, enzymes, adduits à l'ADN,...) subissant des perturbations précoces suite à l'exposition à des substances toxiques.

L'évaluation des risques se base sur deux aspects : l'évaluation de l'exposition des organismes à des substances pharmaceutiques et l'évaluation du danger biologique.

Les composés pharmaceutiques sont généralement testés sur trois groupes d'organismes aquatiques pour évaluer leur écotoxicité aiguë ou chronique : des algues (cyanophytes, chlorophytes), des invertébrés (grande daphnie *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia*) et des poissons (poisson zèbre *Danio rerio*). Ces tests sont réalisés sur des groupes différents d'organismes afin d'appréhender de manière plus complète les effets toxiques potentiels. Les critères de toxicité considérés retenus sont principalement la survie, la reproduction, mais certains essais portent sur des effets plus spécifiques (sur le rythme cardiaque par exemple).

Il est important de souligner que l'évaluation de la toxicité aiguë, comme de la toxicité chronique ne se fait que sur une seule molécule. L'étude de la toxicité chronique semble néanmoins plus appropriée à la situation environnementale, puisque les niveaux de concentrations sont variables et les durées d'exposition plus longues.¹¹⁰

¹¹⁰ SANTOS L.H. *et al.*, 2010. *Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment*. J Hazard Mater. 2010 Mar 15;175(1-3):45-95

III.2.1.2 Écotoxicité de quelques classes de médicaments

Les résidus médicamenteux peuvent avoir un effet biologique sur les micro-organismes : stress oxydatif, immobilisation, modifications de l'activité immunitaire, arrêt de la croissance, létalité. Les données récupérées sont hétérogènes puisque les effets recherchés, les espèces testées, les gammes de concentrations évaluées s'avèrent différents d'une étude à l'autre. On ne peut donc pas généraliser ces observations, la toxicité étant propre à chaque molécule active, et variant en fonction des organismes considérés.

Antibiotiques

Une tendance à la toxicité sur les algues vertes a été mise en évidence pour l'érythromycine, l'ofloxacin et le sulfaméthoxazole (par ordre décroissant de toxicité). Suivent les autres antibiotiques de la famille des quinolones, avec des moyennes de toxicité (inhibition de croissance) comprises entre 1 et 10 mg/L (dans l'ordre de toxicité décroissante : ofloxacin, ciprofloxacine, loméfloxacin).¹¹¹

Parmi tous les organismes testés, les cyanophytes semblent être les organismes les plus sensibles envers les antibiotiques, et peuvent prétendre être des indicateurs assez sensibles de présence d'antibiotiques dans un milieu naturel.

Anti-dépresseurs

Les concentrations toxiques aiguës sur les invertébrés étant de l'ordre du mg/L, dans la plupart des cas, le risque aigu peut être quasiment exclu (même si peu de données sont exploitables). Il est intéressant de noter que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), notamment la fluoxétine et la paroxétine, présentent la plus forte toxicité parmi les anti-dépresseurs. Une tendance à la toxicité sur les algues vertes a été également mise en évidence pour la fluoxétine, ce qui en fait un composé d'intérêt premier (avec des valeurs de CE50 basses, situées entre 24 et 31 µg/L).¹¹²

Pour la toxicité chronique, la fluoxétine possède des NOEC faibles de 89 µg/L¹¹³ et de 45 µg/L¹¹⁴. D'autres ISRS présentent des valeurs de toxicité comparables voire supérieures à celles de la fluoxétine. La sertraline notamment, a été étudiée avec une NOEC de 9 µg/L et se

¹¹¹ ROBINSON A.A., *et al.*, 2005. *Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms*. Environmental Toxicology and Chemistry 24(2):423-430.

¹¹² BESSE J.P. & GARRIC J. (2007). *Médicaments à usage humain : risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs*. Agence de l'Eau R.M.C., Lyon, 241 p.

¹¹³ HENRY TB, *et al.*, 2004. *Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in Ceriodaphnia dubia*. Environmental Toxicology and Chemistry 23(9):2229-2233

¹¹⁴ GARRIC J., *et al.*, 2006. *Effects of some human pharmaceutical on freshwater organisms*. Environnement, Risques et Santé 5 (4):290-295.

place parmi les ISRS les plus toxiques (toxicité établie par rapport à la reproduction chez *C. dubia*).¹¹³

Béta-bloquants

Le propranolol présente une toxicité aiguë sensiblement égale à celle de la paroxétine, apparemment supérieure à celle des autres β -bloquants (métoprolol, acébutolol et nadolol par exemple) qui ne montrent qu'une toxicité aiguë limitée. Cela serait dû à l'effet stabilisant de membrane du propranolol.¹⁰⁶

III.2.1.3 Tests d'écotoxicité chronique

Les données de toxicité chronique sur les algues confirment ce qui a été observé en toxicité aiguë : les cyanophytes restent les plus sensibles dans le cas des antibiotiques. Il convient de distinguer les antibiotiques des autres médicaments testés. En effet, les antibiotiques sont a priori plus toxiques sur les algues, puisqu'ils possèdent des valeurs de NOEC comprises entre 1 et 50 $\mu\text{g/L}$ (par exemple l'érythromycine, le sulfaméthoxazole, l'oxytétracycline et l'ofloxacine), les NOEC pour les autres principes actifs étant supérieures à 100 $\mu\text{g/L}$.¹¹² D'autres études mentionnent que les NOEC (pour des tests de survie de quelques jours sur des embryons de poissons) sont de l'ordre du ou de la dizaine de milligrammes par litre : 25 mg/L pour la carbamazépine¹¹⁵, > 16 mg/L pour l'acébutolol, 4 mg/L pour la fluoxétine et la paroxétine, 2 mg/L pour le diclofénac, le fénofibrate et le propranolol.¹¹⁴

En outre, des expositions prolongées d'organismes (aquatiques pour la plupart) à des concentrations très faibles de principes actifs médicamenteux ont permis de mettre en évidence des effets sublétaux, en particulier sur les fonctions comportementales, de reproduction ou de développement des espèces.^{116,117,118} Pour les AINS, l'acide acétylsalicylique diminue la reproduction des daphnies à une concentration de 1,8 mg/L. Le diclofénac provoque des lésions histologiques au niveau des reins et des branchies des truites arc-en-ciel, après vingt-huit jours d'exposition, avec une LOEC à 5 $\mu\text{g/L}$. Pour les β -bloquants, le propranolol implique une diminution de la reproduction chez *Ceriodaphnia*

¹¹⁵ NUNES B., et al., 2005. *Acute toxicity of widely used pharmaceuticals in aquatic species* : *Gambusia holbrooki*, *Artemia parthenogenetica* and *Tetraselmis chuii*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 61(3):413-419.

¹¹⁶ ISIDORI M., et al., 2005. *Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms*. *Science of the Total Environment* 346(1-3):87-98.

¹¹⁷ FERRARI B., et al., 2003. *Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazépine, clofibrac acid and diclofenac*, *Ecotoxicol Environ Saf*, 2003, 55, 359-370

¹¹⁸ GRUNG M., et al., 2008. *Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline*. *Ecotoxicol Environ Saf* 71, 328-340.

dubia pour une NOEC de 250 µg/L et une baisse du nombre d'œufs chez le poisson Médaka pour une NOEC à 1µg/L. Ce dernier effet s'explique par la présence de récepteurs bêta-adrénergiques dans les tissus liés aux fonctions de reproduction des poissons, avec une diminution des taux plasmatiques d'hormones stéroïdes dans l'espèce testée. Les concentrations en stéroïdes varient également chez le poisson rouge exposé de façon répétée au gemfibrozil (hypolipémiant) à une concentration élevée de 1 mg/L.

Les concentrations toxiques associées aux effets chroniques sublétaux sont habituellement plus faibles que celles associées à des effets aigus. Avec une différence de plusieurs ordres de grandeur, elles s'approchent alors, mais restent au-dessus, des concentrations mesurées dans l'environnement. Les effets mis en évidence peuvent logiquement correspondre au mécanisme d'action des médicaments, mais ils peuvent aussi se manifester sur d'autres cibles pharmacologiques. C'est le cas du propranolol, qui ne provoque pas de modification du rythme cardiaque chez la truite arc-en-ciel (à concentration 140 fois plus forte que celle perturbant la reproduction de l'espèce de poisson *Oryzias latipes*), alors que son action cardiaque est recherchée en médecine humaine.¹¹⁹

Les études sur les effets à long terme soulignent que le nombre de données d'effets chroniques et/ou sublétaux est limité et rend difficile toute conclusion sur les effets à long terme (pour les mêmes raisons qu'évoquées précédemment).¹¹⁶

III.2.2 Conséquences sur l'environnement

À l'inverse des risques humains, les risques environnementaux de la dissémination de médicaments sont plus documentés. Plusieurs études^{148,116,120,121} rapportent qu'il ne semble pas possible d'exclure l'existence d'effets écotoxicologiques.

Toutefois, il est rapporté que les substances pharmaceutiques ont en général une faible toxicité aiguë sur les organismes aquatiques.^{122,123} Sur une centaine de médicaments, seulement deux possèdent une concentration toxique pour les organismes aquatiques inférieure à 0,1 mg/L, ce qui constitue une concentration assez basse pour n'être que très rarement rencontrée dans des milieux naturels.¹²⁴

¹¹⁹ LARSSON, D. G. J., *et al.*, 2006. *Is heart rate in fish a sensitive indicator to evaluate acute effects of b-blockers in surface water ?* Environmental Toxicology and Pharmacology 22, 338-340.

¹²⁰ GAGNE F., *et al.*, 2006. *Occurrence of pharmaceutical products in a municipal effluent and toxicity to rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) hepatocytes.* Ecotoxicol. Environ. Saf. 64, 329-336.

¹²¹ LINDBERG R., *et al.*, 2007. *Environmental risk assessment of antibiotics in the Swedish environment with emphasis on sewage treatment plants.* Water Res. 41, 613-619.

¹²² KUMMERER K., 2001. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks.* Berlin, Springer-Verlag.

¹²³ VIENO N. M., 2007. *Occurrence of pharmaceuticals in Finnish sewage treatment plants, surface waters, and their elimination in drinking water treatment processes.* Tampere, Finland, Tampere Univ. of technology : 160p

¹²⁴ WEBB S. F., 2004. "A data-based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals I - Collation of available ecotoxicity Data". *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks.* Berlin, Springer-Verlag: 317-343.

III.2.2.1 Antibiorésistance

Comme vu précédemment, un nombre important d'antibiotiques est retrouvé dans l'environnement, du fait de leur large utilisation en médecine humaine et vétérinaire. Ainsi, une des préoccupations majeures concernant la diffusion des antibiotiques dans l'environnement est la propagation de l'antibiorésistance. Il s'agit d'un phénomène de résistance des bactéries aux antibiotiques, causé par la diffusion au sein des populations bactériennes de gènes mutés (chromosomes ou plasmides). On parle de résistance acquise, car elle concerne uniquement certaines souches bactériennes au sein d'une même espèce. Concrètement, une souche bactérienne moins sensible ou devenue résistante à un antibiotique devra être exposée à une concentration plus grande en antibiotique qu'une souche non résistante (concentration largement supérieure à la concentration minimale inhibitrice), pour espérer avoir la même activité antibactérienne.

En effet, ce génotype muté permet aux bactéries de devenir moins sensibles aux antibiotiques concernés grâce à différents mécanismes. La production d'enzymes inactivatrices (pénicillinases, céphalosporinases, β -lactamases à spectre étendu) favorise la dégradation des antibiotiques en modifiant leurs structures chimiques (ouverture du cycle β -lactame en ce qui concerne les β -lactamines). Des phénomènes de diminution de la pénétration ou de l'accumulation intrabactérienne des antibiotiques sont aussi possibles, par des porines, des mécanismes d'efflux des antibiotiques. La mutation des cibles des antibiotiques constituent également un moyen de résistance bactérienne (mutation d'enzymes : PLP pour les β -lactamines, méthylase pour les macrolides, topoisomérase IV pour les fluoroquinolones,...). Des modifications de voies métaboliques sont enfin envisageables (déviation de la voie des folates pour la cotrimoxazole).

Concrètement, une hausse de la fréquence de bactéries résistantes à certains antibiotiques a été observée dans les eaux situées à côté de fermes qui pratiquaient l'épandage de boues de stations d'épuration sur leurs sols.¹²⁵ La proportion de bactéries résistantes est aussi augmentée dans les rejets hospitaliers, les eaux de mer, les eaux souterraines et les eaux potables.²²

Certaines bactéries pouvant partager et se transmettre les gènes résistants aux antibiotiques, un transfert de résistance entre bactéries pathogènes pour des espèces différentes (poissons et homme) a été mis en évidence.¹²⁶

¹²⁵ SELVARATNAM S et KUNBERGER JD, 2004. *Increased frequency of drug-resistant bacteria and fecal coliforms in an Indiana Creek adjacent to farmland amended with treated sludge*. Can J Microbiol, 50, 653-656

¹²⁶ CABELLO FC. *Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment*. Environ Microbiol, 2006, 8, 1137-1144.

La dissémination des bactéries résistantes issues des fumiers et purins (provenant du tube digestif des animaux) est également à prendre en compte, puisque ceux-ci sont ensuite épandus sur les sols agricoles : on parle de résistome environnemental. Une étude¹²⁷ a notamment conclu à un « fort accroissement du nombre de copies des gènes de résistance aux antibiotiques » testés et à un « fort impact sur la structure des communautés bactériennes », après ensemencement d'un sol (initialement non contaminé par des antibiotiques) par du fumier de bovins. Par ailleurs, il est fort probable que la dissémination d'antibiotiques à faible concentration sélectionne les populations de bactéries résistantes.

III.2.2.2 Perturbations de la diversité microbienne

Les antibiotiques sont les plus susceptibles d'agir sur les biomasses bactériennes aquatiques et terrestres de par leur mécanisme d'action. Ils peuvent aussi perturber les cycles naturels d'épuration ou entraîner des dysfonctionnements au sein des systèmes d'assainissement.¹²⁸ Des synergies d'action d'antibiotiques sont par exemple à craindre. La combinaison d'érythromycine avec une tétracycline ont impacté fortement l'écosystème bactérien des boues activées d'une station d'épuration.¹²⁹

III.2.2.3 Perturbations des processus biochimiques et histologiques

Certains hypolipémiants (atorvastatine, gemfibrozil) peuvent avoir une toxicité sur le métabolisme des organismes végétaux. En effet, lors d'une exposition à concentration environnementale, ils modifient la photosynthèse (composition des pigments photosynthétiques), les métabolismes glucidique et lipidique et la production de flavonoïdes.¹³⁰ Cela est confirmé par des essais *in vitro*¹³¹ sur des lignées cellulaires de poissons. Ils ont montré que la production d'espèces réactives d'oxydation (les ROS, marqueurs de l'oxydation cellulaire) était induite par le fénofibrate et le clofibrate, hypolipémiants connus pour accélérer la β -oxydation des lipides.

¹²⁷ SIMONET P., 2015. Présentation « Antibiorésistance naturelle tellurique et impact anthropique ». Les rencontres de l'INRA au Salon de l'agriculture. CNRS – Génomique Microbienne Environnementale

¹²⁸ LEVI Y, *Inquiétudes sur la présence d'antibiotiques et de bactéries antibiorésistantes dans les eaux*. Environ Risques Santé, 2006, 5, 261-265.

¹²⁹ CHRISTENSEN AM, *et al.*, *Ecotoxicity of mixtures of antibiotics used in aquacultures*. Environ Toxicol Chem, 2006, 25, 2208, 2215.

¹³⁰ D'ABROSCA B, *et al.*, *Phytotoxicity evaluation of five pharmaceutical pollutants detected in surface water on germination and growth of cultivated and spontaneous plants*. J Environ Sci Health, 2008, 43, 285-294

¹³¹ LAVILLE N., *et al.*, 2004. *Effects of human pharmaceuticals on cytotoxicity, EROD activity and ROS production in fish hepatocytes*. Toxicology 196(1-2):41-55.

D'autre part, des malformations organiques sont aussi décrites chez les poissons, liées à l'exposition à des résidus médicamenteux. Le diclofénac, pour des concentrations de l'ordre du µg/l, induit des altérations au niveau des branchies et au niveau des reins.^{132,133}

III.2.2.4 Contamination de la chaîne alimentaire

Une nocivité indirecte des résidus médicamenteux peut être possible lorsque des organismes en bas de la chaîne alimentaire sont contaminés par des résidus médicamenteux : on parle alors de contamination secondaire. Il s'agit par exemple d'animaux fortement traités par des anti-inflammatoires et dont les carcasses servent de nourriture à des charognards. Les vautours à col blanc du Pakistan ayant ingéré ces carcasses seraient alors morts de défaillances rénales.¹³⁴ Des tests effectués en laboratoire sur des rats alimentés pendant deux ans avec de la nourriture contenant de la carbamazépine ont révélé qu'il y avait une augmentation bénigne des adénomes testiculaires chez les mâles et une incidence (non précisée) sur les tumeurs hépatocellulaires chez les femelles.¹³⁵

En revanche, il n'existe pas d'études comparables chez les humains, et le risque d'allergie ou d'empoisonnement secondaire par consommation d'aliments contaminés reste hypothétique.

III.2.2.5 Génotoxicité

La génotoxicité représente la capacité d'une substance à induire des dommages au niveau du matériel génétique d'une cellule (l'ADN contenu dans les chromosomes).

De par leurs caractéristiques chimiques intrinsèques et leurs effets thérapeutiques, les molécules cytostatiques utilisées dans le cadre de chimiothérapie sont considérées comme génotoxiques. La toxicité peut être influencée par des effets additifs ou de synergie entre différents composés pharmaceutiques.¹³⁶ Cela soulève des questions concernant la capacité de composés pharmaceutiques potentiellement génotoxiques à induire des altérations

¹³² SCHWAIGER J., *et al.*, 2004. *Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout.* *Aquat Toxicol.* 2004 Jun 10;68(2):141-50.

¹³³ TRIEBSKORN R. *et al.*, 2004. *Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss).* *Aquat Toxicol.* 2004 Jun 10;68(2):151-66.

¹³⁴ OAKS JL, *et al.*, *Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan.* *Nature*, 2004, 427, 630-633.

¹³⁵ CUNNINGHAM V.L., *et al.*, 2009. *Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe.* *Regulatory Toxicology and Pharmacology*

¹³⁶ POMATI F. *et al.*, 2007. *Effects and Interactions in an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals.* *Toxicological Sciences*, 102, 129-137.

génétiques ou mutagènes aux doses environnementales détectées, et notamment lorsqu'elles sont en mélange.

III.2.2.6 Perturbations endocriniennes

La présence de dérivés hormonaux dans les eaux de surface et dans les sédiments (17 β -estradiol, 17 α -éthinyloestradiol, estrone¹³⁷) influe sur le développement des organismes aquatiques, même à de faibles concentrations (inférieures au ng/L). Les œstrogènes sont largement utilisés (dans les pilules contraceptives) et parmi eux, l'éthinyloestradiol pour lequel le plus grand nombre de données écotoxicologiques existent.

Ce composé peut induire des effets œstrogéno-mimétiques chez le poisson à des niveaux de concentrations très faibles et proches des concentrations environnementales. En effet, des poissons mâles exposés à des concentrations d'éthinyloestradiol de 4 ng/L ne développent plus de caractéristiques sexuelles secondaires.¹³⁸ Un autre effet de l'éthinyloestradiol est possible sur la fertilisation des œufs et le *sex ratio* chez le poisson à une concentration de 0,32 ng/L.¹³⁹

Sur la toxicité chronique, une exposition de six mois à une concentration d'estradiol de 16 ng/L entraîne une diminution de la fécondité chez une espèce de poisson (*Oryzias javanicus*).¹⁴⁰ La féminisation de jeunes carpes mâles après une exposition de trois mois à des concentrations d'estradiol de 9 μ g/L a été rapportée.¹⁴¹ Une étude plus récente décrit qu'après une exposition de quatre semaines à des concentrations d'estradiol autour de 10 ng/L, les taux d'une protéine induite par les œstrogènes (la vitellogénine) sont augmentés chez le saumon atlantique et qu'une diminution de l'activité migratoire est observée.¹⁴² On peut donc voir que les effets des hormones stéroïdes sur la faune aquatique sont donc largement décrits et connus.

Concernant les progestatifs, une étude espagnole a révélé la présence de progestatifs dans un grand nombre de prélèvements réalisés dans une rivière : noréthistérone, lévonorgestrel et progestérone avec des concentrations comprises entre 0,15 et 6,82 ng/g de

¹³⁷ BRANCHEREAU V., et al., *Perturbateurs endocriniens et résidus médicamenteux dans les rivières d'Île de France*, TSM 2006, p69-78.

¹³⁸ LÄNGE R., et al., 2001. *Effects of the synthetic estrogen 17 alpha-ethinyloestradiol on the life-cycle of the fathead minnow* (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry* 20(6):1216–1227.

¹³⁹ PARROTT J.L. & BLUNT B.R., 2005. *Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinyloestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males*. *Environmental Toxicology* 20(2):131–141.

¹⁴⁰ IMAÏ S., et al., 2005. *Effects of 17- β -estradiol on the reproduction of Java-medaka (*Oryzias javanicus*), a new test fish species*. *Marine pollution Bulletin* 51-8-12):708-714.

¹⁴¹ GIMENO S., et al., 1998. *Feminisation of young males of the common carp, *Cyprinus carpio*, exposed to 4-tert-pentylphenol during sexual differentiation*. *Aquatic Toxicology* 43(2-3):77-92.

¹⁴² BANSGAARD K., et al., 2006. *Effect of waterborne exposure to 4-tert-octylphenol and 17 β -estradiol on smoltification and downstream migration in Atlantic salmon, *Salmo salar**. *Aquatic Toxicology* 80(1):23-32.

sédiments ; alors que les œstrogènes étaient beaucoup moins répandus.¹⁴³ Par ailleurs, un rôle de phéromones est joué par les hormones stéroïdes chez le poisson. Dans ce cas, les molécules agissent au niveau olfactif et peuvent entraîner des modifications comportementales ou métaboliques. Par exemple, la 17,20- β -progestérone agit comme phéromone chez de nombreuses espèces de poissons à des doses très faibles. Des concentrations de 3 ng/L peuvent induire des modifications au niveau des fonctions de reproduction.¹⁴⁴ Selon les auteurs, des composés de structures proches (comme la médroxyprogestérone) pourraient agir de façon similaire dans l'environnement.

Outre les composés hormonaux, l'indométacine perturbe les fonctions reproductrices des poissons. Elle se caractérise par une diminution de la taille des gonades lors d'une exposition à une concentration de 360 ng/L.¹⁴⁵ Les antidépresseurs de la famille des ISRS (inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine) influencent aussi la reproduction, en modifiant la quantité de sérotonine présente chez les bivalves. Or, ce neurotransmetteur est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques. Ainsi, la maturité sexuelle des moules est atteinte précocement lors de l'exposition à de faibles concentrations de fluoxétine.¹⁴⁶

III.2.3 Conséquences pour l'Homme

III.2.3.1 Voies d'exposition

Plusieurs modes d'exposition de l'espèce humaine aux résidus médicamenteux sont envisageables. Le principal est la contamination par voie orale, qu'il s'agisse d'ingestion d'eau polluée ou de la consommation d'aliments contaminés (végétaux, viandes, produits laitiers). Les autres voies de contamination (pulmonaire, cutanée) restent très minoritaires et négligeables, si on exclut les risques professionnels.

En retenant l'hypothèse d'une exposition par voie orale, les risques pour la santé humaine associés à la présence de médicaments dans l'environnement sont actuellement considérés comme négligeables.^{147,148,149,150}

¹⁴³ LÓPEZ DE ALDA M.J., *et al.*, 2002. *Occurrence and analysis of estrogens and progestogens in river sediments by liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry*. *Analyst* 127(10):1299-1304.

¹⁴⁴ KOŁODZIEJ E.P., *et al.*, 2003. *Quantification of steroid hormones with pheromonal properties in municipal wastewater effluent*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 22(11):2622-2629.

¹⁴⁵ METCALFE CD, *et al.*, *Occurrence of acidic and basic drugs in the effluents of canadian sewage treatment plants*. *Environ Toxicol Chem*, 2003, **22**, 2872-2880

¹⁴⁶ FONG P.P., *et al.*, 1998. *Induction of potentiation of parturition in fingernail clams (Sphaerium striatinum) by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs)*. *J Exp Zool*, 280, 260-264

¹⁴⁷ CHRISTENSEN FM. *Pharmaceuticals in the environment. A human risk ?* *Regul Toxicol Pharmacol*, 1998, **28**, 212-221

III.2.3.2 Nocivité et risques chez l'Homme

Pour évaluer ces risques de contamination, différents postulats sont établis :

- un effet toxique observé chez l'homme ou chez l'animal à des doses thérapeutiques est transposé à un effet toxique à des doses infrathérapeutiques. Bien que ce soit discutable, le manque de données de base est grand puisque les études toxicologiques réalisées lors du développement d'un médicament s'intéressent aux doses thérapeutiques, très éloignées des doses d'exposition via l'environnement.^{151,152}

- la transposition d'un effet sur l'écologie microbienne. Il s'agit, par exemple, d'une inhibition de la viabilité ou de l'activité de la flore bactérienne digestive par les antibiotiques.^{153,154}

- la transposition d'un effet allergique pour un médicament chez des sujets sensibles, comme par exemple l'allergie aux pénicillines. Actuellement, aucune étude ne prouve une sensibilisation, une intolérance ou une allergie à un médicament par exposition chronique à des résidus pharmaceutiques.

- la transposition d'un effet pharmacologique. Ce peut être, par exemple, une diminution de la tension artérielle induite par un médicament anti-hypertenseur.¹⁵⁵

Une étude allemande¹⁴⁹ a démontré que l'ingestion quotidienne de deux litres d'eau contaminée en résidus de médicaments pendant la vie entière équivalait, au maximum et pour la molécule la plus critique, à l'ingestion de 25,5 doses quotidiennes de ce médicament (un broncho-dilatateur). Pour plus de 90 % des cinquante-huit molécules étudiées, le ratio de concentration entre la dose thérapeutique quotidienne et la possible ingestion par l'eau de boisson est supérieur à 150 000.

¹⁴⁸ STUER-LAURIDSEN F, *et al.*, *Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use*. Chemosphere, 2000, 40, 783-793

¹⁴⁹ WEBB S, *et al.*, *Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water*. Toxicol Lett, 2003, 142, 157-167

¹⁵⁰ JONES OAH, *et al.*, *Pharmaceuticals : a threat to drinking water ?*. Trends Biotechnol, 2005, 23, 163-167

¹⁵¹ BERCU J.P., *et al.*, 2008. *Human health risk assessments for three neuropharmaceutical compounds in surface waters*. Regul Toxicol Pharmacol. 2008 Apr;50(3):420-7.

¹⁵² DIETRICH D. R., *et al.*, 2005. *Hot spot pollutants: Pharmaceuticals in the environment*. London, Elsevier Academic Press., pp3-7

¹⁵³ CARMAN R. J., *et al.*, 2005. *Antibiotics in the human food chain: Establishing no effect levels of tetracycline, neomycin, and erythromycin using a chemostat model of the human colonic microflora*. Regul. Toxicol. Pharmacol. 43, 168-180.

¹⁵⁴ PERRIN-GUYOMARD A., *et al.*, 2005. *Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model*. Regul. Toxicol. Pharmacol. 42, 151-160.

¹⁵⁵ SCHWAB B.W., *et al.*, 2005. *Human pharmaceuticals in US surface waters: a human health risk assessment*. Regul Toxicol Pharmacol. 2005 Aug;42(3):296-312.

Toutefois, cette présumée absence de risque toxique pour l'homme n'est que provisoire et imparfaite puisqu'elle se heurte aux incertitudes actuelles des connaissances toxicologiques sur :

- l'absence fréquente de données,
- la prise en compte des mélanges (effet cocktail)
- la toxicité des métabolites et produits de dégradation,
- la prise en compte des polymorphismes humains,
- l'extrapolation des effets toxiques aux faibles doses.

La possible émergence de souches résistantes de bactéries dans les environnements les plus contaminés par des résidus d'antibiotiques et la transmission de ces bactéries à l'Homme via la consommation d'eau est assez peu documentée. Le lien entre la présence dans les effluents de bactéries avec un profil particulier de résistance et la concentration en résidus de médicaments n'est pas établi de façon certaine.¹⁵⁶ L'ANSES considère que les eaux destinées à la consommation humaine en France, à la suite des traitements de potabilisation (qui constituent plusieurs barrières vis-à-vis de la contamination par des bactéries éventuellement antibiorésistantes), ne peuvent être considérées comme une voie d'exposition pouvant entraîner des conséquences sur la santé humaine.¹⁵⁷

Une étude¹⁵⁸ s'est intéressée aux effets de treize substances pharmaceutiques en mélanges à des concentrations proches de celles rencontrées dans l'environnement (de l'ordre du ng/L). Le mélange comprenait de l'aténolol, du bézafibrate, de la carbamazépine, du cyclophosphamide, de la ciprofloxacine, de l'ofloxacine, de la lincomycine, du sulfaméthoxazole, du furosémide, de l'hydrochlorothiazide, de l'ibuprofène, de la ranitidine, et du salbutamol. À des niveaux d'exposition semblables à ceux de l'environnement, le mélange inhibe la croissance de cellules embryonnaires humaines (HEK293), jusqu'à 30%. Des changements structuraux sont aussi observés sur ces cellules, mais aucune preuve d'apoptose n'a été mise en évidence. En outre, le mélange de composés pharmaceutiques induit une activation de protéines kinases et une surexpression de glutathion-transférase. Un effet sur la mitose a également été repéré, par l'accumulation des cellules en phase G2/M du cycle cellulaire. Cela serait dû à la stimulation de l'expression des gènes *p16* et *p21*, intervenant dans la régulation du cycle cellulaire.

À ce jour, aucune mention de toxicité cumulative due à l'exposition répétée à des résidus pharmaceutiques n'a été démontrée chez l'Homme.

¹⁵⁶ ALGROS E. & JOURDAIN M. J., 2007. *Contamination potentielle des échantillons de stations d'épuration (eaux brutes, eaux traitées, boues) et effluents d'élevage par des molécules pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire*. Rapport final. ADEME.

¹⁵⁷ AFSSA. Rapport « Analyse des mécanismes qui aboutissent à la présence de bactéries antibiorésistantes dans les eaux – éléments d'évaluation des risques », juillet 2006.

¹⁵⁸ POMATI, F. *et al.*, 2006. *Effects of a complexe mixture of therapeutic drugs at environmental levels on human embryonic cells*. Environmental Science and Technology, 40(7),2442-2447.

Les données de la littérature concernant de possibles effets génotoxiques liés à l'exposition aux résidus de médicaments, notamment les anti-cancéreux, sont très rares. Une étude a conclu, pour le cyclophosphamide, à une absence de risque appréciable pour l'Homme en comparant différents indices de risque.¹⁵⁹

III.2.4 Effets des mélanges de résidus médicamenteux

Les composés pharmaceutiques sont parfois administrés en association car ils présentent une synergie d'action.

Par exemple, le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, antibiotiques utilisés en association en thérapeutique humaine. Cette association appelée cotrimoxazole est synergique (20 fois plus active) et présente un spectre d'action sur les bactéries plus large que le sulfamide ou le triméthoprime utilisé seul. Or, bien souvent, les tests ou les essais réalisés sur des organismes ne se font que de manière séparée. Cela ne représente donc pas la réalité environnementale,¹⁶⁰ puisqu'il est possible que les composés interagissent entre eux, provoquant des effets additifs ou synergiques. Néanmoins, la toxicité d'un mélange de sulfaméthoxazole et de triméthoprime a été testée sur des algues.¹⁶¹ Il ressort de l'étude que la toxicité du mélange est plus importante que celle des composés séparés. La NOEC pour le triméthoprime est de 25,5 mg/L et de 0,614 mg/L pour le sulfaméthoxazole. Pour un mélange des deux composés où la concentration en triméthoprime est fixée à la valeur de sa NOEC, la NOEC pour le sulfaméthoxazole tombe à 0,2 mg/L.

De la même manière, les effets de deux mélanges de substances médicamenteuses ont été étudiés sur des daphnies et des algues.¹⁶² Le premier essai concerne un mélange d'acide clofibrigue et de carbamazépine. Pour des concentrations équivalentes entre mélange et composés simples, une additivité d'action des deux composés sur la daphnie (avec une toxicité qui augmente de manière importante) est suggérée. En effet, l'acide clofibrigue provoque une immobilisation de 1% des daphnies, la carbamazépine 16% et le mélange une immobilisation de 95%. Dans le cas des algues, en revanche, il semble que les composés agissent de manière indépendante. Le deuxième mélange concerne deux AINS : l'ibuprofène et le diclofénac. Dans ce cas, la toxicité du mélange pour la daphnie est supérieure à une simple additivité des effets, impliquant probablement une synergie d'action.

¹⁵⁹ SCHULMAN LJ *et al.*, *A human health risk assessment of pharmaceuticals in the aquatic environment*. Hum Ecol Risk Assessment, 2002, 8, 657-680

¹⁶⁰ MARTINDALE, 2002. *The complete drug reference*. 33 ed. Sean C Sweetman ed.

¹⁶¹ EGUCHI K., *et al.*, 2004. *Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae*. Chemosphere 57 (11):1733-1738.

¹⁶² CLEUVERS M., 2003. *Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects*. Toxicology Letters 142(3):185-194.

L'utilisation de modèles mathématiques pour établir les effets propres à chaque composé pharmaceutique présent dans un mélange se répand. Ces modèles prennent en compte la concentration de chaque molécule et la concentration totale du mélange, pour définir un système « d'unités toxiques ».¹⁶³

Conclusion partie III

Les principes actifs médicamenteux considérés comme présentant le plus de risques vis-à-vis de l'environnement ont été identifiés. De nombreuses études rapportent les conséquences biologiques de l'exposition d'organismes vivants à de faibles concentrations de médicaments, notamment sur la reproduction. Cependant, les nombreux paramètres impliqués (accumulation, dégradation, mélange, etc) rendent difficile toute généralisation.

Les conséquences sur les milieux naturels sont démontrées (antibiorésistance, perturbations endocriniennes par exemple) mais les effets sur l'être humain ne sont pas documentés. Globalement, le risque aigu représenté par les composés pharmaceutiques pour la santé humaine est considéré comme négligeable. Le risque chronique, quant à lui, doit cependant être évalué de manière plus approfondie, les différents programmes de recherche actuels documentant surtout les effets immédiats.

¹⁶³ BACKHAUS T., 2014. *Medicines, shaken and stirred: a critical review on the ecotoxicology of pharmaceutical mixtures*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Nov 19;369(1656).

Conclusion

Nous l'avons vu, la contamination de l'environnement par les résidus pharmaceutiques est une réalité. L'importance de cette pollution dépend fortement des régions du monde prises en compte. En Europe, les eaux et les sols contiennent des principes actifs pharmaceutiques à des concentrations généralement situées entre une dizaine et quelques centaines de ng/L. Cette contamination provient majoritairement des déchets humains, notamment des stations d'épuration, dont les traitements ne permettent pas une dégradation complète de toutes les molécules pharmaceutiques. Par ailleurs, il est important de noter que les rejets animaux représentent également une source non négligeable. Les molécules les plus fréquemment retrouvées sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les psychotropes. Cela est à mettre en parallèle avec un contexte global de consommation de médicaments toujours plus importante. La diffusion des résidus médicamenteux fait appel à des mécanismes complexes de sorption et de transfert entre les différents compartiments naturels, qui demandent à être étudiés plus précisément.

Pour mieux appréhender cette pollution émergente, des actions de recherche et d'évaluation sont mises en place par les pouvoirs publics français : les plans nationaux environnement-santé et le plan national sur les résidus médicamenteux. Cela a permis d'enrichir les connaissances sur la contamination pharmaceutique des milieux naturels et de développer les méthodes analytiques, qui constituent parfois un frein technique aux analyses d'échantillons. D'un point de vue réglementaire, la directive cadre sur l'eau n'impose pas de normes chiffrées pour les taux de résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine. Seule une liste de vigilance intégrant trois principes actifs pharmaceutiques a été créée en 2013. Consciente des risques potentiels, l'agence européenne du médicament a adopté une évaluation du risque environnemental dans l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usages humain et vétérinaire.

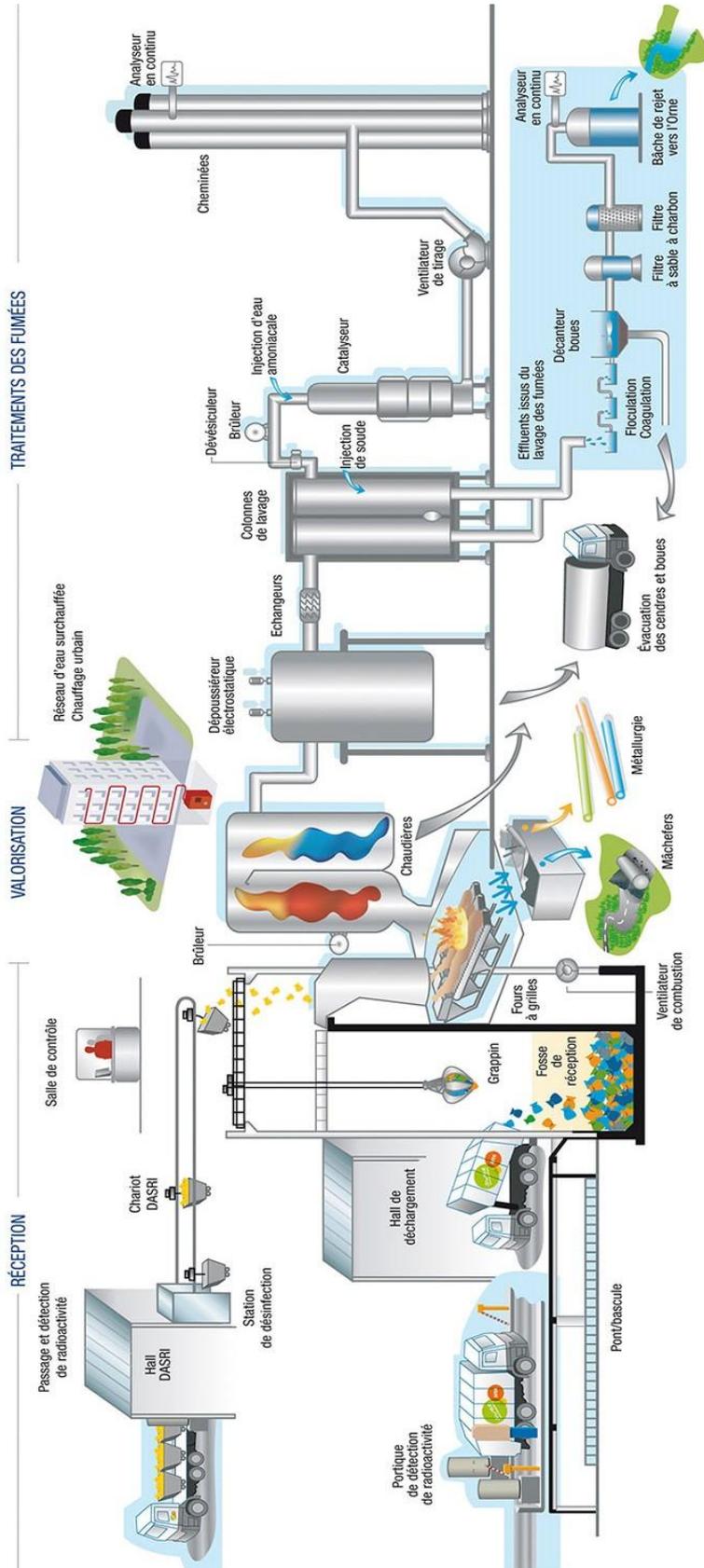
Enfin, les risques pour les milieux naturels sont multiples. Il est principalement rapporté des retards de développement ou des troubles endocriniens et reproductifs sur la faune. La propagation de matériel génétique d'antibiorésistance au sein des populations bactériennes aquatiques et telluriques est également actée, avec une possible perturbation de la diversité microbienne. La bioconcentration et la biodégradabilité des principes actifs pharmaceutiques représentent des facteurs de risques propres à chaque molécule. Pour l'Homme, les risques de toxicité aiguë sont exclus et ceux de toxicité chronique apparaissent, en l'état actuel des connaissances, négligeables.

À ce jour, il existe ainsi de nombreuses données scientifiques à recueillir pour mieux appréhender les risques que représente la diffusion de résidus pharmaceutiques dans l'environnement. Cela passe d'abord par la diminution des rejets, un renforcement de la

législation et un approfondissement des études de toxicité environnementale et humaine (notamment les effets cocktails). Cependant, il faut rappeler que les principes actifs médicamenteux ne constituent qu'une partie des polluants environnementaux et qu'il est nécessaire d'analyser l'intégralité de ces polluants (pesticides, hydrocarbures, métaux, etc) pour expliquer de façon exhaustive les différents phénomènes toxiques rencontrés.

Annexes

Annexe I : schéma du circuit Cyclamed de valorisation des médicaments non utilisés
(d'après le site internet www.cyclamed.org)



Annexe II : *Définition des termes indiqués par la directive n° 2000/60/CE du 23/10/2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau*

□ Eaux intérieures: toutes les eaux stagnantes et les eaux courantes à la surface du sol et toutes les eaux souterraines en amont de la ligne de base servant pour la mesure de la largeur des eaux territoriales.

□ Eaux de surface: les eaux intérieures, à l'exception des eaux souterraines, les eaux de transition et les eaux côtières, sauf en ce qui concerne leur état chimique, pour lequel les eaux territoriales sont également incluses.

□ Eaux souterraines: toutes les eaux se trouvant sous la surface du sol dans la zone de saturation et en contact direct avec le sol ou le sous-sol.

□ Eaux de transition: des masses d'eaux de surface à proximité des embouchures de rivières, qui sont partiellement salines en raison de leur proximité d'eaux côtières, mais qui sont fondamentalement influencées par des courants d'eau douce.

□ Eaux côtières: les eaux de surface situées en-deçà d'une ligne dont tout point est situé à une distance d'un mille marin au-delà du point le plus proche de la ligne de base servant pour la mesure de la largeur des eaux territoriales et qui s'étendent, le cas échéant, jusqu'à la limite extérieure d'une eau de transition.

Annexe III : Liste indicative des principaux polluants établie par la directive n° 2000/60/CE du 23/10/2000

1. Composés organohalogénés et substances susceptibles de former des composés de ce type dans le milieu aquatique.
2. Composés organophosphorés.
3. Composés organostanniques.
4. Substances et préparations, ou leurs produits de décomposition, dont le caractère cancérigène ou mutagène ou les propriétés pouvant affecter les fonctions stéroïdogénique, thyroïdienne ou reproductive ou d'autres fonctions endocriniennes dans ou via le milieu aquatique ont été démontrés.
5. Hydrocarbures persistants et substances organiques toxiques persistantes et bio-accumulables.
6. Cyanures.
7. Métaux et leurs composés.
8. Arsenic et ses composés.
9. Produits biocides et phytopharmaceutiques.
10. Matières en suspension.
11. Substances contribuant à l'eutrophisation (en particulier, nitrates et phosphates).
12. Substances ayant une influence négative sur le bilan d'oxygène

**Vu, le Président du jury,
M. Alain PINEAU**

**Vu, le Directeur de thèse,
M. Christophe OLIVIER**

**Vu, le Directeur de l'UFR,
Mme Virginie FERRE**

Nom - Prénoms : MERCERON Anthony, Fabrice, Pascal

Titre de la thèse :

Les résidus médicamenteux dans l'environnement : origines, réglementation et risques.

Résumé de la thèse : La pollution de l'environnement par les médicaments constitue un problème émergent, depuis les années 1980. Les différentes sources, qu'elles soient humaines (industries, hôpitaux, rejets humains) ou animales, sont nombreuses. Les résidus pharmaceutiques sont alors disséminés dans la nature (eaux, sols, organismes vivants), par des mécanismes de transfert, de sorption, avec une biopersistance variable selon les molécules considérées. Avec l'évolution des techniques analytiques, il est désormais possible de mieux détecter et de mieux quantifier ces micro-polluants. Cependant, il n'existe pas de réglementation, nationale ou européenne, spécifique à la pollution environnementale par les produits pharmaceutiques. Ainsi, un nombre croissant d'études s'intéressent aux conséquences écotoxicologiques de cette présence. Des effets néfastes sur les organismes vivants sont démontrées (féminisation des poissons, etc.), tandis que les risques sanitaires sur l'Homme restent peu probables à court terme, mais très incertains à long terme.

MOTS CLÉS : MÉDICAMENTS ; POLLUTION ; ENVIRONNEMENT ; RISQUES ; ÉCOTOXICOLOGIE ; RÉGLEMENTATION.

JURY

PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
UFR Sciences Biologiques et Pharmaceutiques de NANTES

ASSEESSEURS : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en Toxicologie,
UFR Sciences Biologiques et Pharmaceutiques de NANTES

Mme Catherine DAUDIN, Docteur en pharmacie, NANTES

Adresse de l'auteur : Le barreau, 44119 GRANDCHAMP DES FONTAINES