

THÈSE
POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Bérénice BLONDEL,
Née le 22 Novembre 1989, à Bourgneuf en Retz (44)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Novembre 2013

RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS LES EAUX :
ETAT DES LIEUX, RISQUES SANITAIRES ET
SOLUTIONS D'AVENIR

Président du Jury : M. Gaël GRIMANDI, *Professeur - Praticien Hospitalier*

Membres du Jury : M. Alain PINEAU, *Professeur de Toxicologie*
Mme Sandrine JOLLY, *Ingénieur Responsable Validation,*
Pierre Fabre Dermo-Cosmétique

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 corrompre 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

Aux trois membres de ce jury qui m'ont accordé leur temps ainsi que leur confiance.

A ma famille, qui a su m'inculquer les justes valeurs et à laquelle je rends hommage par cette thèse et ce sujet en adéquation avec ma personnalité.

A tous les enseignants et intervenants, qui ont participé de près ou de loin à mon éducation et à l'acquisition du savoir que je porte aujourd'hui.

Au gang des chicas, sans qui toutes ces années d'études n'auraient vraiment pas eu la même saveur.

A ce cher capitaine qui me rassure et sait miraculeusement faire ressortir d'un tour de baguette le meilleur de moi-même.

Ces 5 lettres sont pour vous, MERCI.

PLAN

LISTE DES FIGURES.....	6
LISTES DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION	8
I. ETAT DES LIEUX DE LA SITUATION	10
A. Présence de composés médicamenteux dans les eaux environnementales.....	11
1. Historique de ces découvertes.....	11
2. Progrès de l'analyse physico-chimique et difficultés.....	12
3. Diversité des composés et variabilité des concentrations	13
4. Contamination des différents milieux aquatiques	15
4.1. Eaux de surface	16
4.2. Eaux souterraines	17
4.3. Eaux destinées à la consommation humaine	18
4.4. Eaux résiduaires	19
4.5. Eaux marines	21
B. Origines de la contamination de l'environnement aquatique	22
1. Médecine humaine	23
1.1. Consommation de médicaments.....	23
1.2. Phénomène d'excrétion	23
1.3. Médicaments non utilisés	24
2. Médecine vétérinaire.....	25
2.1. Soins des animaux domestiques	26
2.2. Elevage du bétail et de la volaille.....	27
2.3. Aquaculture	27
3. Usines de production de médicaments	30
3.1. Industries de chimie fine	30
3.2. Industries pharmaceutiques	30
II. RISQUES SANITAIRES CONSEQUENTS	32
A. Dérivés hormonaux et perturbateurs endocriniens	33
1. Troubles chez les animaux	34
1.1. Féminisation des poissons	34
1.2. Nouvelles découvertes par fluorescence	36
1.3. Notion de perturbateurs endocriniens.....	37
2. Troubles chez l'homme.....	38
B. Antibiotiques et antibiorésistance	39
1. Toxicité directe	39
2. Toxicité indirecte	40

2.1.	Conséquences de l'utilisation vétérinaire des antibiotiques	40
2.2.	Transferts des bactéries résistantes à l'homme	41
C.	Toxicité potentielle des anticancéreux	42
D.	Difficultés de l'évaluation des risques	43
1.	Un manque de données	44
2.	Le problème des mélanges	47
2.1.	Interactions médicamenteuses	47
2.2.	Cocktail de micropolluants.....	48
III.	SOLUTIONS D'AVENIR ENVISAGEABLES	50
A.	Mesures correctives	51
1.	Optimisation des traitements d'épuration	51
1.1.	Organisation du réseau	51
1.2.	Evolution des traitements épuratoires ⁷⁴	53
1.2.1.	Traitements actuels	53
1.2.2.	Traitements supplémentaires	55
1.2.2.1.	Adsorption sur charbon actif	56
1.2.2.2.	Ozonation chimique.....	57
1.2.2.3.	Autres procédés	58
1.2.2.3.1.	Membranes denses	58
1.2.2.3.2.	Oxydation avancée.....	59
1.2.2.3.3.	Dépollution écologique	60
2.	Production de l'eau potable ¹	61
B.	Mesures préventives	63
1.	Conception des médicaments.....	64
1.1.	Limiter la présence sur le marché de médicaments polluants	64
1.2.	Exemple de la Suède	66
1.3.	Favoriser la conception de médicaments « verts ».....	67
2.	Production des médicaments.....	67
3.	Consommation des médicaments.....	68
4.	Elimination des médicaments	69
4.1.	Améliorer le recyclage des médicaments non utilisés.....	69
4.2.	Limiter les rejets de résidus médicamenteux par les ménages	69
4.3.	Limiter les rejets de résidus médicamenteux par les établissements de soins.....	70
5.	Cas de l'usage vétérinaire	70
5.1.	Limiter l'usage des antibiotiques	71
5.2.	Eliminer les déjections animales	71
5.3.	Récupérer les médicaments non utilisés.....	72
	CONCLUSION	73
	ANNEXES	75

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Schéma détaillé du renouvellement des eaux souterraines.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2 : Schématisation des sources et voies de contamination de l'environnement aquatique par les résidus médicamenteux</i>	<i>22</i>
<i>Figure 3 : A droite, schématisation des flux du réseau de collecte Cyclamed. A gauche, photo illustrant le dépôt de médicaments non utilisés dans un contenant destiné à l'incinération. ..</i>	<i>25</i>
<i>Figure 4 : Schéma représentant les impacts environnementaux de l'aquaculture</i>	<i>29</i>
<i>Figure 5 : Graphique illustrant l'augmentation importante du recours à l'aquaculture depuis une vingtaine d'années</i>	<i>29</i>
<i>Figure 6 : Schéma de la chaîne alimentaire de la mer</i>	<i>35</i>
<i>Figure 7 : Courbe effet/dose en « U » inversé</i>	<i>35</i>
<i>Figure 8 : Photos d'une larve de poisson-zèbre âgée de 4 jours, exposée à de l'eau (FW) et à de l'eau contenant 100ng/L d'éthinylestradiol (E2)</i>	<i>36</i>
<i>Figure 9 : Illustration de la diminution de la fertilité masculine.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 10 : Illustrations de l'aquaculture en Grèce, dans le Péloponèse à gauche et de l'élevage de la volaille à Plougoulm, à droite.</i>	<i>40</i>
<i>Figure 11 : Photos du système « NoMix » conçu pour la séparation des urines et excréments, afin de faciliter le retraitement des eaux usées</i>	<i>52</i>
<i>Figure 12 : Vue aérienne du site de Bellecombe</i>	<i>53</i>
<i>Figure 13 : Schématisation des différents sites de prélèvements du projet</i>	<i>53</i>
<i>Figure 14 : Schéma du traitement d'épuration classique</i>	<i>54</i>
<i>Figure 15 : Capacité d'élimination des micropolluants du traitement biologique classique, de l'adsorption sur charbon actif (CAP) et de l'ozonation</i>	<i>56</i>
<i>Figure 16 : Schéma du traitement au charbon actif en poudre (CAP).....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 17 : Schéma du traitement par ozonation</i>	<i>58</i>
<i>Figure 18 : Schéma du traitement par une membrane dense.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 19 : Schéma de traitement par oxydation avancée.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 20: Photo de la station d'épuration d'Honfleur et de son Jardin Filtrant® et vue en coupe d'un lit planté de roseaux permettant l'épuration des boues activées</i>	<i>61</i>
<i>Figure 21 : Schéma du cycle de l'eau depuis le pompage jusqu'au traitement des eaux usées</i>	<i>63</i>
<i>Figure 22 : Logigramme de l'évaluation du risque environnemental</i>	<i>64</i>
<i>Figure 23 : Schéma descriptif du fonctionnement de l'évaluation environnementale des médicaments</i>	<i>66</i>
<i>Figure 24 : Schéma de principe de la GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry) ..</i>	<i>77</i>
<i>Figure 25 : Schéma basique du fonctionnement d'un spectromètre de masse</i>	<i>78</i>
<i>Figure 26 : Schéma du principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse à secteur magnétique</i>	<i>78</i>
<i>Figure 27 : Schéma du principe de l'utilisation tandem des spectromètres de masse</i>	<i>79</i>

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Exemples de médicaments retrouvés dans l'environnement</i>	14
<i>Tableau II : Concentrations extrêmes de différents médicaments (ng/L) mesurées dans différents estuaires de France</i>	16
<i>Tableau III : Revue des contaminations maximales des eaux potables à travers le monde ...</i>	19
<i>Tableau IV : Concentrations de 4 molécules en entrée et sortie de STEP à Berlin.....</i>	20
<i>Tableau V : Répartitions des ventes en tonnes des différentes classes d'antibiotiques selon les catégories d'animaux et pourcentages correspondants</i>	26
<i>Tableau VI : Les différentes classes de perturbateurs endocriniens.....</i>	37
<i>Tableau VII : Principes actifs dont l'exposition durant une vie entière, de par la consommation d'eau potable, est supérieure à une prise unique</i>	45
<i>Tableau VIII : Méthode d'évaluation des risques développée par l'ANSES</i>	46
<i>Tableau IX : Procédés supplémentaires envisageables pour éliminer les micropolluants des eaux usées.....</i>	55
<i>Tableau X : Voies d'élimination des boues activées selon l'ADEME.....</i>	60

INTRODUCTION

Depuis une quarantaine d'années, les constats scientifiques se succèdent quant à la présence de résidus de médicaments dans les eaux de notre environnement et leurs conséquences sur la faune et la flore sauvage. En, effet grâce à l'évolution des techniques analytiques, il est aujourd'hui possible de détecter ces substances médicamenteuses à des teneurs variant du μg (10^{-6}) au ng (10^{-9}) dans l'ensemble des milieux aquatiques : eaux de surface, eaux souterraines et eaux marines.

Ces résidus sont, d'une part apportés par les eaux résiduaires en liaison directe avec les médecines humaines du fait de moyens d'épurations désuets et d'autre part, liés à l'utilisation de quantités importantes de médicaments vétérinaires au sein des élevages.

De fortes inquiétudes existent aujourd'hui à propos de ces substances pharmaceutiques retrouvées dans les eaux potables à des teneurs très faibles, dont la consommation régulière par l'homme pourrait engendrer des risques sanitaires importants. En témoigne, le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, datant de 2008, précisant un certain nombre de recommandations à suivre.¹

Il est ainsi primordial de s'attacher aujourd'hui à la mise en place de mesures de précautions, que ce soit des solutions correctives au niveau de l'épuration des eaux usées et de la purification de l'eau potable ou des mesures préventives liées à l'autorisation, la production, la consommation ou l'élimination des médicaments.

L'objet de ce travail s'inscrit dans cette démarche et a pour vocation de participer au partage des connaissances recensées au sujet des résidus médicamenteux.

Pour ce faire, dans un premier temps, un état des lieux de la contamination des eaux et de ses origines sera dressé, puis dans une deuxième partie seront évoqués les risques sanitaires conséquents à la présence de ces composés pharmaceutiques, avant d'aborder le sujet complexe des solutions d'avenir envisageables.

¹ HAGUENOER JM, *Médicaments et environnement*, Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, 2008, 103p.

I. ETAT DES LIEUX DE LA SITUATION

Les progrès analytiques ont permis depuis quelques dizaines d'années de révéler la présence, dans les eaux de notre environnement, de résidus médicamenteux en quantités variables et appartenant à diverses classes thérapeutiques.

A. Présence de composés médicamenteux dans les eaux environnementales

1. Historique de ces découvertes

La mise en évidence des premiers résidus médicamenteux dans les eaux remonte à l'année 1976, à Kansas City dans le Missouri, où des concentrations de 28,79 µg/L d'acide salicylique (analgésique, métabolite de l'aspirine) et 7,09 µg/L d'acide clofibrrique (hypolipémiant) avaient été quantifiées dans les eaux de la station d'épuration de « Big Blue Rivers ».² Ces concentrations représentaient respectivement 8,64 kg et 2,13 kg de médicaments déversés chaque jour dans les eaux.

Cependant, les premiers rapports scientifiques concernant la présence de résidus médicamenteux dans les eaux, publiés aux Etats Unis dans les années 70, n'ont reçu que peu d'attention, jusqu'à ce que de premiers liens soient établis entre un produit pharmaceutique, l'éthinylestradiol, et certains effets sur les poissons. En effet, il est aujourd'hui scientifiquement prouvé que cet œstrogène est responsable du phénomène de féminisation des poissons (truites arc-en-ciel, carpes, gardons, poissons-zèbre...) entraînant leurs extinctions progressives dans de nombreux pays³. Suite à cette découverte, l'attention scientifique portée sur les traces de médicaments dans les eaux et leurs impacts sur l'environnement s'est nettement accrue. En conséquence, le nombre de rapports et publications sur le sujet a largement progressé.⁴

De nos jours, les résidus médicamenteux sont devenus un fait avéré et reconnu par les scientifiques qui suscite progressivement l'intérêt des collectivités.

² HIGNITE C et AZARNOFF DL, *Drugs and drug metabolites as environmental contaminants : chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent*, Life Sci, 1977, p337-341.

³ DELGADO ZAMBRANO LF et ALBASI C, *Médicaments dans l'eau : présence, risques et potentialités de traitement*, Dossier Techniques de l'ingénieur, 2009, 8p.

⁴ BAZARD O, *Médicaments dans l'eau : Présence et impact éco-toxicologique*, Thèse Nancy Université, 2011, 59p.

Les gouvernements commencent à se pencher sur le sujet afin de déterminer et résoudre les problèmes et risques sous-jacents. Les difficultés rencontrées aujourd'hui concernent, d'une part la quantification de ces contaminations environnementales et d'autre part la détermination des risques sanitaires associés.

2. Progrès de l'analyse physico-chimique et difficultés

L'analyse des résidus médicamenteux a été sensiblement améliorée depuis une dizaine d'années. En effet, grâce à l'utilisation de méthodes de couplage de la chromatographie en phase gazeuse ou de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse (GC-MS-MS, LC-MS-MS)³, il est aujourd'hui possible d'identifier et de quantifier des molécules organiques polaires présentes dans les eaux et ce jusqu'à des concentrations inférieures au ng/L. Un détail de ces techniques est exposé en Annexe 1 (p 77).

A noter que le couplage de ces deux techniques analytiques permet une identification très précise des constituants présents dans un échantillon. En effet, la chromatographie utilisée seule permet une séparation des différents constituants d'un mélange, mais l'interprétation structurale et l'identification de ces composés, par cette technique, s'avère plus délicate. De ce fait, un couplage avec la spectrométrie de masse, après séparation chromatographique, rajoute une seconde dimension analytique et facilite l'identification des composés.⁵

Toutefois, malgré les nombreux efforts analytiques accomplis, les scientifiques doivent faire face à certaines difficultés : des matrices complexes (telles les eaux résiduaires), une grande diversité de molécules présentant des fonctions chimiques variées (médicaments, métabolites, produits de dégradation) ainsi que de très faibles concentrations (parfois inférieures au ng).⁶

De plus, ces techniques d'analyses sont souvent validées au niveau des laboratoires de recherche uniquement et ne sont donc pas encore utilisées voire maîtrisées en routine. Une collaboration entre laboratoires semble nécessaire afin d'harmoniser les protocoles et permettre le développement de méthodes fiables et standardisées dans le but d'obtenir à terme des résultats pouvant être comparés.

⁵ Patrick ARPINO, *Couplage chromatographique avec la spectrométrie de masse, Tomes I, II et III*, Dossiers Techniques de l'ingénieur, 2007 – 2009.

⁶ REMY J, *Médicaments et environnement, Persistance, bioaccumulation, toxicité : un manque d'informations persistant*, Dossier de presse URPS - 2^e rencontres pour la santé durable, 2013, 6p.

Pour se faire, des analyses inter-laboratoires d'échantillons tests sont régulièrement mises en place afin de juger de la fiabilité et de la précision des méthodes développées par les différents laboratoires s'intéressants à ces questions.

Les travaux de recherche sont conduits de diverses manières afin de couvrir un nombre croissant de substances. Parmi les composés à investiguer, l'étude de faisabilité à partir des protocoles d'études multi-résidus existants est souvent réalisée en première intention. Lorsque l'expérimentation de ces protocoles est infructueuse, le suivi de ces substances peut conduire au développement de méthodes en mono-résidu, soit pour la préparation de l'échantillon, soit pour le choix d'une technique analytique appropriée. L'inconvénient majeur des méthodes de type mono-résidu est le fort impact financier qu'elles représentent pour le suivi d'un grand nombre d'analytes. De ce fait, la recherche de ces substances est souvent abandonnée et les composés sont alors déclassés des listes d'investigation.⁷

3. Diversité des composés et variabilité des concentrations

Plus de 400 composés pharmaceutiques appartenant à diverses classes thérapeutiques ont été détectés à des concentrations allant du ng/L (10^{-9} g/L) au µg/L (10^{-6} g/L) et ce dans diverses matrices environnementales : les eaux de surface et les effluents des stations d'épuration mais aussi les eaux souterraines, les eaux potables ou encore les eaux marines. Les principales classes de médicaments et molécules concernées sont rassemblées dans l'Annexe 2 (p 80). Mais au total, ce sont plus de 3 000 médicaments à usage humain et 300 médicaments vétérinaires qui sont actuellement disponibles sur le marché français et nombre d'entre eux n'ont pas encore été recherchés.^{3 6}

Parmi la variété des composés retrouvés, on dénote à la fois des médicaments à usage humain et des médicaments à usage vétérinaire. Les 3 classes thérapeutiques les plus retrouvées dans l'environnement sont les antibiotiques, les anti-inflammatoires ainsi que les β-bloquants (Tableau I).⁷

⁷ DULIO V, MORIN A, STAUB PF, *Les substances émergentes dans l'environnement*, Rapport de collaboration ONEMA et INERIS, 2009, 41p.

Tableau I : Exemples de médicaments retrouvés dans l'environnement³

Classe thérapeutique	Molécules
Antibiotiques	Ofloxacine, Chlortétracycline, Oxytétracycline, Streptomycine, Fluméquine, Ciprofloxacine, Triméthopri- me, Pénicilline, Lincomycine, Amoxicilline, Spiramycine, Azithromycine, Clarithromycine, Erythromycine, N4-acétyl-sulfaméthoxazole, Roxithromycine, Sulfaméthazine
Anti-inflammatoires / analgésiques	Acide acétylsalicylique, Diclofénac, Ibuprofène, Acétaminophène, Métamizol, Codéine, Indométhacine, Naproxène, Phénazone, Fénoprofène, Paracétamol
β -bloquants	Métoprolol, Propanolol, Nadolol, Aténolol, Sotalol, Bétaxolol

La liste des résidus médicamenteux ne s'arrête pas là. En effet, de nombreuses substances pharmaceutiques sont métabolisées et génèrent différents produits de transformation, également présents dans l'environnement. Cependant, ces métabolites ne sont que peu cités dans les publications car ils ne sont encore que rarement recherchés, du fait de la complexité de cette tâche et du manque de techniques analytiques adaptées.

Par ailleurs, la quantification des résidus médicamenteux présents dans les eaux diverge énormément entre les pays. En effet, les concentrations sont variables du fait du développement socio-économique, de l'activité humaine, de la réglementation, de l'accès au soin, de l'environnement récepteur ainsi que des moyens mis en œuvre pour le traitement des eaux et pour l'approche analytique quantitative. Dans les pays en voie de développement, comme l'Inde, bien que l'accès au soin soit limité, la pollution des eaux par les médicaments y est très importante de par la présence de nombreuses industries pharmaceutiques délocalisées, d'infrastructures de traitement des eaux peu performantes et de pouvoirs publics fermant les yeux sur les rejets industriels, souvent reversés directement dans l'environnement.⁸

De plus, un paramètre supplémentaire doit être pris en considération, il s'agit de la persistance des composés dans l'environnement.

⁸ PODJAVORSEK P, *Quand la chimie contamine notre eau*, Documentaire, Allemagne, 2012, 52mn.

Une fois rejetés dans un milieu, les substances pharmaceutiques continuent leur cycle de dégradation et subsistent pendant des périodes plus ou moins longues, souvent méconnues du fait du peu de données disponibles.¹

En résumé, les doses de médicaments retrouvées dans les eaux sont « un milliard de fois plus faibles » que les doses actives, selon le Professeur ROIG B, responsable de l'unité bio-diagnostic du laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé (LERES). Cependant aucune étude ne permet de savoir quels sont les effets sur notre organisme d'une exposition au très long terme, ni les effets synergiques de différents résidus médicamenteux, ni les éventuels effets croisés médicaments/micropolluants (« effets cocktails »), ni les effets des métabolites issus de la dégradation des médicaments. En revanche, ce risque est déjà avéré chez l'animal, en particulier chez les poissons, et laisse donc supposer de potentiels dangers pour l'homme.⁶

4. Contamination des différents milieux aquatiques

Comme évoqué au préalable, les résidus médicamenteux sont détectés dans tous les milieux aquatiques. La présence des molécules est directement dépendante de leurs propriétés physico-chimiques, en particulier leur solubilité dans l'eau, leur stabilité et leur demi-vie. Cette dernière donnée peut être très variable, de quelques heures ou quelques jours pour le diclofénac, l'ibuprofène (anti-inflammatoires), l'ofloxacine ou le sulfaméthoxazole (antibiotiques) à quelques mois pour l'acide clofibrigue (hypolipémiant) et la carbamazépine (anti-épileptique).⁹

Malheureusement, peu de données concernant la dégradation des molécules dans les différents milieux aquatiques sont disponibles à l'heure actuelle.¹⁰

⁹ ANDREOZZI R, MAROTTA R, PRAEXUS NA, *Pharmaceuticals in STP effluents and their photodegradation in aquatic environment*, Chemosphere, 2003, 1319-1330.

¹⁰ GARRIC J, FERRARI B, *Les substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques : présence, comportement et impact*, TSM, 2004, 47-58.

4.1. Eaux de surface

Les eaux de surface correspondent aux lacs, cours d'eaux, etc., soit un grand nombre de bassins récepteurs des effluents rejetés par les stations d'épuration. Ces eaux reçoivent donc les résidus médicamenteux non éliminés par les traitements épuratoires. Du fait de l'effet de dilution dans ces milieux, les concentrations retrouvées dans les eaux de surface sont tout de même abaissées par rapport à celle retrouvées dans les eaux résiduaires.¹

Des scientifiques ont pu mesurer les concentrations de 8 médicaments dans les eaux de différents estuaires français afin de comparer leur état de contamination par les résidus médicamenteux (Tableau II). Ainsi, tandis que la Gironde et la Loire semblaient peu touchées par les pollutions médicamenteuses, l'Adour et surtout la Seine, affichaient des résultats plus significatifs.¹¹

Tableau II : Concentrations extrêmes de différents médicaments (ng/L) mesurées dans différents estuaires de France¹¹

Molécule	Classe thérapeutique	Gironde	Loire	Adour	Seine
Aspirine	Antalgique	LD – 0	LD – 27	8 – 28	0 – 0
Caféine	Stimulant psychotrope	LD – 5	LD – 73	0 – 2	40 – 860
Diclofénac	Anti-inflammatoire	LD – 1	LD – 6	0 – 23	0 – 28
Gemfibrozil	Hypolipémiant	LD – 1	LD – 2	1 – 9	0 – 15
Ibuprofène	Anti-inflammatoire	LD – 2	LD – 9	14 – 37	0 – 45
Kétoprofène	Anti-inflammatoire	LD – 3	LD – 9	0 – 0	0 – 12
Naproxène	Anti-inflammatoire	LD – 1	LD – 8	1 – 6	0 – 103
Carbamazépine	Anti-épileptique	LD – 2	LD – 228	0 – 8	9 – 132

De plus, les sédiments de ces eaux suscitent de plus en plus l'intérêt des scientifiques du fait de leur capacité à emmagasiner des quantités très importantes de résidus médicamenteux, phénomène très important notamment à proximité des fermes d'élevage piscicoles.

¹¹ BUDZINSKI H et TOGOLA A, *Présence de résidus médicamenteux dans différents compartiments du milieu aquatique*, Environ Risques Santé, 2006, 248-253.

4.2.Eaux souterraines

La notion d'eaux souterraines englobe toutes les eaux se trouvant sous la surface du sol, dans les pores ou fissures de roches, de ce fait on parle souvent de roches aquifères. Ces aquifères souterrains constituent la réserve majeure d'eau douce et sont, par conséquent, exploités pour la fabrication d'eau potable ainsi que pour l'alimentation des industries. Cependant, des études ont prouvé la présence de résidus médicamenteux dans ces eaux.

Une étude allemande datant de 2011 et portant sur 105 échantillons d'eaux souterraines a permis de mettre en évidence la présence de molécules pharmacologiques dans 39 des 105 échantillons à des concentrations de l'ordre de 10 ng/L. Les molécules retrouvées sont par exemple des β -bloquants, analgésiques, anti-épileptiques (carbamazépine), anti-inflammatoires (diclofénac), antibiotiques ou produits de contrastes iodés.¹²

Ainsi, les aquifères sont vulnérables quant à la contamination par les pollutions médicamenteuses, de par le phénomène de renouvellement de leurs eaux, par infiltration des eaux superficielles à travers les sols. Cette contamination est variable selon la profondeur de l'aquifère, la nature des terrains ainsi que selon l'absence d'une éventuelle protection géologique (Figure 1).¹

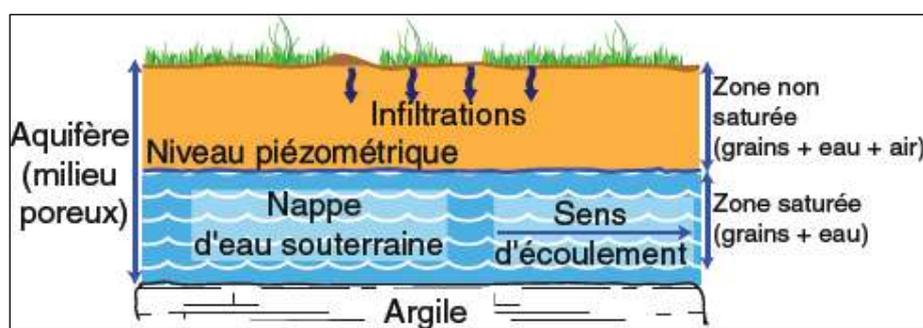


Figure 1 : Schéma détaillé du renouvellement des eaux souterraines¹³

¹² SACHER F, LANGE FT, BRAUCH HJ, BLANKENHORN I, *Pharmaceuticals in ground water : analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg*, J Chromatogr A, 2001, p199-210.

¹³ GONTHIEZ B, *Réaliser et entretenir son puits*, Eyrolles Environnement, 2011, 112p.

4.3.Eaux destinées à la consommation humaine

Les eaux destinées à la consommation humaine, communément appelées eaux potables, sont obtenues par traitement des eaux brutes, représentées par des eaux souterraines et de surfaces, en fractions variables. A noter que le circuit de potabilisation des eaux, détaillé en partie 3 (p 61), suit une réglementation très stricte en Europe, afin d'obtenir des eaux potables de qualité, sans dangers pour la population (Annexe 3, p 84).

Cependant, malgré des traitements de purification sophistiqués, des études ont permis de mettre en évidence la présence de molécules médicamenteuses dans « l'eau du robinet » : des anticancéreux comme le méthotrexate et la bléomycine^{14 15}, mais aussi la carbamazépine ou le gembrozil^{16 17}, ou encore le diazépam.¹⁸

De même, des scientifiques ont examiné la contamination des eaux de boisson à travers le monde et obtenus les concentrations maximales en résidus médicamenteux de classes thérapeutiques différentes, présentés dans le Tableau III. Les résultats mettent en lumière les limites des méthodes de traitement utilisées dans les différents pays, y compris la combinaison de traitements par ozonation et charbon activé, qui n'ont pas été en mesure d'éliminer systématiquement le gembrozil et la carbamazépine présents.^{19 20}

¹⁴ AHERNE GW, ENGLISH J, MARKS V, *The role of immunoassays in the analysis of microcontaminants in river samples*, *Ecotoxicol Environ Saf*, 1985, p79-83.

¹⁵ TERNES TA, STRUMPF M, SCHUPPERT B, HERBER K, *Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage river*, *Vom Wasser*, 1998, p285-309.

¹⁶ DREWES JE, HEBERER T, RAUCH T, REDDERSEN K, *Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse*, *Water Sci Technol*, 2002, p73-80.

¹⁷ STAN HJ, HEBERER T, LINKERHÄGNER M, *Occurrence of clofibric acid in the aquatic system - does the medical application cause contamination of surface, ground and drinking water ?*, *Vom Wasser*, 1994, p174-179.

¹⁸ ZUCCATO E, CALAMARI D, NATANGELO M, FANELLI R, *Presence of therapeutic drugs in the environment*, *The Lancet*, 2000, p178-179.

¹⁹ TAUBER R, *Quantitative analysis of pharmaceuticals in drinking water from ten canadian cities*, *Enviro-Test Laboratories, Xenos Division, Ontario, Canada*, 2003.

²⁰ JONES OAH, LESTER JN, VOULVOULIS N, *Pharmaceuticals : a threat to drinking water ?*, *Trends Biotechnol*, 2005, p163-167.

Tableau III : Revue des contaminations maximales des eaux potables à travers le monde ²⁰

Molécule	Classe thérapeutique	Concentration maximale (ng/L)	Pays concerné
Bezafibrate	Hypolipémiant	27	Allemagne
Bléomycine	Anti-cancéreux	13	UK
Acide clofibrigue	Hypolipémiant	270	Allemagne
Carbamazépine	Anti-épileptique	258	USA
Diazépam	Benzodiazépine	23,5	Italie
Diclofénac	Anti-inflammatoire	6	Allemagne
Gemfibrozil	Hypolipémiant	70	Canada
Phénazone	Anti-inflammatoire	400	Allemagne
Propyphénazone	Anti-inflammatoire	120	Allemagne
Tylosine	Antibiotique vétérinaire	1,7	Italie

Cette contamination de l'eau potable révèle la présence, dans les eaux naturelles, de résidus médicamenteux difficiles à éliminer. Elle met également en lumière des procédés de traitement inadaptés aux substances pharmaceutiques présentes, ainsi qu'un manque de surveillance et de réglementation de ces substances, encore non intégrées aux paramètres chimiques à contrôler régulièrement dans les eaux potables.

4.4.Eaux résiduaires

Les eaux résiduaires correspondent aux eaux usées d'origine urbaine, amenées aux stations d'épuration par le réseau. Ces eaux usées sont fortement chargées en substances médicamenteuses du fait de la consommation et de l'excrétion importantes de médicaments par la population. Cependant, les procédés d'assainissement des stations d'épuration (STEP) conçus il y a de cela une vingtaine d'années en France ne sont pas en mesure de dégrader entièrement ce type de pollution. Le détail de traitements d'épurations est présenté dans la partie 3 (p 53).

Ainsi, des études ont pu démontrer la présence d'une grande variété de substances pharmaceutiques au sein des effluents en sortie de traitement.

Le projet AMPERES, en particulier, s’attachant à l’étude des micropolluants dans les eaux en entrée et sortie de 21 stations d’épurations françaises, est arrivé à la conclusion suivante : « 90% des substances pharmaceutiques quantifiées dans les eaux brutes se retrouvent dans les rejets des procédés biologiques à des concentrations supérieures à 100 ng/L, en raison de leurs propriétés physico-chimiques et de leur concentration élevée en entrée de stations d’épuration. »²¹

De même une étude réalisée dans différentes STEP à Berlin a mis en évidence des concentrations élevées en polluants médicamenteux que ce soit dans les affluents ou les effluents (Tableau IV).²² Par ailleurs, les données mettent en évidence, une très grande variabilité de la biodégradation des molécules.¹

Tableau IV : Concentrations de 4 molécules en entrée et sortie de STEP à Berlin²²

Molécule	Classe thérapeutique	Concentration dans affluents (µg/L)	Concentration dans effluents (µg/L)	Rapport des concentrations (%)
Acide clofibrrique	Hypolipémiant	0,95	0,73	0
Carbamazépine	Anti-épileptique	3,80	5,00	8
Diclofénac	Anti-inflammatoire	7,10	4,70	17
Caféine	Stimulant / psychotrope	640	3	99,9

Les substances médicamenteuses possèdent trois devenir potentiels au sein des stations d’épuration. Premièrement, elles peuvent subir une décomposition complète par minéralisation et ainsi aboutir à la production de dioxyde de carbone et d’eau. Deuxième voie possible, les résidus médicamenteux de nature lipophile peuvent être retenus par la phase solide et par conséquent entrer dans la composition des boues d’épuration, utilisées par la suite pour l’agriculture. Enfin, les composés médicamenteux peuvent également subsister dans les eaux assainies, sous forme dégradée ou inchangée, du fait de traitements inadaptés et ainsi être rejetés dans l’environnement.³

²¹ Synthèse du projet AMPERES, *Analyse de Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles*, 2009, 7p.

²² HEBERER T, *Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water*, J Hydrol, 2002, p175-189.

Cependant, il est important de souligner que malgré une nette amélioration des connaissances relatives à la contamination des milieux naturels, les connaissances concernant les traitements en station d'épuration restent encore insuffisantes aujourd'hui. Ceci s'expliquant par le fait que les recherches de quelques nano-grammes de micropolluants sont délicates et très coûteuses.²³

4.5.Eaux marines

Les eaux marines renferment également des résidus médicamenteux comme le prouvent les recherches dans la Mer du Nord où des concentrations de 1 à 2 ng/L d'acide clofibrrique (hypolipémiant) sont retrouvées, soit 48 à 96 tonnes de rejets annuels.²⁴ Selon une étude du Docteur SPIROUX J, généraliste à Rouen, la Mer du Nord s'enrichirait chaque année de 50 à 100 tonnes d'hypolipémiants.²⁵

Dans la Calanque de Cortiou aux environs de Marseille, des concentrations élevées, entre 200 et 8 000 ng/L d'aspirine, de diclofénac, de kétoprofène, de caféine et entre 3 et 100 ng/L de diazépam, nordiazépam (benzodiazépines), amitriptyline (anti-dépresseur), carbamazépine (anti-épileptique) et gemfibrozil (hypolipémiant) ont été mesurées à 300 m du rejet d'une STEP dépourvue de traitement biologique.¹¹

De plus, il est surprenant d'apprendre qu'un site d'enfouissement de déchets en eaux profondes couvrant 500 km² était utilisé aux USA entre 1972 et 1983, dans lequel 30 à 280 millions de litres de déchets pharmaceutiques ont été déposés chaque année, sans en connaître les conséquences pour l'environnement.¹

²³ POLLET S, *Micropolluants aqueux : agir sur les comportements et développer les traitements tertiaires*, <http://www.actu-environnement.com/ae/news/samuel-pollet-micro-polluants-aqueux-15398.php4>, 2012, consulté le 17/07/2013.

²⁴ BUSER HR, MÜLLER MD, THEOBALD N, *Occurrence of the pharmaceutical drug clofibrac acid and the herbicid mecoprop in various Swiss lakes and in North sea*, Environ Sci Technol, 1998, 188-196.

²⁵ JEANBLANC A, *Les médicaments polluent en masse les milieux aquatiques*, <http://www.lepoint.fr/actualites-sciences-sante/2009-10-22/les-medicaments-polluent-en-masse-les-milieux-aquatiques/1055/0/387874>, 2009, consulté le 01/09/2013.

Par ailleurs, la contamination des mers par les élevages intensifs de saumons et crevettes dans les mangroves et par l'aquaculture en général est une réalité, au vu des antibiotiques utilisés par ajout direct dans les eaux.²⁶

Ainsi, l'ensemble des ressources en eaux témoignent de la problématique émergente des résidus médicamenteux dans les eaux. Afin de mieux cerner ce phénomène, il est important de s'intéresser de plus près à ses origines.

B. Origines de la contamination de l'environnement aquatique

La contamination des diverses matrices aqueuses de notre environnement a trois origines principales, développées ci-après : la médecine humaine, la médecine vétérinaire et enfin les usines de production des médicaments (Figure 2).

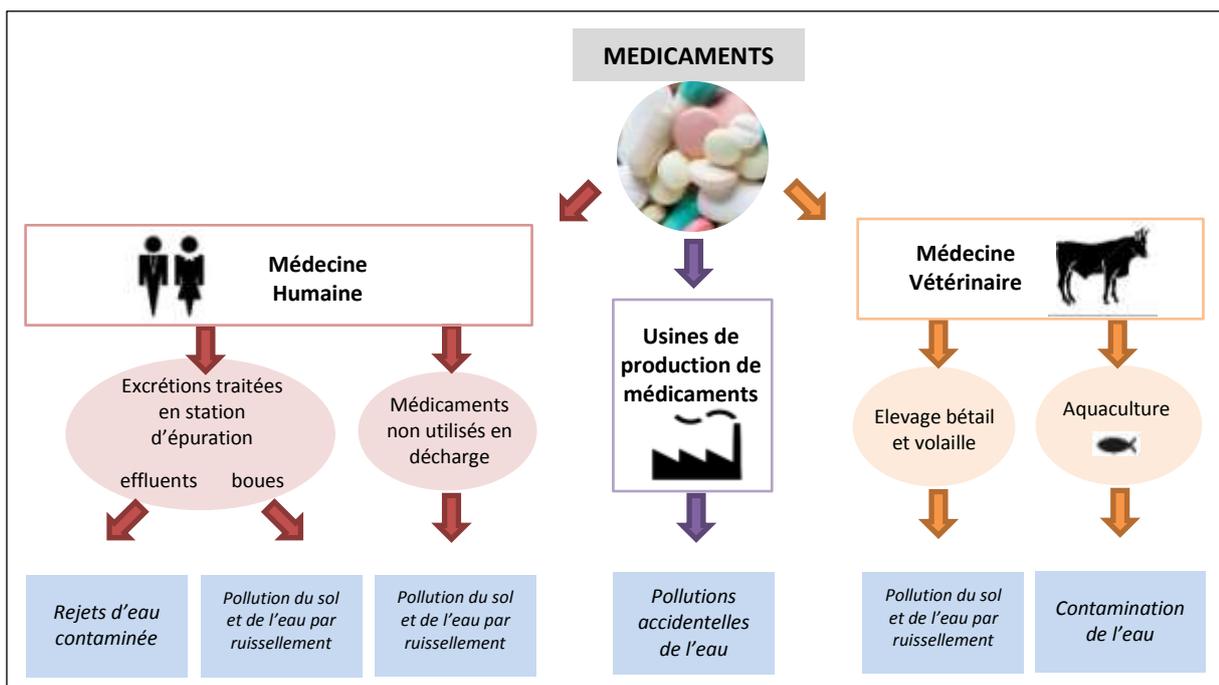


Figure 2 : Schématisation des sources et voies de contamination de l'environnement aquatique par les résidus médicamenteux^{27 28}

²⁶ CABELLO FC, *Heavy use of prophylactic antibiotics in agriculture : a growing problem for human and animal health and for the environment*, *Environ Microbiol*, 2006, p1137-1144.

²⁷ BESSE JP, *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*, Thèse de doctorat, Université de Metz, 2010, 309p.

²⁸ HEBERER T, *Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment : a review of recent research data*, *Toxicol Letter*, 2002, p5-17.

1. Médecine humaine

1.1. Consommation de médicaments

Tout d'abord, il est important de souligner le fait que, chaque année dans le monde, environ 100 000 Tonnes de médicaments sont consommés soit environ 15 g par personne et par an. Cependant au vu des inégalités existantes entre les différents états, il est plus raisonnable de quantifier la consommation de médicaments dans les pays industrialisés entre 50 et 150 g par personne et par an. Les médicaments les plus consommés sont les antalgiques, suivis par les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les antidiabétiques, les antiépileptiques, les β -bloquants et les diurétiques. La France se classe comme 4^e consommateur mondial, derrière les Etats-Unis, le Japon et l'Allemagne, avec en tête de ses consommations, les antalgiques, les psychotropes, les β -bloquants et enfin les hypo-lipémiantes.⁷

Ces quelques chiffres permettent de mettre en évidence le fait que la médecine humaine constitue la première source de contamination de l'environnement aquatique, par les résidus médicamenteux. Cette cause est double avec, d'une part l'excrétion des médicaments consommés par les malades et d'autre part les rejets des médicaments non utilisés dans l'environnement comme déchets.

1.2. Phénomène d'excrétion

La grande majorité des molécules thérapeutiques subissent, une fois consommées par les malades, des transformations chimiques au sein de l'organisme, aboutissant à la naissance de métabolites plus ou moins actifs et toxiques. Ces molécules, représentant environ 60 % de la dose initiale, ainsi que 10 % de la molécule de départ sous forme inchangée, sont ensuite excrétées de l'organisme par les urines et les fèces et se retrouvent ainsi dans les effluents hospitaliers et domestiques.³

L'ensemble de ces effluents se retrouvent par la suite à l'intérieur des stations d'épuration pour assainissement. Cependant, les technologies aujourd'hui utilisées ne sont plus adaptées à l'élimination de l'ensemble des molécules thérapeutiques. Par conséquent, un grand nombre d'entre elles subsistent dans l'eau rejetée dans l'environnement et deviennent composants des eaux de surface voire des eaux souterraines.

Par ailleurs, les boues issues de l'épuration des eaux sont souvent, après traitement, utilisées pour l'épandage agricole. Une réglementation stricte encadre cette utilisation, fixant notamment les concentrations maximales acceptables pour certains polluants, dont les résidus médicamenteux ne font pas partie. En conséquence, ces boues favorisent la contamination de l'environnement naturel ainsi que de la chaîne alimentaire, de par l'utilisation agricole comme engrais.

Les traitements ambulatoires, c'est-à-dire pris à domicile, constituent, a priori, la plus grande part des médicaments rejetés par l'homme.

A noter que les établissements de soins (hôpitaux) utilisent des agents chimiques très variés et sont les principaux responsables de la présence de produits radio-pharmaceutiques et anticancéreux dans l'environnement. Ces composés sont importants car peu dégradés en station d'épuration et très persistants dans l'environnement, tout en gardant leur potentiel hautement toxique pour la génétique de la faune et la flore ainsi que pour le système immunitaire humain.¹

1.3.Médicaments non utilisés

Le deuxième aspect à considérer constitue les médicaments non utilisés (MNU). Un circuit de recyclage avait été créé en 1993 en France, le réseau « Cyclamed », afin d'une part de collecter les MNU dans les pharmacies pour les détruire par incinération et d'autre part pour transmettre les médicaments non périmés aux pays nécessiteux. Cependant, ce réseau méconnu des usagers, n'a pas très bien fonctionné. En 2003, le taux de collecte ne représentait que 11,6% des emballages, soit six fois moins que les 75% espérés. Ce système de collecte a donc été suspendu en 2004, mais a finalement repris en 2009. Cependant, désormais les MNU collectés sont systématiquement incinérés (Figure 3).

Malheureusement, le réseau Cyclamed est aujourd'hui encore trop peu exploité. En effet, seulement un tiers des médicaments non consommés sont récupérés par les pharmaciens, les autres étant souvent éliminés par les patients via les déchets ménagers ou via les réseaux d'assainissement. On considère que 35 % des médicaments délivrés, non consommés par les malades et non remis au pharmacien pour destruction via Cyclamed, sont éliminés dans les toilettes ou les lavabos par le consommateur et rejoignent ainsi les eaux usées puis, en fonction des équipements, les stations d'épuration ou les eaux souterraines.

Le problème des traitements d'épuration inadaptés évoqué précédemment est alors d'autant plus récurrent. Concernant le circuit des déchets ménagers, 43% seulement de ces derniers sont incinérés, les autres sont mis en décharge contrôlée ou, pire encore, en décharge sauvage entraînant ainsi des risques de contamination des sols et des eaux par les phénomènes de ruissellement.¹⁴



Figure 3 : A droite, schématisation des flux du réseau de collecte Cyclamed. A gauche, photo illustrant le dépôt de médicaments non utilisés dans un contenant destiné à l'incinération.²⁹

2. Médecine vétérinaire

La deuxième source importante de contamination se manifeste par la médecine vétérinaire. En effet, des médicaments sont prescrits, soit pour le traitement des animaux domestiques, soit les animaux d'élevage. L'essentiel des utilisations sont réservées aux animaux d'élevage comme le montre l'étude ci-dessous (Tableau V).³⁰

²⁹ <http://www.cyclamed.org>, consulté le 19/07/2013.

³⁰ MOUTHON G, SESTIER C, BENAOUA A, *Productions animales intensives et santé des consommateurs*, Dossiers Techniques de l'ingénieur, 1998, 14p.

Tableau V : Répartitions des ventes en tonnes des différentes classes d'antibiotiques selon les catégories d'animaux et pourcentages correspondants³¹

Famille d'antibiotiques	Animaux consommables	Animaux de compagnie	Animaux de rente et de compagnie	Total (en tonnes)
Aminoglycosides	44,76 (58,76%)	0,58 (0,76%)	30,84 (40,48%)	76,17
β -lactamines	68,80 (61,01%)	5,32 (4,72%)	38,66 (34,28%)	112,78
Céphalosporines	3,29 (37,15%)	5,57 (62,85%)	-	8,86
Fluoroquinolones	4,35 (90,30%)	0,32 (6,61%)	0,15 (3,09%)	4,81
Furanes	-	0,02 (100%)	-	0,02
Macrolides	101,97 (97,92%)	1,98 (1,90%)	0,18 (0,17%)	104,14
Phénicolés	6,04 (94,50%)	0,12 (1,89%)	0,23 (3,61%)	6,39
Polypeptides	64,15 (99,72%)	0,00 (0,01%)	0,17 (0,27%)	64,32
Quinolones	17,94 (99,97%)	0,00 (0,03%)	-	17,95
Sulfamides	204,97 (96,83%)	3,21 (1,52%)	3,49 (1,65%)	211,67
Tétracyclines	601,75 (99,84%)	0,43 (0,07%)	0,57 (0,09%)	602,75
Triméthoprime	32,61 (98,87%)	0,05 (0,16%)	0,32 (0,97%)	32,98
Divers	16,42 (87,55%)	1,52 (8,10%)	0,82 (4,35%)	18,76
TOTAL 2006	1 167,07 (92,51%)	19,13 (1,52%)	75,42 (5,98%)	1 261,98

En médecine vétérinaire, trois sources potentielles de contamination des eaux doivent être considérées, le soin des animaux domestiques, l'élevage du bétail et de la volaille et enfin l'aquaculture.

2.1. Soins des animaux domestiques

Les rejets de médicaments par les animaux domestiques, à priori très faibles selon l'étude exposée précédemment, ne sont donc pas à considérer comme une réelle source de contamination des eaux. A noter cependant, que de nombreux médicaments prescrits en médecine humaine le sont également pour soigner les animaux domestiques. C'est le cas par exemple des tranquillisants et antidépresseurs.³²

³¹ CHEVANCE A et MOULIN G, *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2006*, AFSSA, ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires Rurales, 2008, 38p.

³² DAUGHTON CG, et TERNES T, *Pharmaceuticals and personal care products in the environment : agents of subtle change ?* Environ Health Perspect, 1999, p 907-938.

2.2.Elevage du bétail et de la volaille

Dans le cadre de l'élevage du bétail et de la volaille, différentes substances médicamenteuses sont utilisées de manière plus ou moins officielle et légale ; D'une part des antibiotiques, des antiparasitaires et/ou des pro-biotiques afin de veiller à la santé des animaux et d'autre part des anabolisants et/ou des hormones afin de favoriser leur croissance.³⁰

Ainsi, des résidus médicamenteux, sous formes inchangées ou métabolisées, sont excrétés par les animaux, se retrouvant ainsi dans le fumier et le lisier. Ces produits servant ensuite d'engrais pour les cultures agricoles, sont à l'origine d'une contamination indirecte des eaux car les substances médicamenteuses sont par la suite entraînées dans les sols puis dans les eaux de surface et souterraines, via le phénomène de ruissellement. Une étude menée aux Etats-Unis a permis d'estimer à 100 millions de tonnes la quantité de matières fécales et d'urines émises chaque année par les quelques 60 millions de porcs. Ces excréments ainsi que toutes les substances qu'elles véhiculent sont par la suite retrouvées dans les champs et cultures.³³

Par ailleurs, les médicaments vétérinaires sont responsables à la fois d'une contamination directe de la chaîne alimentaire, de par le traitement des animaux d'élevage destinés à l'alimentation humaine, mais également indirecte, du fait de l'utilisation du fumier contaminé comme engrais pour l'exploitation agricole (cultures céréalières).

2.3.Aquaculture

Pour ce qui est de l'aquaculture, ce sont essentiellement des antibiotiques qui sont utilisés dans le but de prévenir les risques d'infections bactériennes chez les poissons. En effet, la baisse d'efficacité de leur système immunitaire, due au stress de leurs manipulations, ainsi qu'à la forte densité des poissons dans ces fermes, entraînent des risques importants de colonisation bactérienne.³⁴

³³ SARMAH AK, MEYER MT, BOXALL ABA, *A global perspective on the use, sales, exposure, pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics*, Chemosphere, 2006, p725-759.

³⁴ NAYLOR R et BURKE M, *Aquaculture and ocean resources : raising tigers of the sea*. Ann Rev Environ Ressources, 2005, p185-218.

L'administration de ces antibiotiques est réalisée par incorporation aux aliments afin de limiter les quantités résiduelles dans l'environnement. Cependant, une part considérable de ces aliments ne sont pas consommés par les poissons et les antibiotiques sont donc jetés directement dans l'environnement, contaminant à la fois le milieu aquatique et ses occupants (Figure 4). De plus, une fois la nourriture absorbée par les poissons, une partie des antibactériens est rejeté sous forme de médicaments inchangés ou de métabolites.³⁵

Ainsi, la présence de ces résidus d'antibiotiques dans les eaux est une réalité, ils sont retrouvés à des concentrations oscillant entre le ng/L et le µg/L. Une étude réalisée sur 13 centres d'élevages intensifs de poissons aux Etats-Unis a donné les résultats suivants : 0,17 à 10 µg/L pour l'oxytétracycline, 0,10 à >15 µg/L pour la sulfaméthoxine et 0,10 à 0,61 µg/L pour la tétracycline.³⁶ Ces résidus ont également la faculté de s'accumuler dans les sédiments à des concentrations importantes, plusieurs centaines de µg/kg de sédiments, en particulier au niveau de ces fermes piscicoles.¹⁰

Par ailleurs, l'aquaculture industrielle a multiplié par quatre ses productions en 20 ans (Figure 5) et cette évolution est partie pour s'accélérer face à l'augmentation de la demande et la diminution des ressources naturelles.²⁶

³⁵ KENNEDY DG, CANNAPAN A, CRACKEN RJ, *Regulatory problems caused by contamination, a frequently overlooked cause of veterinary drug residues*, J Chromatogr A, 2000, p37-52.

³⁶ THURMAN EM, DIETZE JE, SCRIBNER EA, *Occurrence of antibiotics in water from fish hatcheries*, US Geological Survey, Fact Sheet 120-02, revised 2003.

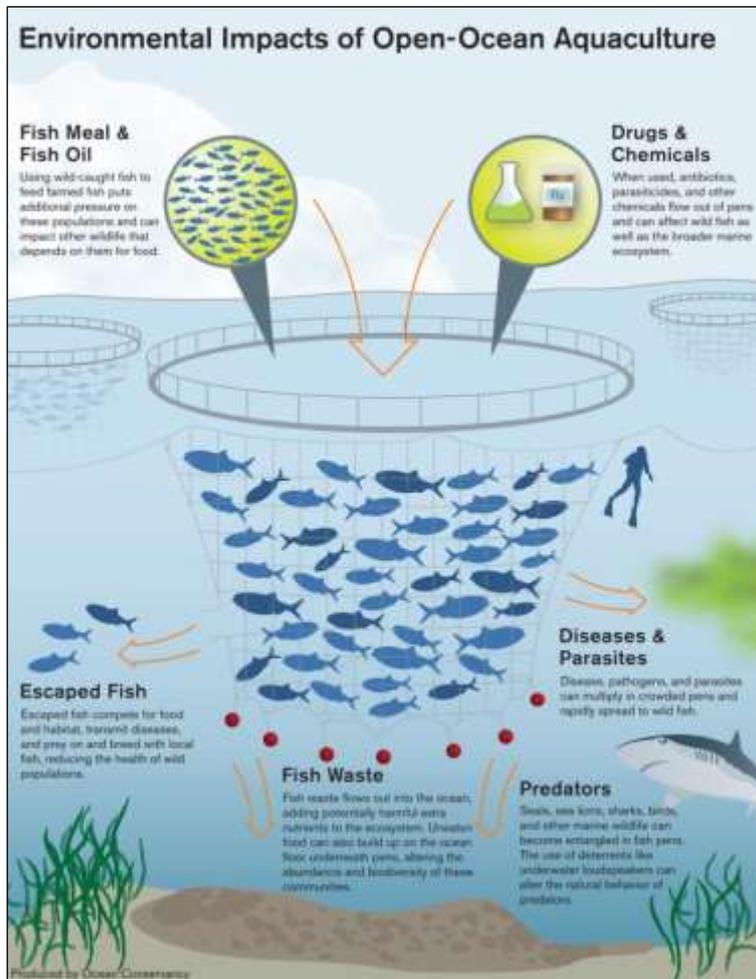


Figure 4 : Schéma représentant les impacts environnementaux de l'aquaculture³⁷

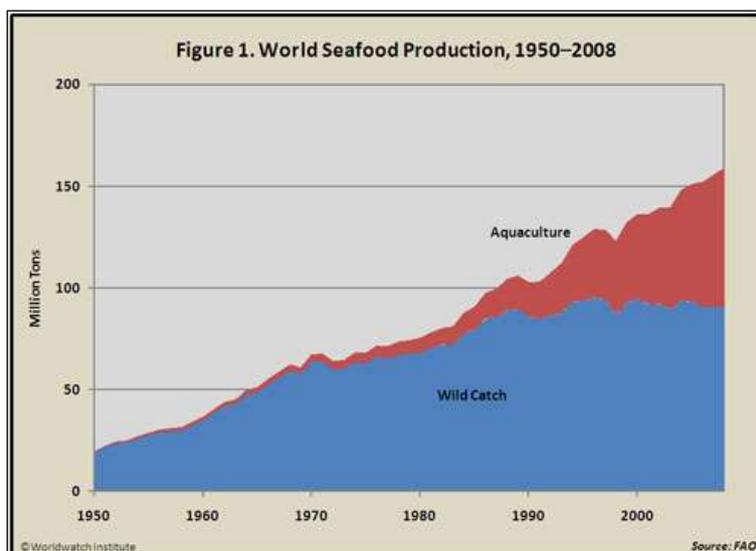


Figure 5 : Graphique illustrant l'augmentation importante du recours à l'aquaculture depuis une vingtaine d'années³⁷

³⁷ <http://www.speakupforblue.com/ocean-solutions/predator-resistant-aquaculture>, consulté le 19/07/2013.

3. Usines de production de médicaments

Enfin, la troisième cause de contamination de l'eau par les substances médicamenteuses, après les médecines humaine et vétérinaire, provient de la fabrication des principes actifs et des médicaments, respectivement par les l'industrie chimique et les laboratoires pharmaceutiques. Cependant, ces usines de production sont considérées comme une source de contamination ponctuelle et mineure dans la littérature.⁷

3.1. Industries de chimie fine

Les usines de chimie fine, à l'origine de la synthèse des principes actifs renfermés dans les médicaments, sont soumises en Europe à une réglementation de leurs rejets atmosphériques, aqueux et déchets, la directive IPPC.³⁸ De plus, elles sont souvent certifiées par des normes supplémentaires relatives à la qualité et à l'environnement.³⁹

Néanmoins, ces industries sont susceptibles de rejeter ponctuellement des molécules ainsi que des produits chimiques et des produits de réactions secondaires dans l'environnement. En effet, les paramètres définis par la réglementation quant aux rejets aqueux ne permettent pas de déceler les rejets médicamenteux, considérés comme des pollutions non significatives.¹

3.2. Industries pharmaceutiques

Par ailleurs, les usines pharmaceutiques sont également susceptibles de rejeter des substances pharmaceutiques même si elles respectent les réglementations en vigueur, telles Les Bonnes Pratiques de Fabrication⁴⁰, Normes ISO 9 000 et 14 001 ou encore la législation des installations classées (IPPC).

Ainsi, une étude allemande s'est attachée à comparer les taux de phénazone et de diméthylaminophénazone (analgésiques/anti-inflammatoires) dans le Main, possédant une vallée avec de nombreux sites pharmaceutiques, à d'autres rivières voisines. Les résultats affichent des concentrations bien plus élevées (jusqu'à 95 µg/L) dans le Main.¹

³⁸ Integrated Pollution Prevention Control.

³⁹ Normes ISO 9 000 et 14 001.

⁴⁰ http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf, consulté le 25/09/2013.

A noter que bien que dans les pays développés, cette cause soit minime par rapport aux médecines humaine et vétérinaire, les choses sont tout autres dans les pays en voie de développement. En effet, dans ces pays, le traitement des eaux usées des industries pharmaceutiques par une station d'épuration est rare car trop coûteux et souvent non imposé légalement. Les eaux usées sont alors déversées directement dans l'environnement provoquant des atteintes environnementales innombrables sur lesquelles les pouvoirs publics ferment les yeux la plupart du temps. En effet, en Inde par exemple, où l'eau est la plus polluée au monde, la concentration retrouvée en antibiotiques est de l'ordre du mg, soit environ un million de fois supérieure aux concentrations rencontrées en Europe. A titre de comparaison, la concentration en antibiotiques de cette eau est supérieure à celle du sang d'un patient sous antibiotiques.⁸

Ainsi, la consommation quotidienne de médicaments à travers le monde favorise quotidiennement la contamination de notre environnement, pollution à laquelle ni les stations d'épuration ni les usines de production d'eau potable sont aujourd'hui en mesure de faire face.

Les organismes aquatiques sont donc exposés jour après jour à ces résidus médicamenteux, présents dans leur environnement en faibles quantités. De même, l'eau potable consommée régulièrement est susceptible de contenir des substances médicamenteuses en faibles concentrations. Ces constats inquiètent les scientifiques qui soupçonnent des implications néfastes sur la santé.

II. RISQUES SANITAIRES CONSEQUENTS

De nombreuses questions d'ordre sanitaire sont aujourd'hui sous le feu des projecteurs : quels sont les effets d'une exposition à long terme à ces médicaments à faibles doses dans les eaux et une toxicité supplémentaire peut-elle se manifester du fait d'interactions entre les substances médicamenteuses, voire avec les autres micropolluants ?

Ces questions sont d'autant plus pertinentes que certaines études de l'environnement aquatique sont en mesure aujourd'hui de fournir des preuves de la toxicité de résidus médicamenteux, notamment en ce qui concerne les dérivés hormonaux. D'autres observations avancées par les scientifiques, sont plus hypothétiques du fait d'un manque de preuves solides, mais prêtent tout de même à réflexion.

Les principaux aspects de ces observations scientifiques sont détaillés ci-après, suivis par l'exposition des difficultés rencontrées à l'heure actuelle afin d'évaluer les risques réels de la présence de ces résidus médicamenteux dans les eaux.

A. Dérivés hormonaux et perturbateurs endocriniens

Les composés stéroïdiens que sont les hormones sont retrouvés dans les eaux en raison de leur utilisation dans les techniques de contraception et en particulier dans les pilules. En effet, bien que les êtres humains rejettent naturellement des hormones, les taux d'éthinylestradiol retrouvés dans les eaux de surface, au niveau de la STEP de Rontal en Suisse par exemple, correspondant au double de l'estimation des rejets dus à l'homme (3 ng/L au lieu de 1,5 ng/L), prouvent le rôle joué par les pilules contraceptives.⁴¹

Des composés comme le 17 β -estradiol, l'estrone, le 17 α -éthinylestradiol sont nettement présents dans les effluents des stations d'épuration.⁴² D'autre part, l'estrone, par exemple, a été systématiquement analysée dans les échantillons prélevés dans la Seine, la Marne et l'Oise.⁴³

⁴¹ SUTER M, *Les effets de la pilule sur les poissons*, EAWAG News 53, 2003, p24-25.

⁴² LISHMAN L, SMYTH SA, SARAFIN K, KLEYWEGT S, TOITO J, PEART T, LEE B, SERVOS M, BELAND M, SETO P, *Occurrence and reduction of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario Canada*, Sci Total Environ, 2006, p544-558.

⁴³ BRANCHEREAU V, FAUCHON N, THIBERT S, *Perturbateurs endocriniens et résidus médicamenteux dans les rivières d'Ile de France*, TSM, 2006, p69-78.

Ces molécules ont une tendance à s'accumuler dans les organismes aquatiques et sont, par conséquent, retrouvées chez les poissons. Leur taux d'accumulation est également important dans les sédiments des eaux et à ce sujet, des travaux ont montré que les niveaux d'activité oestrogénique peuvent y être jusqu'à 748 fois supérieur à ceux observés dans les eaux de surface du même site.³

1. Troubles chez les animaux

1.1. Féminisation des poissons

Il est aujourd'hui avéré, que les médicaments hormonaux stéroïdiens, sont à l'origine de perturbations des fonctions reproductrices ainsi que du développement des organismes aquatiques à de très faibles concentrations, de 0,1 à 0,5 ng/L.⁴⁴

En effet, des scientifiques britanniques ont pu mettre en évidence un phénomène de féminisation des poissons sauvages (gardons), lié aux œstrogènes présents dans ces eaux, dans les rivières du Royaume-Uni. Ce phénomène est lié à une augmentation de la concentration sanguine de vitellogénine chez les mâles, protéine dont la synthèse est induite par les œstrogènes et est normalement présente en fortes concentration dans le sang des femelles uniquement. Cette protéine a la particularité d'atteindre les ovocytes par la circulation sanguine, pour y être précurseur des vitellines, molécules entrant dans la composition de l'enveloppe de l'œuf. Ces études ont montré que les poissons pouvaient posséder des gonades mixtes, c'est-à-dire des testicules renfermant également des ovules. En conséquence, ces poissons intersexués ont vu leur capacité de reproduction réduite jusqu'à 76 %.⁴⁵

La présence de poissons hermaphrodites a pu être observée dans de nombreux pays et notamment à proximité de sources d'eaux usées.¹

⁴⁴ LANGE R, HUTCHINSON TH, CROUDACE CP, SIEGMUND F, SCHWEINFURYH H, HAMPE P, PANTER GH, SUMPER JP, *Effects of the synthetic estrogen 17 alpha-ethinylestradiol on the lifecycle of the fathead minnow (Pimephales promelas)*, Environ Toxicol Chem, 2001, p1216-1227.

⁴⁵ LANGE A, PAULL GC, COE TS, KATSU Y, URUSHITANI H, IGUSHI T, TYLER CR, *Sexual reprogramming and estrogenic sensitization in wild fish exposed to ethinylestradiol*, Environ Sci Technol, 2009.

A long terme, cette démasculinisation est susceptible d'entraîner une diminution de la taille des populations de poissons ainsi que d'induire des effets sur l'ensemble de la chaîne alimentaire dont ils font partie (Figure 6).⁴⁶

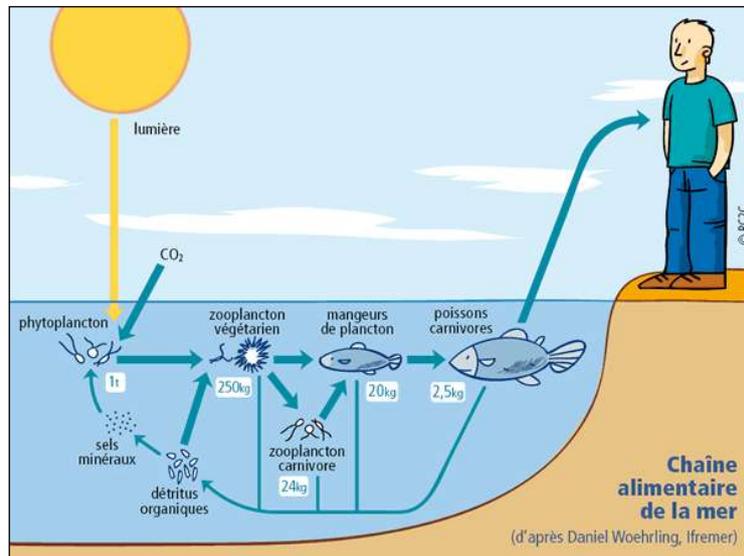


Figure 6 : Schéma de la chaîne alimentaire de la mer⁴⁷

Il est, par ailleurs, important de souligner que pour ces substances, il n'y a pas de relation de proportionnalité entre la dose et l'effet. Ainsi un effet à faible dose est parfois plus important qu'à de fortes doses comme l'illustre la Figure 7, ci-dessous.

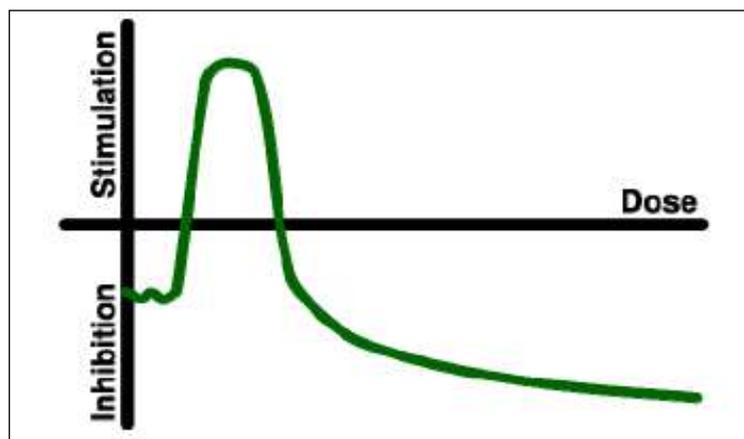


Figure 7 : Courbe effet/dose en « U » inverse⁴⁸

⁴⁶ HARRIS CA, HAMILTON PB, RUNNALLS TJ, VINCIOTTI V, HENSHAW A, HODGSON D, COE TS, JOBLING S, TYLER CR, SUMPTER JP, *The consequences of feminization in breeding groups of wild fish*, 2011, Environ Health Perspect.

⁴⁷ <http://www.tetes-chercheuses.fr/magazine/numero-1/dossier/le-monde-sous-les-navires-171/>, consulté le 25/09/2013.

⁴⁸ RUAUX N, *Les perturbateurs endocriniens en 12 projets*, Les cahiers de la recherche de l'ANSES, 2012.

1.2.Nouvelles découvertes par fluorescence

L'équipe du Professeur TYLER CR a également mis au point un poisson-zèbre transgénique, sensible aux polluants oestrogéniques. En effet, grâce à l'introduction d'un gène responsable de la synthèse d'une protéine aux propriétés fluorescentes au contact des polluants, le poisson-zèbre possède la particularité d'émettre des signaux verts fluorescents dans les parties du corps où les composés chimiques oestrogéniques sont actifs.

Les scientifiques prennent donc aujourd'hui conscience, que bien d'autres parties du corps, hormis les fonctions reproductrices, sont exposées aux risques. Par exemple, dans le cas d'une exposition à l'éthinylestradiol, le cœur, le foie, le muscle squelettique et les yeux de ce poisson-zèbre s'illuminent en vert (Figure 8).

Par conséquent, il sera possible « de cibler plus efficacement les effets sanitaires de ces substances chimiques préoccupantes » comme le confie le Professeur TYLER CR.⁴⁹

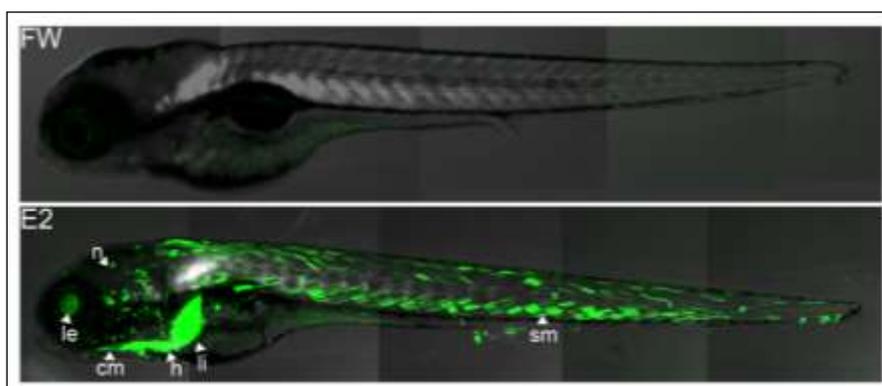


Figure 8 : Photos d'une larve de poisson-zèbre âgée de 4 jours, exposée à de l'eau (FW) et à de l'eau contenant 100ng/L d'éthinylestradiol (E2)⁴⁹

Ainsi les poissons sont aujourd'hui considérés comme un indicateur clé de l'impact des polluants oestrogéniques, car ces derniers absorbent et accumulent ces substances jour après jour et en quantités beaucoup plus importantes que l'homme.

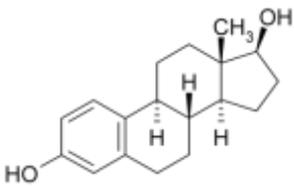
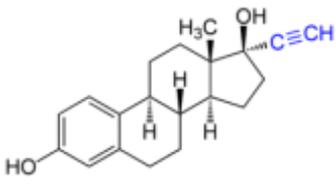
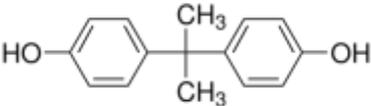
⁴⁹ LEE OH, TAKESONO A, ADA M, TYLER CR, KUDOH T, *Biosensor zebrafish provide new insights into potential health effects of environmental estrogens*, 2012, *Environ Health Perspect*, p990-996

1.3. Notion de perturbateurs endocriniens

Les dérivés hormonaux ne sont pas les uniques responsables de ces troubles observés chez les poissons. En effet, ces phénomènes sont attribués, par les scientifiques, à des composés chimiques variés, rassemblés sous le nom de perturbateurs endocriniens. Au total ce sont plus de 500 substances qui portent cette étiquette et sont susceptibles d'agir de manière combinée sur les mêmes cibles.⁴⁸

Parmi ces substances, on en recense 3 grandes catégories : les hormones naturelles, les hormones de synthèse présentes dans les pilules contraceptives et enfin de nombreuses substances chimiques, comme les phtalates, les parabens ou bien encore le bisphénol A (Tableau VI).

Tableau VI : Les différentes classes de perturbateurs endocriniens⁴⁸

SUBSTANCE	EXEMPLE	MOLECULE
Hormones naturelles	Estradiol	
Hormones de synthèse	Ethinylestradiol	
Substances chimiques	Bisphénol A	

Ces perturbateurs endocriniens sont, depuis des années, soupçonnés d'être à l'origine de nombreux autres phénomènes comme : la diminution importante du nombre de rapaces de différentes espèces autour des grands lacs d'Amérique du nord (1962), les troubles de la reproduction des visons américains et des loutres (1977), la masculinisation des gastéropodes marins (1972), les micro-pénis des alligators du lac Apopka en Floride (1994), les défaillances du système immunitaire des phoques gris (1989) et des ours polaires (2003), la disparition des abeilles (2012), etc.⁴⁸ Dans le cadre de cet exposé, seuls les résidus médicamenteux et les troubles associés sont étudiés.

2. Troubles chez l'homme

Les preuves solides avancées par les scientifiques quant aux perturbations de la reproduction des poissons ne peuvent que soulever des questions quant à la survenue de tels phénomènes chez l'homme, car les systèmes hormonaux sont très semblables chez tous les vertébrés. Hors, depuis une cinquantaine d'années, de sérieux troubles de la reproduction sont observés chez l'homme, mais à l'heure actuelle, les liens entre ces différentes observations n'ont pas été formellement démontrés, bien que fortement soupçonnés.

Depuis les années 1950, les pays industrialisés voient, en effet, les troubles de la reproduction augmenter chaque année. Chez les hommes, on assiste à une augmentation inquiétante des cancers du testicule, des malformations génitales ainsi que des stérilités. En cinquante ans, le sperme s'est appauvri en moyenne de 50% de ses spermatozoïdes, soit 1% de perte par an (Figure 9). Une étude des données du Laboratoire de Biologie de la Reproduction à Paris, a permis de calculer précisément le pourcentage d'appauvrissement du sperme chez les donneurs sur une période de 20 ans. Le constat est alarmant, la diminution des spermatozoïdes dans le sperme des donneurs est de 40%, soit 2% par an. De plus, la qualité du sperme a nettement diminué du fait de la perte de motilité des spermatozoïdes et du changement de morphologie de ces cellules reproductrices.

Par ailleurs, la fréquence des cancers du sein chez la femme est passée de 1 cancer pour 20 femmes en 1960 à 1 cancer pour 8 femmes aujourd'hui et chez les fillettes on observe une puberté de plus en plus précoce.⁵⁰

Ces différentes observations sont montrées du doigt par les scientifiques, souhaitant mettre en lumière le rôle joué par l'environnement, dans le développement de ces atteintes à la reproduction humaine. Cependant, il est difficile de mettre en évidence des liens de causes à effets, du fait d'une part, de délais importants entre les phases d'exposition et d'apparition de ces troubles, ainsi que d'autre part, du nombre très important de substances auxquelles les hommes sont exposés de nos jours et ce, souvent à de très faibles doses.

⁵⁰ GILMAN S, DE LESTRADE T, *Mâles en péril*, Documentaire, France, 2008, 52min.



Figure 9 : Illustration de la diminution de la fertilité masculine⁵¹

B. Antibiotiques et antibiorésistance

L'utilisation excessive des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, est à l'origine de la présence de résidus d'antibiotiques dans l'environnement, à des concentrations variant du ng/L au µg/L et parfois supérieures au niveau des concentrations observées dans les fermes piscicoles. Leur présence dans les eaux est suspectée d'être à l'origine de différents phénomènes.

1. Toxicité directe

Tout d'abord, des effets toxiques et allergiques ont été mis en lumière par les scientifiques suite à l'ingestion « en aveugle » par l'homme de viandes, poissons ou même d'eau du robinet. De même, la consommation de ces produits est susceptible de dégrader la flore intestinale normale, augmentant la sensibilité aux infections bactériennes et le risque de sélection de bactéries antibiorésistantes.¹

⁵¹ <http://www.franceinfo.fr/sciences-sante/la-decadence-du-sperme-francais-823875-2012-12-05>, consulté le 25/09/2013.

Ces problèmes seraient d'autant plus récurrents chez les ouvriers travaillant dans les fermes d'élevages d'animaux ou encore les fermes piscicoles (Figure 10).⁵²



Figure 10 : Illustrations de l'aquaculture en Grèce, dans le Péloponèse à gauche et de l'élevage de la volaille à Plougoum, à droite.^{53 54}

2. Toxicité indirecte

Cependant, le risque le plus important lié aux antibiotiques à l'état de traces dans l'environnement correspond au développement et à la sélection de populations de bactéries antibiorésistantes. En effet, depuis quelques années, des germes multi-résistants se propagent à travers le monde. La cause principale avancée est la consommation excessive d'antibiotiques, que ce soit en médecine humaine ou bien en médecine vétérinaire.

2.1. Conséquences de l'utilisation vétérinaire des antibiotiques

En médecine vétérinaire, les antibiotiques sont utilisés, au-delà d'approches thérapeutiques vraies, à la fois à des fins de prévention des infections bactériennes dans les élevages, mais également en tant qu'additifs alimentaires dans l'aquaculture, ainsi qu'en doses infra-thérapeutiques afin d'augmenter la vitesse de croissance des animaux de 3 à 7%.⁵⁵

⁵² CABELLO FC, *Antibiotics and aquaculture in Chile : implications for human and animal health*, Rev Med Chil, 2004, p1001-1006.

⁵³ <http://sciencesetavenir.nouvelobs.com/nature-environnement/20120214.OBS1372/l-elevage-de-poissons-sous-l-il-de-google-earth.html>, consulté le 25/09/2013.

⁵⁴ http://www.lexpress.fr/actualites/1/actualite/le-redressement-de-doux-temoin-d-une-filiere-avicole-a-la-peine_1147713.html, consulté le 25/09/2013.

⁵⁵ DUCLUZEAU R, *L'utilisation des antibiotiques en agriculture et les dangers pour le consommateur*, Antibiotiques, 2000, p76-85.

Cette supplémentation alimentaire est utilisée dans 98% des élevages de porcelets, 70% de porcs, 96% des dindons, 68% des poulets à chair, 81% des pintades, 20% des poules pondeuses, 17% des lapins et 28% des bovins.⁵⁶

Des observations de résistances ont ainsi pu être constatées dans les eaux à proximité de certains élevages. Par exemple, aux alentours d'un élevage de porcs, le nombre d'entérocoques résistants à l'érythromycine et à la tétracycline est 4 à 33 fois plus important en aval, qu'en amont de cet élevage.⁵⁷

2.2. Transferts des bactéries résistantes à l'homme

Le danger envisagé aujourd'hui, serait le passage de ces bactéries résistantes de l'animal à l'homme par l'alimentation ou par des transferts de résistances entre les bactéries de l'environnement aquatique et terrestre. Des transferts des gènes de résistance de ce type ont déjà été mis en évidence entre les bactéries des fermes piscicoles et celles de l'environnement terrestre, ce qui renforce ces hypothèses. Des bactéries pathogènes pour le poisson telles les *Aeromonas* sont donc en mesure de transmettre des gènes de résistance aux antibiotiques, à des bactéries humaines comme *Escherichia Coli*.¹

Ainsi les risques les plus inquiétants ne proviennent pas de l'ingestion directe de résidus par le consommateur mais bien de la sélection de bactéries résistantes. Une illustration aux Etats-Unis est la sélection des bactéries *Campylobacter Jujuni* résistants aux quinolones du fait de l'utilisation des fluoroquinolones en élevages et le développement parallèle chez l'homme des infections à ces bactéries résistantes.⁵⁸

Une conséquence de la mise en évidence de ces transferts de gènes résistants entre bactéries de l'environnement a été la prise de conscience qu'une restriction de l'usage des antibiotiques en aquaculture est nécessaire et notamment des antibiotiques efficaces en médecine humaine.

⁵⁶ CORPET DE, *Mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les additifs alimentaires antibiotiques*, Rev Méd Vét, 2000, p99-104.

⁵⁷ SAPKOTA AR, CURRIERO FC, GIBSON KE, SCHWAB KJ, *Antibiotic-resistant Enterococci and fecal indicators in surface water and groundwater impacted by a concentrated swine feeding operation*, Env Health Perspect, 2007.

⁵⁸ SMITH KE, BESSER JM, HEDBERG CW, LEANO FT, BENDER JB, WICKLUND JH, *Quinolone-resistant Campylobacter jejuni infections in Minnesota 1992-1998*, N Engl J Med, 1999, p1525-1532.

L'usage des quinolones a ainsi été drastiquement restreint dans la plupart des pays industrialisés. A noter que la Chine, qui a choisi de ne pas prendre de mesures restrictives, fait face aujourd'hui à des problèmes de santé publique liés à la résistance à ces antibiotiques.

C. Toxicité potentielle des anticancéreux

Les anticancéreux sont des composés médicamenteux générateurs de risques de par leur appartenance à une classe bien particulière de molécules dites « CMR », c'est-à-dire Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques. Par conséquent, la préparation et la mise en œuvre des agents antinéoplasiques à l'hôpital, utilisés en chimiothérapie cytotoxique afin de détruire les cellules cancéreuses, requiert des précautions draconiennes.

Après utilisation, ces médicaments possèdent la particularité d'être excrétés sous forme de composés souvent actifs. En effet, une étude a mis en évidence le potentiel génotoxique mais sans cytotoxicité, d'échantillons d'eaux usées hospitalières.⁵⁹

La grande majorité des composés ne sont que faiblement biodégradables, de sorte qu'au niveau des stations d'épuration, les composés actifs non retenus dans les boues, comme l'iphosphamide ou le cyclophosphamide, sont susceptibles d'être rejetés dans les eaux de surface. Ces molécules ont également la particularité d'être très persistantes dans l'environnement. Selon les connaissances actuelles, seuls quelques composés, comme la mitoxantrone ou l'épirubicine, sont adsorbés sur les boues d'épuration et donc non rejetés dans l'environnement aqueux. Par contre, l'utilisation agricole des boues pose des questions de santé publique.^{10 60}

Ainsi, les composés antinéoplasiques actifs sont mesurés à des concentrations individuelles entre 5 et 50 µg/L dans les effluents hospitaliers.⁶¹ L'iphosphamide ou le cyclophosphamide, agents cytotoxiques de la classe des antinéoplasiques, sont généralement mesurés à des concentrations de l'ordre de la dizaine de ng/L dans les effluents de STEP.⁶²

⁵⁹ GIULIANI F, KOLER T, WÜGLER FE, WIDMER RM, *Detection of genotoxic activity in native hospital waste by the umuC test*, Mut Res, 1996, p49-57.

⁶⁰ JOYEUX M, *Résidus médicamenteux et risques sanitaires d'origine hydrique*, Environ Risque Santé, 2006.

⁶¹ KÜMMERER K, *Pharmaceuticals in the environment : sources, fate, effects and risks*, 2001, 265p.

⁶² KÜMMERER K, STEGER-HARTMANN T, MEYER M, *Biodegradability of the antitumor agent ifosphamid and its occurrence in hospital effluents and sewage*, Water Res, 1997, p2705-2710.

Ces quantités peuvent paraître dérisoires, mais au vu de leurs caractéristiques toxicologiques, elles ne sont pas moins dangereuses. Pour exemple, les agents cancérostatiques de Platine (CPC), qui constituent des cytotoxiques très utilisés en cancérologie, sont une source anthropique importante de Platine dans l'environnement, bien qu'ils soient utilisés à très faibles doses en thérapeutique. En comparaison avec les émissions des convertisseurs catalytiques de voitures, ils ne représentent qu'une faible fraction du platine retrouvé dans l'environnement mais ils possèdent des propriétés bien plus toxique et cancérogène que ces derniers.⁶³ De plus, le scientifique WEBB S, affirme qu'un risque d'apparition de cancer serait susceptible d'exister pour n'importe quel taux d'exposition.⁶⁴

Par ailleurs, la réglementation européenne interdit la décharge de produits chimiques aux propriétés cancérogènes ou mutagènes potentielles dans les eaux usées. Cependant aucune règle supplémentaire n'impose la détection et l'évaluation des résidus médicamenteux, autres que les substances radioactives, par les établissements hospitaliers.

La gestion de ces déchets doit donc être prise plus au sérieux du fait de la recrudescence du nombre de cancers et de chimiothérapies, de même que la prévention des usagers lors de traitements ambulatoires de plus en plus nombreux.³

D. Difficultés de l'évaluation des risques

Ces observations avancées par les scientifiques concernant trois familles de substances médicamenteuses retrouvées dans l'environnement aquatique, prêtent sérieusement à réflexion sur la toxicité et les risques engendrés par l'ensemble des résidus médicamenteux présents dans les eaux.

⁶³ LENK K, HANN S, KOELLENSPERGER G, STEFANKA Z, STINGEDER G, WEISSENBACHER N, MAHNIK SN, FUERHACKER M, *Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge*, Sci Total Environ, 2005, p141-152.

⁶⁴ WEBB S, TERNES T, GIBERT M, OLEJNICZAK K, *Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water*, Toxicol Letters, 2003, p157-167.

1. Un manque de données

En réponse à ces questions, des démarches d'évaluations des risques ont débutées mais s'avèrent délicates et complexes en raison de la présence de plus de 3 000 molécules thérapeutiques à étudier, sans compter leurs métabolites.

Ainsi, divers moyens sont utilisés afin d'aboutir à des conclusions quant aux risques encourus par les consommateurs : choix d'un référentiel de molécules représentatives^{64 65}, priorisation des produits thérapeutiques⁶⁶, prédiction de concentrations⁶⁷, définition d'un seuil de préoccupation toxicologique universel⁶⁸ etc. Cependant, ces démarches sont difficiles et imparfaites du fait de l'absence de valeurs de référence pour une exposition chronique et ce, pour la majorité des substances.^{1 60}

Une approche indirecte employée par le scientifique WEBB S, en 2003, a été l'utilisation des plus faibles doses journalières en médecine humaine pour pallier au manque de valeurs de référence. Cette approche a été développée pour 63 composés pharmaceutiques représentatifs des classes de médicaments les plus utilisés. Ces valeurs de référence ont été comparées aux concentrations retrouvées par le scientifique TERNES TA en 2001⁶⁹, dans les eaux de ressource allemandes ou le cas échéant, aux limites de quantification analytiques et ce, sur la base de la consommation de 2 L d'eau par jour. Les résultats montrent finalement que les doses quotidiennes calculées sont très largement inférieures aux doses thérapeutiques (rapport compris entre 10^{-4} et 10^{-9}) et que le cumul des doses sur une vie entière, sur la base de 70 ans, reste inférieur à une dose thérapeutique unique, excepté pour 5 principes actifs (Tableau VII).

⁶⁵ BRUCHET A, HOCHEREAU C, RODRIGUES JM, JANEX-HABIBI ML, *Composés pharmaceutiques et produits d'hygiène : analyse d'indicateurs pour l'évaluation du risque sanitaire*, TSM, 2006, p43-51.

⁶⁶ BESSE JP, GARRIC J, *Human pharmaceuticals in surface waters, implementation of a prioritization methodology and application to the french situation*, Toxicol Lett, 2008, p104-123.

⁶⁷ STUER-LAURIDSON F, BIRKVED M, HANSEN LP, HOLTEN-LÜTZHOFT, HALLING-SORENSEN B, *Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use*, Chemosphere, 2000, p783-793.

⁶⁸ MUNRO IC, *A procedure for the safety evaluation of flavouring substances, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants in food*, WHO Food Additives Series: 35, Geneva, 1996.

⁶⁹ TERNES TA, BONERZ M, SCHMIDT T, *Determination of neutral pharmaceuticals in wastewaters and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry*, J Chromatogr A, 2001, p175-185.

Tableau VII : Principes actifs dont l'exposition durant une vie entière, de par la consommation d'eau potable, est supérieure à une prise unique ⁶⁴

Principes actifs	Classe thérapeutique	Rapport Exposition cumulée sur 70 ans / Dose thérapeutique journalière
Clembutérol	B-agoniste	25,5
Cyclophosphamide	Anticancéreux	2,5
Salbutamol	Bronchodilatateur	2,5
17 α éthynylestradiol	Dérivé hormonal	2,5
Terbutaline	Bronchodilatateur	2,1

Il faut cependant, noter que pour ces 5 substances, l'exposition des populations a été estimée à partir de la limite de quantification, car ces composés n'avaient pas été détectés lors des travaux de TERNES TA. De plus, d'autres limites sont à considérer vis-à-vis de cette approche, dans la mesure où la dose thérapeutique ne joue pas véritablement un rôle de valeur toxicologique de référence pour une exposition chronique, elle n'est pas applicable à toutes les molécules et en particulier les molécules génotoxiques et enfin les interactions éventuelles entre substances ne sont pas prises en compte.⁶⁰

De même, depuis 2006, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), s'intéresse également à cette thématique afin d'apporter des réponses concernant les risques sanitaires liés à l'exposition prolongée à ces substances. La démarche adoptée a consisté tout d'abord en une hiérarchisation des médicaments afin de prioriser les molécules les plus pertinentes à rechercher. A l'issue de ce travail, 76 molécules ont été retenues sur la liste prioritaire pour les travaux de recherche ultérieurs (Annexe 4, p 86). Puis, des méthodes d'analyse multi-résidus relatives à ces substances ont été développées dans le but de réaliser une campagne nationale de prélèvements. Enfin, une méthode générale d'évaluation de risque a été élaborée selon 8 modules d'études présentés ci-dessous et appliquée, pour commencer, à deux molécules de la liste prioritaires afin d'apporter les réponses quant aux risques sanitaires encourus par les consommateurs (Tableau VIII).

A l'issue de l'application de la méthode citée et au regard des connaissances actuelles, les experts ont conclu à un risque négligeable pour la santé, lié à l'ingestion de carbamazépine (antiépileptique) et de son métabolite, le 10,11-époxy-carbamazépine, via les eaux et aux doses d'expositions connues en France.

La conclusion est identique pour la danofloxacin (antibiotique utilisé en médecine vétérinaire), cependant, en l'absence d'estimation de l'exposition, l'évaluation des risques n'a pu être menée à son terme pour son principal métabolite, la déméthyldanofloxacin.^{70 71 72}

Tableau VIII : Méthode d'évaluation des risques développée par l'ANSES⁷²

Module A	Caractéristiques de la molécule
Modules B et C	Métabolites et produits de transformation pertinents
Module D	Evaluation de l'exposition humaine via les eaux
Module E	Effets biologiques
Module F	Valeurs toxicologiques de référence
Module G	Valeur guide
Module H	Evaluation des risques, soit le rapport Valeur guide/Exposition

Bien que les premières conclusions dictées par les travaux de l'ANSES, évoquent des risques négligeables pour la santé, quant à l'exposition à deux molécules retrouvées dans les eaux, la méthodologie appliquée fait ressortir un certain nombre de limites. Tout d'abord en termes d'exposition, peu de données robustes sont disponibles quant à la contamination des eaux en France par les résidus médicamenteux, surtout par leurs métabolites et produits de transformation. En effet, la campagne d'analyse réalisée par le Laboratoire d'hydrologie de Nancy, bien que de qualité, ne permet d'obtenir qu'une image instantanée de la contamination des eaux, sans intégrer de possibles variations spatiales ou temporelles. Par ailleurs, le manque de savoir-faire analytique est également un facteur limitant si l'on considère que seulement 45 molécules ont pu être dosées sur les 76 demandées. Au regard des 3 300 molécules présentes sur le marché, sans compter les métabolites et produits de dégradation, cela ne constitue qu'une infime partie de l'arsenal thérapeutique utilisé. Un manque de données est également à noter concernant la toxicité chronique à faibles doses, pour les médicaments humains principalement, rendant difficile l'évaluation des risques sanitaires.

⁷⁰ Rapport de l'AFSSA, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, *Hiérarchisation des résidus médicamenteux d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées*, 2008.

⁷¹ Rapport de l'ANSES, *Campagne d'occurrence des résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine*, 2011.

⁷² Rapport de l'ANSES, *Evaluation des risques sanitaires liés à la présence des résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthodologie générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin*, 2013.

Au-delà de ces questions, de nombreuses interrogations subsistent quant aux effets des mélanges de micropolluants à faibles doses. En effet, comme évoqué précédemment, les interactions entre molécules chimiques sont une réalité, il est par conséquent nécessaire d'élargir les études aux mélanges de substances et non seulement aux substances considérées individuellement.⁷³

2. Le problème des mélanges

Les études relatives aux résidus médicamenteux considèrent souvent les effets de l'exposition à une seule substance ou à une classe de molécules, mais en réalité, c'est un cocktail de substances qui est retrouvé dans les eaux. En thérapeutique, un médecin s'intéresse à l'ensemble des traitements suivis par un patient pour éviter les interactions entre les différents médicaments. Ainsi, dans les eaux, il est important de mesurer les risques liés à l'ensemble des molécules présentes.

2.1. Interactions médicamenteuses

Dans les effluents et les différents milieux aquatiques, on retrouve des mélanges de composés de mêmes familles thérapeutiques ayant des modes d'actions semblables ou bien très différents, mais tous sont susceptibles d'interagir.

Par exemple, les médicaments de la famille des β -bloquants, utilisés dans les traitements cardio-vasculaires, présentent des modes d'actions similaires chez l'homme. Or différentes molécules de cette classe de médicaments sont retrouvées dans les effluents de stations d'épuration : acébutolol, bétaxolol, métoprolol, oxprénolol, propranolol, timolol, bisoprolol, nadolol. Une fois dans l'environnement, ces composés peuvent avoir un effet additif ou même synergique sur les organismes aquatiques. Il est donc nécessaire aujourd'hui de s'intéresser à cette famille de médicaments plutôt qu'à ces composés pris individuellement. C'est dans cette optique qu'un modèle additif a été proposé en 2005 pour l'évaluation des dangers provoqués par des mélanges de β -bloquants.¹⁰

⁷³ Article ANSES, Résidus médicamenteux dans l'eau : *l'ANSES publie aujourd'hui une méthode générale d'évaluation des risques sanitaires*, <http://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9sidus-de-m%C3%A9dicaments-dans-l%E2%80%99eau-l%E2%80%99anses-publie-aujour%E2%80%99hui-une-m%C3%A9thode-g%C3%A9n%C3%A9rale-d>, 2013, consulté le 22/05/2013.

D'autres mélanges de médicaments ont pu faire l'objet de tels constats comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, également largement retrouvés dans les eaux (diclofénac, ibuprofène, acide acétylsalicylique, naproxène) ou encore les hormones stéroïdiennes évoquées précédemment.

2.2.Cocktail de micropolluants

Les résidus médicamenteux sont loin d'être les seuls micropolluants existants de nos jours dans l'environnement aquatique et au-delà des interactions constatées entre certains composés médicamenteux, d'autres effets existent et notamment entre les différents micropolluants présents.

Un documentaire présente le travail d'une scientifique allemande, TRIEBSKORN R, qui s'est intéressée à ces questions en observant la croissance des poissons dans l'eau du lac de Constance (Allemagne).⁸ Cette eau analysée, renferme différents micropolluants, tous présents en concentrations inférieures aux seuils autorisés. Par conséquent, cette eau devrait être inoffensive, mais ce n'est pas le cas. En effet, différents phénomènes sont constatés : une diminution de la vitesse de croissance des poissons, un rythme cardiaque diminué, des œdèmes, ainsi que des malformations.

Ainsi, bien que les micropolluants soient individuellement présents à des doses considérées comme inoffensives, c'est finalement leur mélange qui provoque ici le danger. Par conséquent, il est aujourd'hui nécessaire de s'attacher à l'étude délicate des cocktails chimiques et non plus seulement à la toxicité des substances prises individuellement.

Au-delà des notions de mélanges, une question supplémentaire reste à évoquer tout en étant très difficile à appréhender sur le plan scientifique, celle des très faibles concentrations. En effet, on parle souvent de l'allopathie, pour des traitements médicaux classiques, mais il ne faut pas oublier l'homéopathie et ses activités à des concentrations infinitésimales. Dans ces conditions on peut légitimement s'interroger face aux très faibles concentrations des médicaments retrouvés dans l'environnement aquatique et leurs conséquences sur les organismes vivants et en particulier sur l'homme, dernier maillon de la chaîne des consommateurs.

Au vu de l'ensemble de ces risques induits par la présence des résidus médicamenteux dans notre environnement aquatique, des mesures sont à envisager sur la base du principe de précaution afin de réduire de manière appréciable les teneurs en micropolluants dans les eaux.

III. SOLUTIONS D'AVENIR ENVISAGEABLES

Des actions s'imposent à différents niveaux pour réduire la présence des résidus de médicaments dans les eaux. Tout d'abord, des mesures préventives à la source pour limiter le déversement de ces substances dans les eaux usées. S'agissant de médicaments, il est impossible de restreindre entièrement l'emploi de ces substances. Aussi, une autre solution consiste à mettre en place des mesures correctives en s'intéressant notamment aux techniques de purification des eaux usées et des eaux destinées à la consommation humaine.

A. Mesures correctives

Les mesures correctives envisageables concernent principalement les traitements d'épuration aujourd'hui désuets face à l'émergence des micropolluants, dont les résidus médicamenteux font partie intégrante. Les réseaux gagneraient donc à être optimisés par des traitements supplémentaires ainsi qu'un remaniement de leur organisation.

1. Optimisation des traitements d'épuration

1.1. Organisation du réseau

Tout d'abord, il est important de rappeler que le nombre de pays disposant de véritables stations d'assainissement est faible et même dans les pays économiquement développés, le réseau de traitement des eaux usées n'est pas toujours très fiable, surtout dans les petites communautés.

Des premiers efforts à réaliser aujourd'hui seraient donc un élargissement du réseau de collecte afin de limiter les fuites d'eaux polluées dans le sol vers les nappes phréatiques ainsi qu'une amélioration de l'efficacité des unités de traitement existantes. D'un point de vue technique, le raccordement des petites installations à des installations plus grandes peut s'avérer judicieux, car ces dernières disposent souvent de technologies plus récentes et plus performantes. Cette stratégie de regroupement permettrait aussi de disposer d'installations moins nombreuses mais plus efficaces et selon la situation géographique, les eaux traitées pourraient être déversées dans des cours d'eaux plus volumineux où elles seraient donc plus diluées.^{1 74}

⁷⁴ ABEGGLEN C, SIEGRIST H, Rapport de l'office national de l'environnement suisse, *Micropolluants dans les eaux usées urbaines : Etape de traitement supplémentaire dans les stations d'épuration*, 2012, 89p.

D'autres pistes sont actuellement à l'étude comme un traitement indépendant des effluents hospitaliers et domestiques ou encore la séparation des urines, où se concentrent les résidus médicamenteux, lors de leur émission afin de faciliter leur traitement avant dilution dans les eaux usées (Figure 11).



Figure 11 : Photos du système « NoMix » conçu pour la séparation des urines et excréments, afin de faciliter le retraitement des eaux usées⁷⁵

Le site pilote de Bellecombe (SIPIBEL), permet depuis 2012 une étude approfondie des effluents hospitaliers et urbains, grâce à la réunion d'un hôpital neuf avec un réseau de collecte distinct et d'une STEP dont une ligne de traitement est dédiée spécifiquement aux effluents hospitaliers dans le cadre de l'étude. Enfin un réseau de mesure surveille la qualité des eaux de l'Avre, rivière alimentant une partie des eaux destinées à la consommation humaine du secteur (Figures 12 et 13).⁷⁶

⁷⁵ Article, *Les "toilettes intelligentes" approuvées par 7 pays européens*, <http://technologies-propres.blogspot.fr/2010/04/les-toilettes-intelligentes-approuvees.html>, 2010, consulté le 12/09/2013.

⁷⁶ Présentation du projet SIPIBEL, Site Pilote de Bellecombe, *Effluents hospitaliers et stations d'épuration urbaines : caractérisation, risques environnementaux et sanitaires, traitabilité*, 2013, 26p.



Figure 12 : Vue aérienne du site de Bellecombe⁷⁶

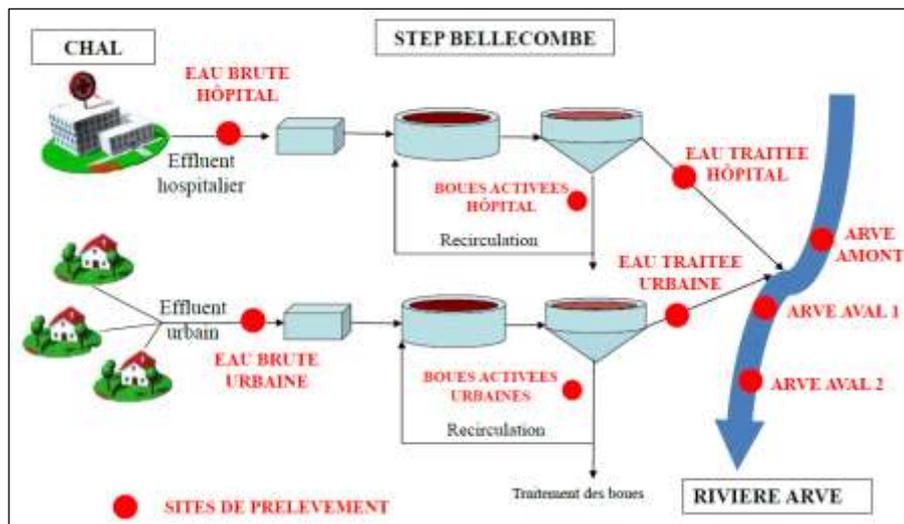


Figure 13 : Schématisation des différents sites de prélèvements du projet⁷⁶

1.2. Evolution des traitements épuratoires⁷⁴

1.2.1. Traitements actuels

Les STEP actuelles ont été conçues afin de débarrasser les eaux résiduaires des matières solides, des contaminants organiques, l'azote et le phosphore et ainsi limiter les perturbations sur l'environnement. De plus, elles éliminent nombre de composés organiques et de métaux lourds dans les boues d'épuration et détruisent certains germes pathogènes. Pour se faire, généralement trois étapes d'épuration sont nécessaires, plus le traitement des boues (Figure 14).¹

Le traitement mécanique sert à éliminer les matières grossières ainsi que les substances d'une densité plus ou moins élevée en suspension. Il comprend le dégrillage, le tamisage, le dessablage, l'élimination des huiles et graisses et la décantation primaire. Ces substances seront par la suite traitées avec les boues d'épuration, incinérées ou mises en décharge.

Le traitement biologique permet de dégrader certains composés organiques dissous dans les eaux, par reproduction de l'épuration naturelle des rivières de façon accélérée. Une partie de ces substances vont ainsi servir à accroître la biomasse (boues activées), une autre partie est transformées en CO₂, le reste est rejeté dans les eaux avec les effluents de la STEP. Dans certains cas, le traitement biologique transforme également l'ammonium en nitrate puis en azote atmosphérique (nitrification/dénitrification). L'azote et le phosphore sont en partie piégés dans les boues d'épuration.

Le traitement chimique élimine le phosphate en excédent par ajout d'agents précipitants, au cours des traitements mécaniques ou biologiques. Les complexes formés sont éliminés avec les boues d'épuration. Cette élimination chimique est en partie remplacée par un procédé biologique dans les installations dont la capacité le permet.

Enfin, les boues recueillies sont épaissies, digérées, déshydratées, séchées puis incinérées ou utilisées pour l'épandage agricole, si la législation le permet. Le gaz d'épuration produit lors de l'étape de digestion est valorisé pour produire de l'énergie.

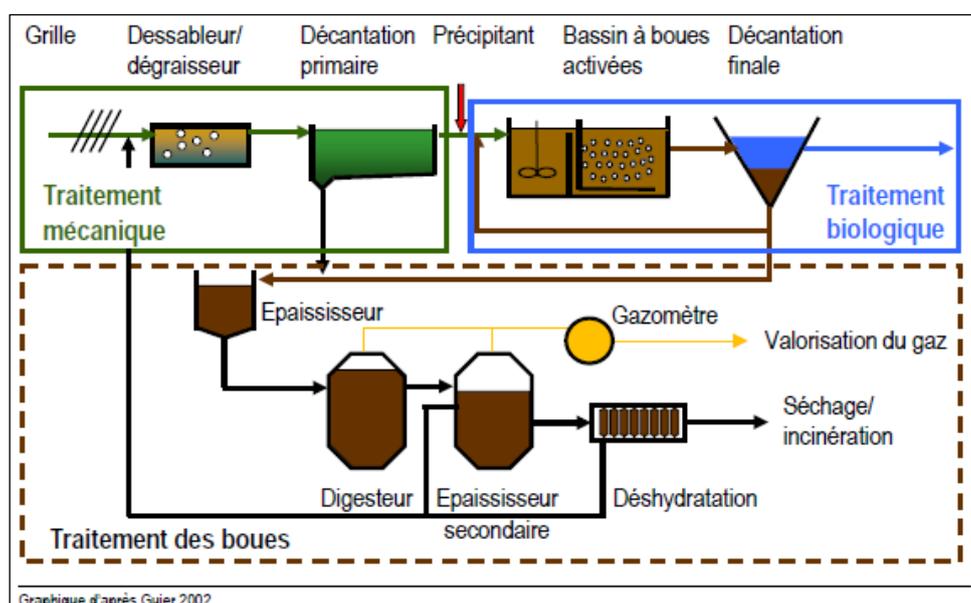


Figure 14 : Schéma du traitement d'épuration classique⁷⁴

Cependant, comme évoqué, ces procédés d'assainissement ne sont pas en mesure de dégrader de manière significative les micropolluants organiques, tels que les résidus médicamenteux. Selon le micropolluant considéré, le taux d'élimination est très variable, entre 0 et 100 %, mais il reste en moyenne inférieur à 50 % dans les installations classiques. L'élimination se fait principalement par deux phénomènes, l'adsorption sur les boues activées ou la transformation biologique.

1.2.2. Traitements supplémentaires

L'amélioration du taux d'élimination des micropolluants dans les eaux est aujourd'hui possible grâce à l'ajout d'une étape supplémentaire lors du traitement d'épuration. Divers procédés existent, suivant des modes d'actions variés, par adsorption, activité biologique, oxydation ou action physique (Tableau IX).

Tableau IX : Procédés supplémentaires envisageables pour éliminer les micropolluants des eaux usées⁷⁴

Procédé	Application (exemples)	Objectif – effet escompté
Procédés par adsorption		
Précipitation/floculation	Traitement des eaux usées urbaines	Précipitation du phosphore
Charbon actif en grains (CAG)	Production d'eau potable	Rétention de composés persistants
Charbon actif en poudre (CAP)	Industrie	Décoloration, rétention de composés persistants
Echangeur d'ions	Industrie, ménages	Adoucissement de l'eau
Nanofloculation	A l'étude	Floculation
Procédés biologiques		
Lagunage	Traitement des eaux usées urbaines	Épuration des eaux usées
Système d'épuration végétale	Traitement des eaux usées urbaines	Épuration des eaux usées
Filtre à sable	Traitement des eaux usées urbaines	Rétention des matières solides
Procédés par oxydation		
Systèmes d'oxydation avancée (<i>advanced oxidation processes</i> , AOP)	Eau potable, eaux industrielles	Dégradation de composés persistants
Chlore, dioxyde de chlore	Production d'eau potable et conditionnement d'eau de baignade	Désinfection
Ferrate	A l'étude	
Ozone	Eau potable et eau de baignade, industrie	Désinfection, dégradation des micropolluants
Photolyse	Production d'eau potable	Désinfection
Procédés physiques et autres		
Nanofiltration/osmose inverse (membranes denses)	Production d'eau potable	Dessalement d'eau de mer
Ultrasons	A l'étude	

Parmi ces procédés, des études approfondies et des essais pilotes ont permis d'identifier deux procédés intéressants pour une mise en œuvre à grande échelle, le charbon actif et l'ozonation. Ces nouvelles techniques remplissent toutes les exigences souhaitées, elles possèdent une action sur un large spectre de substances problématiques, ne génèrent pas de sous-produits ou déchets indésirables, sont applicables pour des installations existantes et le surcoût qu'elles génèrent est acceptable au regard de leur utilité (Figure 15).

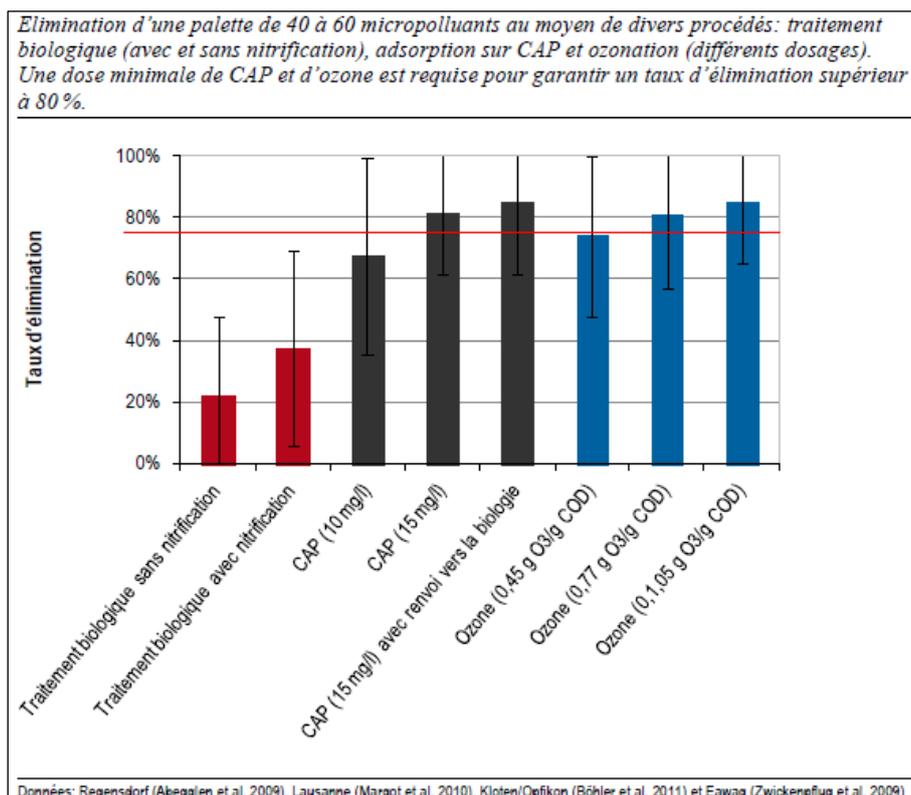


Figure 15 : Capacité d'élimination des micropolluants du traitement biologique classique, de l'adsorption sur charbon actif (CAP) et de l'ozonation⁷⁴

1.2.2.1. Adsorption sur charbon actif

Utilisé sous forme de poudre que l'on mélange aux eaux usées à raison de 12 à 15 g/m³, le charbon actif en poudre (CAP) permet de porter le rendement d'épuration à 80 % en moyenne pour les micropolluants, supprimant la plupart des effets néfastes (activité oestrogénique, toxicité pour les algues et les poissons) sur les organismes sensibles. Le CAP possède une structure très poreuse et donc, dès lors, une grande surface spécifique où viennent se loger, surtout par adsorption, nombre de composés en raison de leurs propriétés physicochimiques.

Ces substances fixées comprennent à la fois des micropolluants mais également des substances organiques naturelles. Pour pallier à cet effet et piéger un maximum de micropolluants, l'adsorption sur charbon actif est mise en œuvre après un traitement biologique poussé afin de réduire la consommation de poudre. Le CAP chargé peut ensuite éventuellement être réintroduit à l'étape biologique afin d'optimiser encore son utilisation et limiter sa consommation. Il est finalement éliminé avec les boues d'épuration (Figure 16).

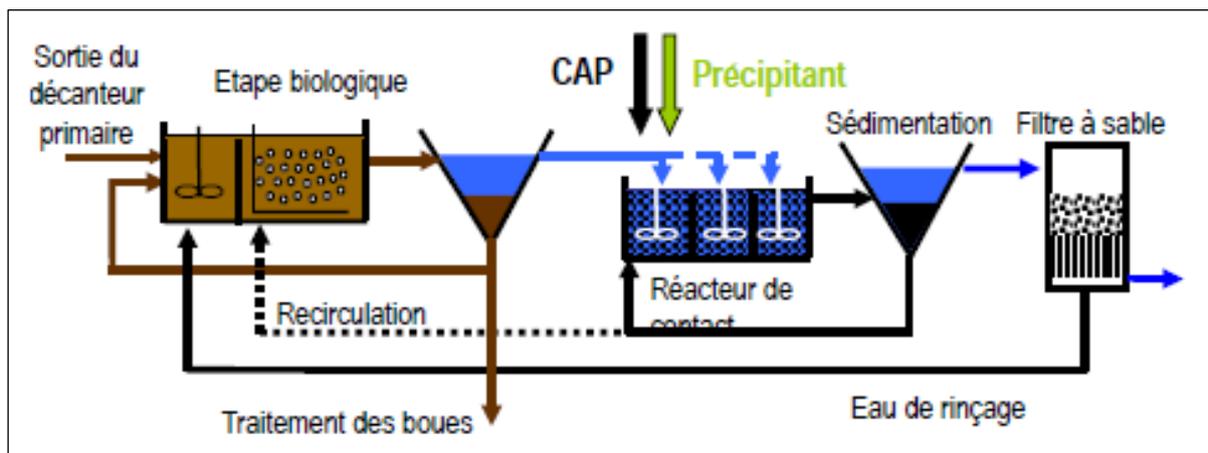


Figure 16 : Schéma du traitement au charbon actif en poudre (CAP)⁷⁴

Les essais menés montrent qu'une étape de traitement au CAP s'intègre bien aux STEP existantes et la hausse énergétique engendrée est faible, inférieure à 10 %. A noter que la production de boues augmente de 5 à 10 % et la recirculation du charbon peut accroître l'effet abrasif et corrosif vis-à-vis de l'installation.

Le charbon actif existe également sous la forme de grains, utilisé dans des filtres régénérés après utilisation. Cependant, pour l'heure peu de données sont disponibles quant à son utilisation dans l'élimination des micropolluants.

1.2.2.2. Ozonation chimique

L'ozonation est un traitement chimique qui consiste à injecter de l'ozone sous forme gazeuse dans les eaux usées épurées (Figure 17). Une fois dissous, l'ozone joue le rôle d'un oxydant puissant et réagit avec nombre de micropolluants organiques. Des essais menés à grande échelle ont montré qu'une dose de 3 à 5 g O₃/m³ permet d'éliminer plus de 80 % des micropolluants et limiter ainsi leur écotoxicité.

Toutefois, comme pour le charbon actif, l’ozone ne réagit pas seulement avec les micropolluants, mais aussi avec les composés organiques naturels et certains composants inorganiques comme le nitrite. L’ozonation est donc appliquée uniquement après un traitement biologique poussé, afin de maintenir des concentrations d’ozone aussi faibles que possible.

Ce gaz est utilisé depuis des dizaines d’années comme désinfectant et agent d’élimination des composants organiques dans la production d’eau potable, le traitement de l’eau de baignade ou des eaux industrielles. Il doit être produit sur place, à l’aide d’un générateur d’ozone, à partir d’oxygène sous forme liquide, pour être ensuite injecté dans les eaux à traiter.

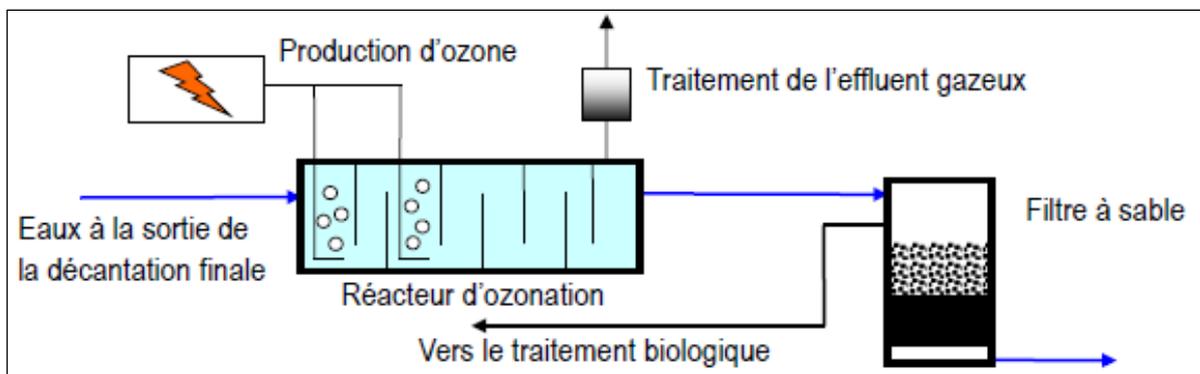


Figure 17 : Schéma du traitement par ozonation⁷⁴

L’oxydation est un procédé qui s’intègre bien dans une STEP, à la seule condition de former le personnel à son utilisation, car l’ozone est un gaz très irritant. La hausse de la facture énergétique est de 10 à 30 % selon la taille de l’installation et la composition des eaux usées, et 10 à 20 % pour ce qui est des coûts. A noter qu’il est recommandé de faire suivre l’ozonation, d’une étape de traitement biologique (filtre à sable par exemple) afin de compenser la formation occasionnelle de produits réactionnels secondaires.

1.2.2.3. Autres procédés

1.2.2.3.1. Membranes denses

La nano-filtration et l’osmose inverse sont deux procédés qui permettent de retenir les micropolluants, par passage de l’eau à haute pression sur des membranes de très faible porosité (Figure 18).

Procédés très performants, ils possèdent toutefois l'inconvénient d'être très énergivores et coûteux. Un autre problème irrésolu à l'heure actuelle est l'élimination des micropolluants retenus par les membranes. Ces procédés ne se prêtent donc pas à une utilisation en station d'épuration urbaine, mais pourraient tout de même être utilisés dans des cas particuliers, comme le traitement des eaux industrielles ou la réutilisation des eaux traitées.

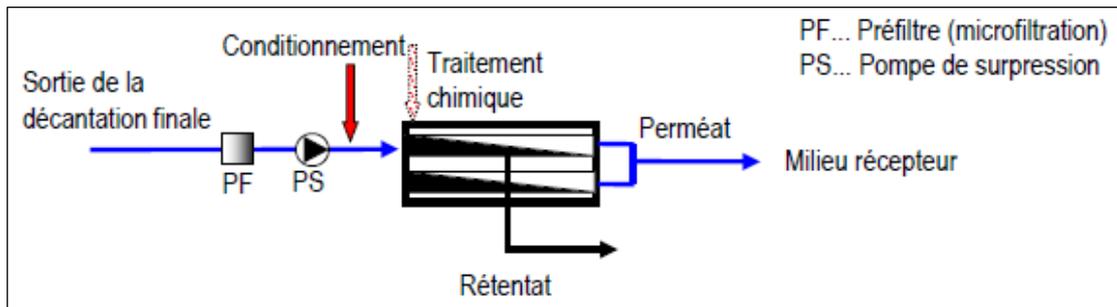


Figure 18 : Schéma du traitement par une membrane dense⁷⁴

1.2.2.3.2. Oxydation avancée

Les systèmes d'oxydation avancée reposent sur l'oxydation des composés organiques par des radicaux hydroxyles (OH°), produits directement dans l'eau et extrêmement réactifs (Figure 19). L'obtention de ces radicaux peut se faire à l'aide de différents couples de composés : $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, TiO_2/UV , $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe(II)}$.

Des essais en laboratoires ont confirmé que ce procédé est en mesure d'éliminer un grand nombre de substances y compris les micropolluants. Cependant, il reste assez méconnu et consomme beaucoup plus d'énergie que le recours au charbon actif ou à l'ozonation. Dans le cas d'eaux usées renfermant des eaux industrielles, on pourrait tout de même envisager une association de l'ozonation et du peroxyde d'hydrogène afin d'éliminer les substances particulièrement persistantes.

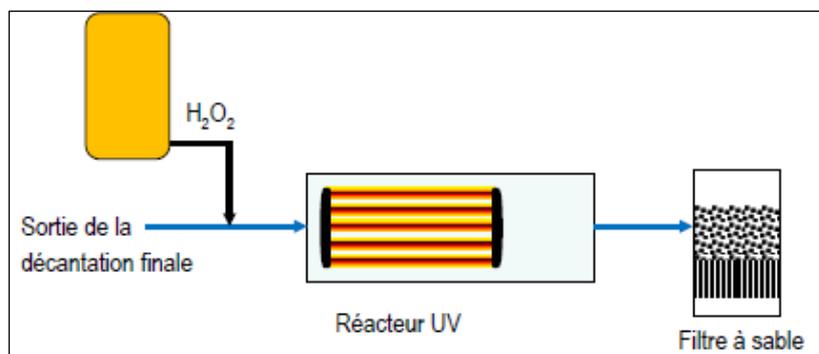


Figure 19 : Schéma de traitement par oxydation avancée⁷⁴

1.2.2.3.3. Dépollution écologique^{77 78}

En marge des techniques classiques d'épuration, d'autres procédés existent et sont particulièrement intéressants du fait de leur dimension naturelle et de leur consommation minimale en énergie, comme le lagunage et l'épuration végétale. Elles possèdent également l'avantage d'aboutir à la production d'une quantité moindre de boues, très minéralisées et peu fermentescibles, contrairement aux boues activées.

Ces techniques naturelles sont donc en mesure de répondre à la problématique de réduction des boues activées, déchets d'épuration dont les voies d'élimination actuelles sont de plus en plus controversées (Tableau X).

Tableau X : Voies d'élimination des boues activées selon l'ADEME⁷⁸

Voie d'élimination	Pourcentage	Risques associés
Epandage	30-40%	Contamination des sols
Incinération	20%	Apports d'énergie importants et contamination de l'air
Enfouissement	20%	Coûts importants et contamination des sols
Compostage	5-10%	Contamination des sols

L'épuration végétale est la technique la plus développée en France par le biais des Jardins Filtrants[®], concept déposé par la société Phytorestore. Il s'agit de zones humides épuratoires reconstituées artificiellement et combinant différents composants d'un écosystème (végétaux supérieurs, micro-organismes et substrats) afin de traiter des eaux brutes ou de finition. Différents sites d'épuration sont équipés de Jardins Filtrants[®] en sortie de STEP afin de traiter les boues activées, riches en micro-organismes, très fermentescibles et composées à 99 % d'eau (Figure 20).

⁷⁷ www.phytorestore.com, consulté le 12/09/2013.

⁷⁸ BERTHOU M, *Evaluation des Jardins Filtrants[®] pour le traitement des boues urbaines et artificielles*, Mémoire de stage Nancy Université, 2010, 25p.

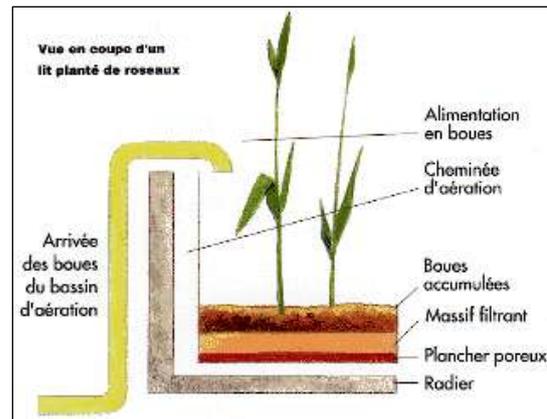


Figure 20: Photo de la station d'épuration d'Honfleur et de ses Jardin Filtrants® (à gauche)⁷⁹, Vue en coupe d'un lit planté de roseaux permettant l'épuration des boues activées (à droite)⁸⁰

Les plantes couramment utilisées pour ce type de traitement sont les roseaux communs (*Phragmites australis*), mais également les massettes (*Thypha latifolia L.*), les scirpes (*Scirpus sylvaticus*) et les iris jaunes (*Iris pseudacorus L.*) afin de favoriser la biodiversité. Ces héliophytes ont la particularité d'être très résistantes aux variations de pH et possèdent une forte biomasse racinaire favorable à la mise en place d'interactions abondantes.

Ces jardins purifiants ont l'inconvénient de s'étaler sur des espaces importants, difficilement disponibles au niveau de STEP existantes. Il constitue cependant un jardin pédagogique et une construction très esthétique, respectueuse de l'environnement. Par ailleurs, peu d'informations sont disponibles quant à leur action sur les micropolluants organiques, leur spectre d'action semble assez restreint, des études supplémentaires seraient nécessaires.

2. Production de l'eau potable¹

Le deuxième axe important des mesures correctives concerne la production de l'eau destinée à la consommation humaine, dite eau potable.

En France, la gestion de l'eau potable est complexe et très règlementée. En effet, le territoire est divisé en 6 bassins hydrographiques, gérés par les collectivités locales et plus précisément par le biais des Agences de l'eau s'attachant à respecter la réglementation européenne (Annexe 3, p 84).

⁷⁹ <http://phytoblog.over-blog.com/album-1093172.html>, consulté le 28/09/2013.

⁸⁰ http://www.agglo-carene.fr/1183566074425/0/fiche_actualite/, consulté le 28/09/2013.

Cependant, si ces textes européens spécifient que l'eau destinée à la consommation humaine doit être dépourvue d'éléments chimiques ou microbiologiques nuisibles à la santé, les micropolluants tels que les résidus médicamenteux ne figurent pas sur la liste des paramètres à analyser.

Le traitement d'une eau brute est variable car dépendant de ses caractéristiques et notamment de sa qualité, elle-même fonction de son origine et variable dans le temps. L'eau à traiter est régulièrement analysée afin d'ajuster le traitement en fonction de ces variations. Classiquement, le traitement de potabilisation de l'eau comprend 5 étapes (Figure 21). La première étape, le dégrillage/tamisage permet de retirer les matières solides en suspension, par passage sur des tamis de plus en plus fins. Dans un deuxième temps, la floculation facilite l'agglomération et la décantation des particules dissoutes dans l'eau. Puis, une filtration sur sable, charbon actif en grains et/ou plus récemment membranes, va éliminer ces substances ainsi que les éventuels polluants organiques présents. L'eau est ensuite débarrassée de ses agents pathogènes par un traitement à l'ozone qui va également permettre d'améliorer sa couleur et sa saveur. Enfin, un ajout de chlore prévient le développement de germes tout au long du parcours de distribution de l'eau.^{81 82}

Cependant, comme évoqué, les traitements sont variables selon les eaux et toutes les centrales de potabilisation ne sont pas équipées des dernières technologies (charbon actif, ozone, membranes denses). Il conviendrait donc de faire évoluer la législation afin d'intégrer des paramètres d'analyses concernant les micropolluants organiques et adapter les traitements en conséquence.

A côté de cela, l'amélioration des traitements en STEP permettrait d'aboutir à une meilleure qualité des eaux environnementales, utilisées pour la production d'eau potable. A terme, on peut donc imaginer un allègement des traitements de potabilisation, remplacés par des traitements plus conséquents en amont au niveau des STEP.

Il ne faut cependant pas oublier que l'apport de ces technologies, aussi bien pour la production d'eau potable que pour le traitement des eaux usées, a un coût que devront supporter les consommateurs. Pour limiter cela, la mise en place de mesures préventives est nécessaire afin de réduire directement à la source les apports en contaminants.¹⁷⁴

⁸¹ <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doseau/decouv/potable/menuRessour.html>, consulté le 19/08/2013.

⁸² <http://www.eaufrance.fr/comprendre/l-eau-potable-et-l-assainissement/>, consulté le 19/08/2013/



Figure 21 : Schéma du cycle de l'eau depuis le pompage jusqu'au traitement des eaux usées⁸³

B. Mesures préventives

Les mesures préventives ont pour vocation de limiter l'apport des résidus médicamenteux dans les eaux résiduaires, du fait des rejets des productions de médicaments et des rejets liés à la médecine humaine. Des solutions sont également à envisager quant à l'usage vétérinaire des médicaments dans les élevages.

Afin de réduire les apports de résidus médicamenteux dans les eaux résiduaires, différents niveaux d'actions peuvent être mis en place. Il est possible d'agir dès la conception des médicaments, ou encore lors de la production, de la consommation ou l'élimination de ces médicaments.

⁸³ <http://www.yssandonnais.fr/cycle>, consulté le 29/09/2013.

1. Conception des médicaments

1.1.Limiter la présence sur le marché de médicaments polluants

Le rôle premier d'un médicament est la correction d'un dysfonctionnement, l'évaluation de l'impact environnemental des médicaments n'était donc pas une priorité jusqu'alors. Au niveau européen cette démarche est assez récente, ainsi pour les médicaments vétérinaires elle a été prise en compte à partir de 1999, par l'agence européenne du médicament et plus tardivement en décembre 2006 pour les médicaments à usage humain.^{84 85}

Dans le dossier de demande de mise sur le marché d'un nouveau médicament, on trouve donc à l'heure actuelle, dans le module 1.6, une démarche échelonnée d'évaluation du risque environnemental (ERE) décrite sur le schéma ci-après (Figure 22).

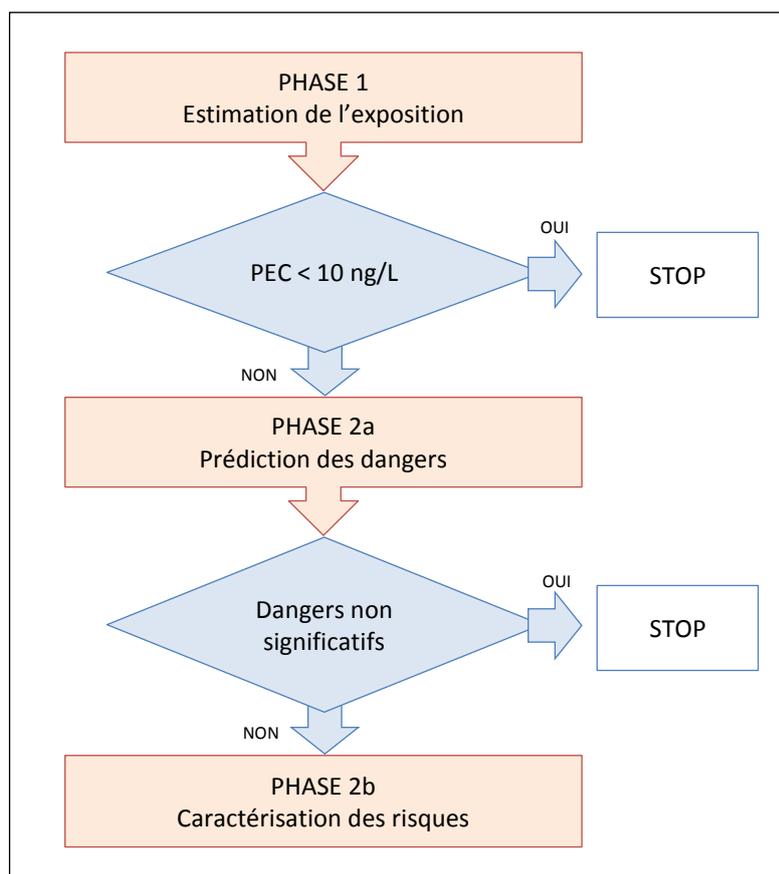


Figure 22 : Logigramme de l'évaluation du risque environnemental⁸⁵

⁸⁴ Guidelines VICH 6 – CVMP/VICH/592/98 et Guidelines CPMP/SWP/4447/00

⁸⁵ BOUVIER M, DURAND F, GUILLET R, *La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental*, Rapport n°007058-01 du Conseil Général de l'Environnement et du développement durable, 2010.

Une première étape, nommée phase 1, consiste en un calcul de la concentration prévisionnelle dans l'environnement (PEC, Predicted Environmental Concentration) selon une formule pré-établie. Puis selon le résultat obtenu, si la PEC est inférieure au seuil, l'ERE conclut à une absence de risque et aucune étude supplémentaire n'est exigée. Si la PEC est supérieure ou égale au seuil, la phase 2, concernant l'identification et la caractérisation des dangers, est nécessaire. Cette deuxième étape comprend une détermination de la concentration prévisionnelle sans effet pour l'environnement (PNEC).

Cependant, cette évaluation de la toxicité environnementale n'est pas prise en compte lors de l'étude du rapport bénéfice/risque, décisive pour la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments à usage humain. Quel que soit son potentiel polluant, un médicament à usage humain ne peut, à l'heure actuelle, être refusé pour ce motif, à contrario des médicaments vétérinaires, pour lesquelles le risque d'effets indésirables sur l'environnement est intégré. L'intégration de la dimension environnementale est donc souhaitable afin d'établir une prévention de l'action polluante de certains médicaments, voire un refus des médicaments à la fois peu efficaces et polluants.

D'autre part, cette obligation de l'ERE n'est applicable que pour les nouveaux médicaments mis sur le marché depuis 2006, pour les médicaments à usage humain et depuis 1999, pour les médicaments vétérinaires, sans aucun effet rétroactif pour les molécules déjà commercialisées. Ainsi, si l'on s'intéresse aux 10 médicaments les plus vendus en France, ou à la liste des médicaments cancérogènes avérés (IARC, classe A1), aucune connaissance des effets environnementaux de ces substances n'est disponible.

Il serait donc judicieux d'appliquer les mêmes obligations aux molécules bénéficiant déjà d'une autorisation, comme cela a été mis en place pour les substances chimiques, autres que les médicaments, par le biais de la réglementation REACH.

On peut enfin évoquer le manque de professionnels compétant dans le domaine de l'éco-toxicologie au sein de la commission de régulation du médicament. Si un décret a été appliqué en 2011 pour les médicaments vétérinaires exigeant une personne dotée de compétences en éco-toxicologie, il n'en est rien pour les médicaments à usage humain.⁸⁵

1.2.Exemple de la Suède

La Suède est un pays très impliqué dans la réduction de sa pollution environnementale par les résidus médicamenteux. En 2012, Stockholm a publié une brochure décrivant les impacts environnementaux des médicaments selon deux indices, le risque environnemental (rapport PEC/PNEC), classé selon 3 adjectifs faible/moyen/haut et le PBT (Figure 23).⁸⁶

Le PBT est un score de 0 à 9 accordé selon trois critères, la persistance dans l'environnement (dégradation), la bioaccumulation dans les tissus adipeux des organismes aquatiques et la toxicité chez l'homme. Plus ce score est élevé, plus la toxicité environnementale est importante.

Ainsi, les médicaments présentant le moins de risques pour l'environnement sont privilégiés par les prescripteurs et les établissements de soins selon cette classification.

How to Read the Table

THE SUBSTANCE can be found under several different drug groups. For example, metronidazole can be found under "A alimentary tract and metabolism" as well as "J anti-infectives". Substances indicated in bold are included in "Kloka Listan" (Stockholm County Council's "Wise List" of recommended drugs for common diseases) and are presented in the beginning of each section.

THE PBT INDEX is a measure of environmental hazard and can assume all values from 0-9 (the total of P-, B- and the T-value). The higher the value of a substance, the greater its danger to the environment.

***) AFTER THE PBT INDEX** indicates that the assessment is uncertain due to lack of data.

Two substances may have the same risk values but different PBT values, but the risk assessment can also be different even if the PBT values are the same.

When assessing a medication's environmental impact, consideration should be given to both environmental risk and environmental hazard since bioaccumulation and persistence are not included in the risk assessment.

RISK refers to toxic risk to the aquatic environment, the calculation based on Swedish conditions and is given as insignificant, low, moderate or high. "Cannot be excl" means that the manufacturer has stated that the documentary basis for assessment of risk is insufficient. Information about environmental risks can be obtained from www.fass.se. For risk "exempt", see p.31

P (Persistence) can assume the value 0 or 3

B (Bioaccumulation) can assume the value 0 or 3

T (Toxicity) can assume the value 0-3

VOLUME IN DDD, The sales by prescriptions and to hospitals in DDD (Defined Daily Doses) of the substance in Stockholm County Council during one year. (Sep 2010-Aug 2011)

Indicates DDD for
 C (combination drugs, 1 tablet = 1 DDD)
 E (drugs for external use, 1 gram = 1 DDD)
 DDD indicated for pharmaceuticals for external use and combined products is not based on the amount of an active substance and can therefore not be compared to the DDD for other drugs.

SUBSTANCE	RISK	PBT	P	B	T	VOLUME IN DDD
J Anti-infectives						
Antibacterials for systemic use						
trimetoprim	insignificant	5	3	0	2	194 247
erythromycin	insignificant	6	3	0	3	C 244 873
amoxicillin	moderate	6	3	0	3	186 679
ofloxacin	insignificant	9*	3	3*	3	1 058 295
						C 232 996
						4 381

Figure 23 : Schéma descriptif du fonctionnement de l'évaluation environnementale des médicaments⁸⁶

⁸⁶ Stockholm County Council, *Environmental Classified Pharmaceuticals*, 2012, 48p.

1.3.Favoriser la conception de « médicaments verts »

Un scientifique allemand, KÜMMERER K, s'est intéressé à la question de la conception de médicaments entièrement biodégradables par les stations d'épuration et a ainsi pu revisiter la structure d'un médicament anticancéreux.⁸ On dispose en effet aujourd'hui des outils informatiques nécessaires afin d'analyser les structures des molécules actives et de les moduler afin qu'elles deviennent dégradables à 100 %, tout en conservant bien sûr le groupement responsable de l'activité thérapeutique.

La promotion de « médicaments verts » est une voie d'avenir qui repose sur un changement d'état d'esprit des industriels, pouvant être favorisée par les instances gouvernementales. Afin que les industries pharmaceutiques participent activement à ce type de démarches, on pourrait imaginer, par exemple, un allongement de la durée de protection de la molécule par brevet. Cette démarche ne peut être envisagée que si l'ensemble de la communauté internationale intègre cette démarche dans l'étude et le développement de nouvelles molécules.⁸⁵

2. Production des médicaments

Au niveau de la production des médicaments par les industries pharmaceutiques, il est important de prévenir les rejets de polluants. Bien que l'on imagine que ces établissements, relevant de la législation des installations classées pour la protection de l'environnement, s'attachent à un rejet zéro de médicament dans l'environnement, compte tenu de la valeur financière de ces produits, des exemples ont prouvé que certains rejets ne sont pas dénués de pollutions médicamenteuses.

Au niveau du Lac Léman, des teneurs anormalement élevées de carbamazépine (antiépileptique) et de mépivacaïne (anesthésique local) avaient été relevées. Des prélèvements des rejets d'une industrie pharmaceutique située en amont et suspectée d'être responsable de ces teneurs avaient dès lors été réalisés. Effectivement, en 2008, des rejets de 1 382 kg de carbamazépine et 645 kg de mépivacaïne ont été évalués suite à ces analyses. A titre de comparaison, la consommation annuelle en carbamazépine des habitants de ce bassin versant du lac est estimée à 440 kg de carbamazépine.

Auparavant, les rejets de cette usine n'étaient évalués que par mesure du carbone organique total, ne permettant pas la mise en évidence de substances particulières. Par la suite, des mesures prises par l'industrie ont permis une réduction des rejets de substances médicamenteuses qui ont alors été divisés par un facteur compris entre 2 et 4.

Les installations pharmaceutiques classées doivent donc faire l'objet d'analyses systématiques des molécules qu'ils formulent, fabriquent ou conditionnent dans leurs effluents, afin d'adapter les traitements et en prévenir le rejet.

Il serait bon que la réglementation évolue dans ce sens. Actuellement, un plan de réduction des substances dangereuses dans l'eau, imposé par la réglementation européenne, nécessite la mesure systématique de nombreux polluants dans les effluents industriels, mais fait l'impasse sur les molécules pharmaceutiques.⁸⁵

3. Consommation des médicaments

Comme vu précédemment, la France est le 4^e plus important consommateur de médicaments, précédé par l'Allemagne (3^e). L'utilisation des médicaments s'est banalisée, les français sont rassurés par la prescription et la prise de médicaments et possèdent généralement des trousseaux à pharmacie bien fournies. Il serait utile de rappeler aux patients que l'utilisation des médicaments n'est pas inoffensive et de les sensibiliser aux problèmes environnementaux émergents engendrés par ces consommations importantes, dont ils ignorent souvent l'existence. Plus de transparence favoriserait un changement des mentalités et des habitudes.

De même, bien que dans de nombreux cas l'usage des médicaments soit justifié, dans certains cas, comme pour les personnes âgées, une campagne de simplification des traitements médicamenteux auprès des prescripteurs serait intéressante afin de limiter les gaspillages et d'atténuer les risques de pollution environnementale.

Enfin, des conditionnements unitaires seraient à même de répondre à la problématique des surplus de médicaments, du fait de conditionnement inadaptés. Cependant, ces changements s'avèrent difficiles car ils seraient à l'origine d'un remaniement de l'ensemble du système pharmaceutique français actuel.

4. Elimination des médicaments

L'élimination des médicaments est un axe de réflexion important car directement impliquée dans les rejets de résidus médicamenteux dans les eaux. Il est possible de faire des efforts à ce niveau en améliorant la récupération des MNU et en limitant les rejets de médicaments des ménages ainsi que des établissements de soins.

4.1. Améliorer le recyclage des médicaments non utilisés

Parmi les médicaments délivrés, nombre d'entre eux ne sont pas consommés, cependant ils ne sont pas systématiquement rapportés aux pharmacies afin de les éliminer par la filière sécurisée Cyclamed (cf. p 24). Afin d'améliorer le taux de collecte de ces médicaments non utilisés, l'efficacité du système Cyclamed doit être renforcée par divers moyens.

Tout d'abord, le développement d'un affichage plus clair d'informations sur les notices et les boîtes des médicaments favoriserait nettement le retour des médicaments aux pharmacies. Des campagnes d'affichages peuvent également être envisagées dans les pharmacies et les cabinets médicaux, ainsi que la mise à disposition de bacs de récupération plus accessibles. Des spots télévisés pourraient être une autre alternative pour rappeler aux usagers l'existence de cette filière de traitement et surtout son intérêt pour la protection de l'environnement.

Au niveau des professionnels de santé, des rappels réguliers sont également nécessaires, afin que ce geste devienne un réflexe dès les études et l'apprentissage de la profession.¹ Le gouvernement, à travers ses ministères de l'Environnement ou de la Santé, pourrait prévoir une prime d'encouragement en fonction des objectifs affichés et des résultats obtenus.

4.2. Limiter les rejets de résidus médicamenteux par les ménages

Pour les médicaments ayant un impact important sur le milieu aquatique, mais dont la balance bénéfique/risque est favorable, des recommandations particulières peuvent être décrites sur la notice ou la boîte afin d'améliorer leur élimination. Ainsi pour la mitomycine C (anticancéreux), il est recommandé d'ajouter un peu d'eau de Javel à l'eau des toilettes après chaque miction, cet apport favoriserait la dégradation de la substance ainsi que son innocuité.

Pour les patchs contraceptifs renfermant des oestrogènes, il est conseillé de les rapporter en officine après utilisation car ils peuvent contenir encore des teneurs non négligeables d'hormones.⁸⁵

Ces exemples peuvent paraître dérisoires, mais ils sont la manifestation d'un début de prise de conscience qu'il faut entretenir et développer.

4.3.Limiter les rejets de résidus médicamenteux par les établissements de soins

Au niveau des établissements de soins, en particulier les hôpitaux ou les centres anticancéreux, des principes actifs très réactifs peuvent être prescrits dans des conditions strictes d'emploi. Des déchets à risques sont générés soit par les excréta soit par les résidus d'emballages, mais leur gestion n'est pas toujours optimale, malgré les obligations règlementaires. Les déchets radioactifs suivent normalement un protocole de décroissance avant rejet, les déchets dangereux (CMR) sont incinérés à 1 200°C avec un traitement spécifique des fumées générées et les autres déchets à risques sont incinérés à 800°C.¹ Idéalement, la bonne gestion des déchets à risques dans les établissements de soins, devrait être vérifiée plus systématiquement lors des audits de certification par exemple.⁸⁵

De plus, des questions restent en suspens quant aux excréments des patients traités par des médicaments dangereux comme les cytotoxiques qui pourraient trouver une réponse dans la séparation des excréments (urines/excréments) et des filières de traitement d'épuration hospitalière et urbaine afin d'éviter la dilution de ces substances dangereuses.

Enfin, la voie suivie par les médicaments non utilisés (MNU) au sein des hôpitaux n'est pas clairement spécifiée. Elle pourrait constituer un axe d'améliorations à définir, d'autant que le personnel médical est très sensible à ces problématiques.

5. Cas de l'usage vétérinaire

En marge de la médecine humaine, l'utilisation des médicaments vétérinaires nécessite des évolutions afin de limiter les contaminations de l'environnement aquatique. Trois pistes de réflexions sont à étudier, la limitation de l'usage des antibiotiques, l'élimination des déjections animales et la récupération des MNU.

5.1.Limiter l'usage des antibiotiques

La réduction de la consommation des antibiotiques chez les animaux de rente occupe une place essentielle dans la limitation de la contamination de l'environnement et de la propagation du phénomène d'antibiorésistance. On a vu en effet que plus de 90 % des antibiotiques sont utilisés de façon systématique et collective par voie orale sous la forme d'aliments médicamenteux dans les élevages. Sur les 1 190 tonnes d'antibiotiques vendues en 2008, 675 tonnes étaient destinés à la filière porcine et 233 tonnes à l'élevage de la volaille.⁸⁵

Une large réduction de la quantité d'antibiotiques utilisée à des fins prophylactiques et de confort est donc nécessaire. Pour cela, un élevage raisonné est une première solution, en améliorant les conditions de vie et d'hygiène des animaux, les risques d'infections seraient bien moins importants et l'utilisation systématique d'antibiotiques injustifiée.

D'autre part, les antibiotiques à usage humain doivent continuer de faire l'objet de restrictions voire d'interdiction en élevage et ce dans le monde entier afin de limiter les risques d'apparition de résistances. L'aquaculture est aussi largement concernée par ces solutions d'autant que dans ce cas, les antibiotiques sont déversés directement dans l'environnement.

En France, le lancement fin 2009, d'un comité national vétérinaire pour l'usage raisonné des antibiotiques est un premier pas révélateur d'une prise de conscience politique et d'une volonté d'agir.⁸⁷

5.2.Eliminer les déjections animales

Les purins, fumiers et lisiers formés par l'ensemble des déjections animales sont le plus souvent recyclés à des fins agricoles. Leur épandage est toutefois soumis à des obligations, du fait de la présence dans ces déjections de phosphates, nitrates et résidus médicamenteux. Ces règles permettent une protection des cours d'eau de toute contamination directe. Cependant, afin d'éviter la contamination des sols et de la chaîne alimentaire par l'épandage, d'autres solutions sont à privilégier.

⁸⁷ AFSSA, *Lancement d'un comité national vétérinaire pour l'usage raisonné des antibiotiques*, 2009, 10p.

L'incinération peut être une solution à examiner mais elle est difficile à mettre en œuvre étant donné qu'elle entraîne une perte de rentabilité pour les éleveurs. À noter que l'incinération des déchets dans les collectivités permet la production de chaleur réutilisée pour le chauffage des eaux par exemple.

La méthanisation, déjà développée pour le traitement des boues produites en STEP, pourrait être une alternative intéressante. Elle correspond à la transformation de la matière organique en biogaz (méthane en majorité), par des bactéries anaérobies. Le gaz produit est, par la suite valorisé, servant de base à la production d'énergie. Ce procédé rentable pourrait être motivant pour les éleveurs. Cependant, des incertitudes existent quant au devenir des produits chimiques lors de la mise en place de ce procédé.^{1 88}

L'épuration végétale développée précédemment est également une solution envisageable car écologique et faiblement consommatrice en énergie. Mais comme pour l'incinération, elle ne présente pas d'avantage économique pour les éleveurs.

5.3. Récupérer les médicaments non utilisés (MNU)

On peut s'interroger sur la pertinence de la mise en place d'un système de récupération des médicaments vétérinaires non utilisés du type de Cyclamed. En effet, la quantité des médicaments vétérinaires reste modeste en comparaison des MNU à usage humain. Actuellement, les recommandations concernant ces médicaments non utilisés indiquent de les éliminer par la voie des déchets ménagers. Mais comme nous l'avons vu, cette filière n'aboutit pas systématiquement à une incinération.

Une estimation du volume représenté par ces MNU serait donc nécessaire, afin de conclure quant aux mesures à mettre en place.⁸⁵

Ainsi, des solutions existent afin de limiter le phénomène de déversement de résidus de médicaments dans notre environnement en agissant à différents niveaux. Certaines mesures sont assez complexes et coûteuses à mettre en place, mais d'autres sont simples et nécessitent que peu de moyens.

⁸⁸ MOLETTA R, *Méthanisation de la biomasse*, Dossier Techniques de l'Ingénieur, 2008, 22p.

CONCLUSION

Les résidus médicamenteux dans les eaux constituent un vaste sujet auquel s'intéresse un nombre croissant de scientifiques depuis les années 70. Les connaissances ont donc largement progressé, en ce qui concerne leur quantification dans les différents milieux aquatiques grâce à des technologies analytiques pointues, ou encore les dangers qu'ils peuvent représenter pour l'environnement et les êtres vivants, bien que de nombreuses incertitudes persistent encore.

La mise en place de démarches correctives et préventives devient aujourd'hui une nécessité afin de limiter les impacts pour l'environnement comme pour l'homme. Réduire les rejets médicamenteux des industries aux consommateurs, intégrer la problématique des résidus médicamenteux dans la gestion des eaux usées en intervenant dès l'émission des excréta puis en améliorant l'efficacité des STEP, limiter l'usage des médicaments dans le domaine vétérinaire, autant d'axes de réflexions qui s'ouvrent sur des solutions multiples.

Cependant, la mise en place de ces solutions est complexe, en particulier la mise en œuvre d'actions à la source du problème, car réduire les consommations et les gaspillages des médicaments, suppose un réel changement de mentalité. En effet, la prescription du médicament à usage humain est devenue aujourd'hui de l'ordre du confort plus que de la santé à proprement parler. La société actuelle a fait émerger une notion de peur autour de la maladie et à la moindre fatigue, le recours aux médicaments apparaît nécessaire, alors que dans la plupart des cas, une simple amélioration de l'hygiène de vie est suffisante. Pour ce qui est des médicaments vétérinaires, le développement des élevages intensifs a favorisé l'utilisation systématique des antibiotiques et des antiparasitaires posant aujourd'hui un réel problème. Un retour aux méthodes traditionnelles d'élevages raisonnés favoriserait la réduction de ces pratiques thérapeutiques ainsi que la production de viandes et poissons de meilleure qualité, contributives à une meilleure hygiène de vie.

Le risque aujourd'hui est de pénétrer dans un cycle sans fin où le médicament occupe un rôle central en tant que moyen thérapeutique et contaminant à la fois. Les autorités réglementaires et gouvernementales exercent par conséquent un rôle indispensable afin de guider la société vers des pratiques plus saines et une hygiène de vie optimale.

Les résidus médicamenteux ne sont bien sûr qu'une infime partie d'un ensemble plus complexe de molécules à risques, les micropolluants. Ainsi, on peut se demander s'il ne serait pas plus judicieux de considérer tous ces micropolluants dans leur globalité.

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Classes de substances médicamenteuses et nom des principes actifs identifiées dans les eaux d'après la littérature	77
ANNEXE 2 : Techniques analytiques	80
ANNEXE 3 : Tableau extrait de la directive européenne 98/83/CE répertoriant les paramètres chimiques à respecter pour une eau potable	84
ANNEXE 4 : Liste des molécules prioritaires à rechercher dans les eaux	85

ANNEXE 1 : Techniques analytiques ⁵

Les initiales GC-MS correspondent au terme anglophone « Gas Chromatography-Mass Spectrometry », soit une chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (Figure 24).

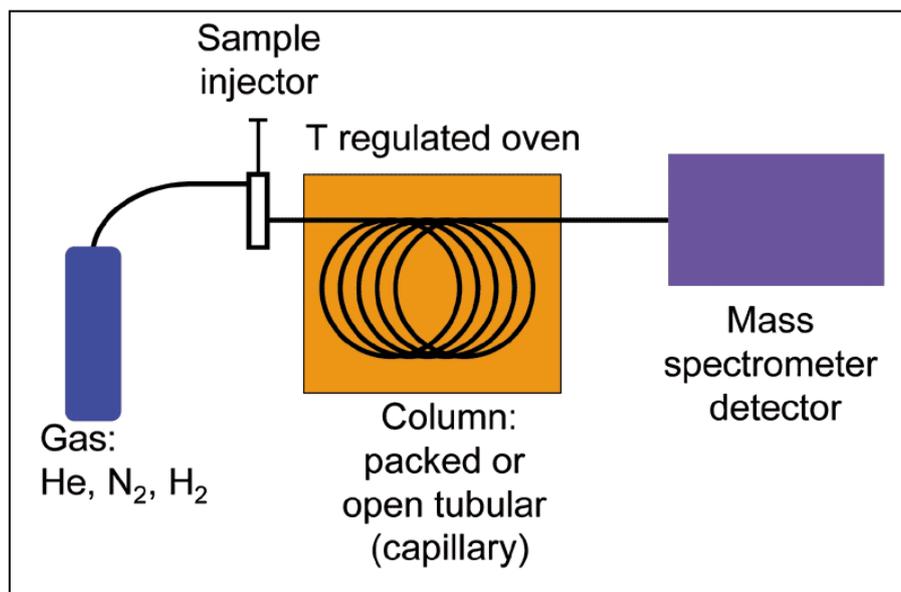


Figure 24 : Schéma de principe de la GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry)⁸⁹

Le chromatographe se décompose en différents éléments ; Un injecteur, une colonne capillaire possédant des caractéristiques variables (longueur, diamètre, épaisseur du film, nature chimique de la phase stationnaire) installée à l'intérieur d'un four, un gaz vecteur inerte (Hélium, Azote ou Hydrogène), un système de détection-identification et un ordinateur.

Le principe de la technique est la suivante ; L'échantillon à analyser est introduit dans la colonne capillaire grâce à l'injecteur, dans des conditions propices à sa volatilisation. Les constituants de cet échantillon sont ensuite entraînés par le gaz vecteur à travers la colonne dans une migration différentielle en fonction de leur volatilité et de l'affinité avec la phase stationnaire. Les constituants de l'échantillon, possédant des propriétés chimiques différentes, se retrouvent donc de cette manière élués selon des temps de rétentions différents.

À l'issue du processus de séparation chromatographique, le spectromètre va ioniser ces molécules. Les ions formés sont analysés selon leur rapport masse/charge (m/z).

⁸⁹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Chromatographie_en_phase_gazeuse-spectrom%C3%A9trie_de_masse, consulté le 18/07/2013

La détection est alors possible grâce à la conversion du courant ionique en courant électrique et au traitement de ce signal aboutissant à une représentation des données sous la forme d'un spectre de masse (Figures 25 et 26).

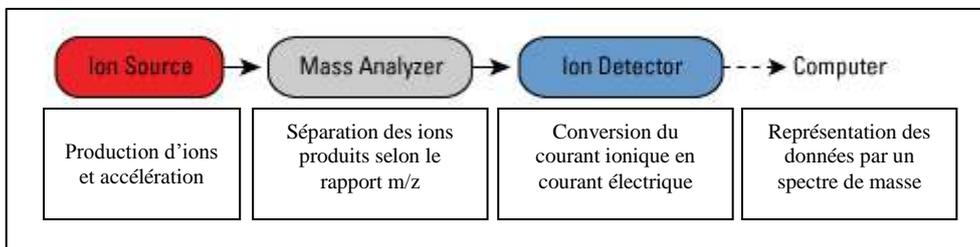


Figure 25 : Schéma basique du fonctionnement d'un spectromètre de masse³⁸

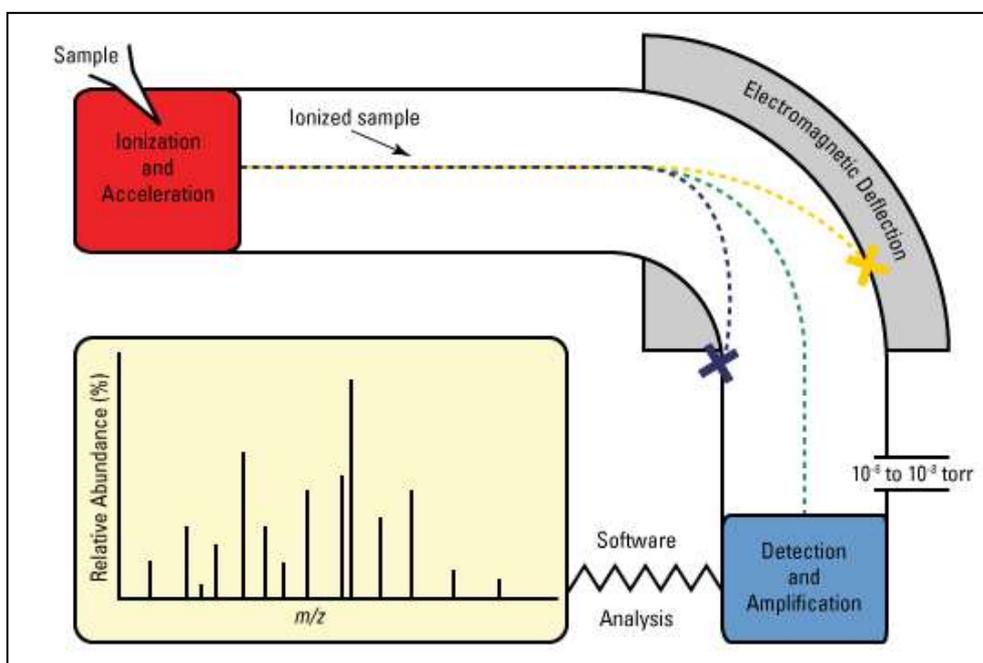


Figure 26 : Schéma du principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse à secteur magnétique⁹⁰

La deuxième technique, LC-MS correspond au terme anglophone « Liquid Chromatography-Mass Spectrometry », soit à un couplage entre une méthode chromatographique en phase liquide et un spectromètre de masse.

Le principe de cette technique reste relativement identique à la GC-MS, elle permet de séparer et identifier les composants d'un échantillon ou d'un mélange. Comme la GC-MS, elle comporte une phase mobile ainsi qu'une phase stationnaire.

⁹⁰ http://www.piercenet.com/browse.cfm?fldID=33C6C4ED-4B0D-49FA-ABD2-23BCB0FADEC0#_tandem-ms-ms, consulté le 18/07/2013

La différence principale réside dans le fait que la phase mobile utilisée pour la LC-MS est un solvant et non un gaz inerte. L'avantage de la LC-MS est la possibilité de travailler sur des domaines d'activités plus larges, avec des composés non volatils et thermosensibles.⁹¹

Ces deux techniques sont généralement couplées à un spectromètre de masse supplémentaire, pour une utilisation dite tandem, -MS-MS (Figure 27). Ce couplage, permet d'obtenir des précisions supplémentaires concernant les ions stables d'intérêt, en les fragmentant à l'aide d'un gaz de collision (souvent de l'argon). Un ion parent va ainsi conduire à la production d'ions fils et accroître la sélectivité de la méthode.

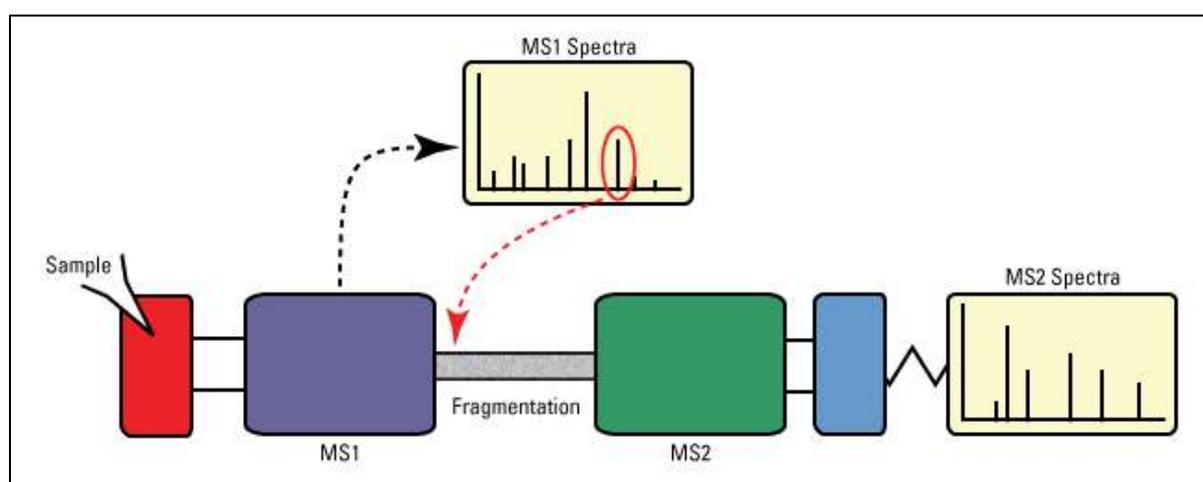


Figure 27 : Schéma du principe de l'utilisation tandem des spectromètres de masse³⁸

⁹¹ <http://www.differencebetween.net/science/difference-between-gc-ms-and-lc-ms/>, consulté le 18/07/2013

ANNEXE 2 : Classes de substances médicamenteuses et nom des principes actifs correspondants identifiées dans les eaux d'après une revue de la littérature (M = métabolite) ¹

CLASSE	MOLÉCULE
Agents de contraste iodés	- Iopromide - Iopamidol - Ioméprol - Iohexol - Diatrizoate
Analgésiques et Antalgiques	- Antipyrine - Aspirine - Codéine - Dextropropoxyphène - Métamizole - Paracétamol - Phénazone - Tramadol
Antagonistes de l'angiotensine II	- Valsartan
Anti-acides	- Ranitidine
Anti-arythmiques	- Amiodarone
Antiasthmatiques	- Salbutamol
Antibiotiques	AMINOGLYCOSIDES - Apramycine - Gentamycine - Kanamycine - Néomycine° - Sisomycine - Spectinomycine - Streptomycine <i>β</i> -LACTAMINES : PÉNICILLINES - Amoxicilline - Ampicilline - Azlocilline - Benzylpénicilline - Cephalexine - Cloxacilline - Dicloxacilline - Flucloxacilline - Méthicilline - Mezlocilline - Nafcilline - Oxacilline - Piperacilline - Phénoxyéthyl-pénicilline - Pénicilline G - PénicillineV <i>β</i> -LACTAMINES : CÉPHALOSPORINES - Céfaclor - Céfalexine - Ceftriaxone - Céfalotine - Céfazoline - Ceftiofur - Céfotaxime - Céfotiam

CLASSE	MOLÉCULE
	<ul style="list-style-type: none"> - Cefquinom SULFONAMIDES - Sulfachloropyridazine - Sulfadiméthoxazole - Sulfadiazine - Sulfadimidine - Sulfaméthoxazole - Sulfamérazine - Sulfaméthazine - Sulfaméthazole - Sulfapyridine - Sulfasalazine - Sulfathiazole FLUOROQUINOLONES - Acide nalidixique - Ciprofloxacine - Enrofloxacine - Erythromycine - Flumequine - Marbofloxacine - Norfloxacine - Ofloxacine MACROLIDES - Azithromycine - Clarithromycine - Erythromycine - Lincomycine - Oléandomycine - Roxithromycine - Spiramycine - Tylosine - Vancomycine LINCOSANIDES - Clindamycine - Lincomycine PHÉNICOLES - Chloramphénicol TÉTRACYCLINES - Chlorotétracycline - Doxycycline - Oxytétracycline - Tétracycline Stimulants SNC - Caféine - Diméthyl-xanthine (M) TRIMÉTHOPRIM POLYPEPTIDES - Bacitracine - Néomycine POLYÉTHERS IONOPHORES - Monensine - Virginiamycine - Carbodox
Anticancéreux	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide - Ifosfamide - Méthotrexate - Bléomycine

CLASSE	MOLÉCULE
	- Cis-platine - Tamoxifène
Anticoagulants	- Warfarine
Anticonvulsivants	- Acide valproïque - Carbamazépine - Gabapentine - Phénytoïne - Primidone - Phénobarbital
Antidépresseurs / Anxiolytiques	- Fluoxétine - Amitriptyline - Diazépam - Oxazépam - Nordiazépam - Lofépramine
Anti-diabétiques	- Metformine
Antifongiques	- Amphotéricine B
Antigoutteux	- Allopurinol
Anti-hypertenseurs	- Diltiazem - Enalaprilate - Propanolol
Anti-Inflammatoires non stéroïdiens	- Aminopyrine - Aspirine - Acide salicylique - Acide gentisique - Acide tolfénamique - Ibuprofène - Naproxène - Diclofénac - Kétoprofène - Acide méfénamique - Indométhacine - Aminophénazone - Propyphénazone
Antiischémiques	- Buflomédil - Naftidrofuryl
Antiparasitaires	- Ivermectine - Métronidazole
Antipsychotiques	- Cyamémazine
Antiseptiques	- Triclosan
Anti-ulcéreux	- Cimetidine
β-bloquants	- Acébutolol - Bétaxolol - Bisoprolol - Carazolol - Nadolol - Propanolol - Métoprolol - Aténolol - Sotalol - Timolol
Bloquants des canaux calcium	- Diltiazem
Bronchodilatateurs	- Terbutaline - Fenoterol - Clinbuterol

CLASSE	MOLÉCULE
	- Salbutamol
Diurétiques	- Furosémide
Produits de diagnostic	- Gadolinium
Radionucléides	-Technétium 99m - Iode 131et 123 - Thallium 201 - Gallium 67 - Indium 111
Régulateurs lipidiques	- Gemfibrozil - Fénofibrate et Acide fénofibrique - Bézafrate - Pravastatine
Stéroïdes et hormones	- Cis androstérone - Coprostanol - 17 α -éthynyl estradiol - 17 β -éthynyl estradiol - Estriol - Estrone - Progestérone - Testostérone - Diethylstilbestrol et Acétate
Stimulants cardiaques	- Digoxine
Substances illicites	- Amphétamine - Benzoylcgonine - Cocaïne

ANNEXE 3 : Tableau extrait de la directive européenne 98/83/CE répertoriant les paramètres chimiques à respecter pour une eau potable⁹²

Paramètres	Valeur paramétrique	Unité	Notes
Acrylamide	0,10	µg/l	Note 1
Antimoine	5,0	µg/l	
Arsenic	10	µg/l	
Benzène	1,0	µg/l	
Benzo(a)pyrène	0,010	µg/l	
Bore	1,0	mg/l	
Bromates	10	µg/l	Note 2
Cadmium	5,0	µg/l	
Chrome	50	µg/l	Note 3
Cuivre	2,0	mg/l	Note 3
Cyanures	50	µg/l	
1,2-dichloroéthane	3,0	µg/l	
Épichlorhydrine	0,10	µg/l	Note 1
Fluorures	1,5	mg/l	
Plomb	10	µg/l	Notes 3 et 4
Mercure	1,0	µg/l	
Nickel	20	µg/l	Note 3
Nitrates	50	mg/l	Note 5
Nitrites	0,50	mg/l	Note 5
Pesticides	0,10	µg/l	Notes 6 et 7
Total pesticides	0,50	µg/l	Notes 6 et 8
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	0,10	µg/l	Somme des concentrations en composés spécifiés; note 9
Sélénium	10	µg/l	
Tétrachloroéthylène et trichloroéthylène	10	µg/l	Somme des concentrations de paramètres spécifiés
Total trihalométhanes (THM)	100	µg/l	Somme des concentrations en composés spécifiés; note 10
Chlorure de vinyle	0,5	µg/l	Note 1

⁹² Directive 98/83/CE, relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, Journal Officiel des Communautés Européennes, 1998.

ANNEXE 4 : Liste des molécules prioritaires à rechercher dans les eaux⁷⁰

USAGE	CLASSE THERAPEUTIQUE	MOLECULE	METABOLITE
Humain	Hormones	Lévonorgestrel	
		Estradiol	Estrone
		Progestérone	
		Ethinylestradiol	
		Gestodène	
	Anticancéreux	Hydroxycarbamide	
		Cytarabine	
		Cyclophosphamide	Moutarde Phosphoramide Acroléine
		Bléomycine	
		Fluorouracile	
		Carboplatine	
		Ifosfamide	Moutarde Isophosphoramide Acroléine
	Antibiotiques	Amoxicilline	
		Fosfomycine	
		Erythromycine	
		Ofloxacin	
		Doxycycline	
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Acide Acétylsalicylique	Acide Salicylique
		Kétoprofène	
		Ibuprofène	Carboxy- / Hydroxy- Ibuprofène
	Neuroleptiques	Levodopa	Dopamine
		Oxazépam	
		Fluvoxamine	
		Acide Vaproïque	
		Carbamazépine	10, 11 Epoxy- Carbamazépine
	Cardiovasculaires	Naftodrofuryl	
		Heptaminol	
		Trimétazidine	
		Aténolol	
		Pravastatine	
		Ramipril	Ramiprilate
		Losartan	
		Amlodipine	
Produit de contrastes	Iobitridol		
	Gadolinium		
Divers	Metformine		
	Paracétamol	4-Aminophénol	
	Ranitidine		
	Furosémide		
	Hydrochlorothiazide		
	Oméprazole		
	Caféine		
Vétérinaire	Antibiotiques	Colistine	
		Dihydrostréptomycine Sulfate	

		Ampicilline	
		Oxytétracycline	
		Céfquinome Sulfate	
		Tylosine	
		Benzylpénicilline procaine (Pénicilline G)	
		Lincomycine	
		Danofloxacine	
		Florfénicol	
		Sulfadimérazine	
	Anticoccidiens	Amprolium	
		Semduramicine	
		Narasin	
		Maduramicine	
		Monensin	
	Antiparasitaires	Pipérazine	
		Lévamisole	
		Dicyclanil	
		Clorsulon	
		Parconazole	
		Métrifonate	
Hormone	Altrénogest		

Vu, le Président du jury,

M. Gaël GRIMANDI

Vu, le Directeur de thèse,

M. Alain PINEAU

Vu, le Directeur de l'UFR,

Mme Virginie FERRE

Nom - Prénoms : *BLONDEL Bérénice*

Titre de la thèse : *Résidus médicamenteux dans les eaux : état des lieux, risques sanitaires et solutions d'avenir*

Résumé de la thèse :

Depuis leur première mise en évidence en 1976, les constats scientifiques se succèdent quant à la présence de résidus de médicaments, à des teneurs variant du µg au ng, dans les eaux de notre environnement : eaux de surface, eaux superficielles, eaux destinées à la consommation humaine, eaux résiduaires, eaux marines. En résulte d'une part des phénomènes de perturbations de la faune et de la flore sauvage, comme la féminisation des poissons due à la présence récurrente des dérivés stéroïdiens provenant des pilules contraceptives ou encore le développement de l'antibiorésistance du fait de l'accumulation des antibiotiques dans nos ressources aquatiques. D'autre part, des risques pour l'homme sont fortement soupçonnés suite à la consommation journalière d'eau potable renfermant ces micropolluants en très faibles doses. Sur la base du principe de précaution, des solutions sont envisageables afin de limiter tout risque sanitaire. Des mesures correctives, par optimisation des traitements d'épuration des eaux résiduaires, ou encore des mesures préventives, directement à la source de ces contaminations, au niveau des médecines humaines et vétérinaires principalement.

MOTS CLÉS : *RESIDUS, MEDICAMENTS, MICROPOLLUANTS, EAUX, ENVIRONNEMENT*

JURY

PRÉSIDENT : M. Gaël GRIMANDI, Professeur - Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Sandrine JOLLY, Ingénieur Responsable Validation
Pierre Fabre Dermo-Cosmétiques, Soual

Adresse de l'auteur : 44120 VERTOU