

# Académie nationale de Pharmacie



## « *MÉDICAMENTS ET ENVIRONNEMENT* »

### **RAPPORT**

de l'Académie nationale de Pharmacie

Septembre 2008

## **MEMBRES DE LA COMMISSION SANTÉ ENVIRONNEMENT**

**HAGUENOER Jean Marie, *Président***  
**ROUBAN Anne, *Secrétaire***  
**AUROUSSEAU Michel**  
**BOHUON Claude**  
**BOURILLET François**  
**BOURRINET Patrick**  
**CARPENTIER Anne**  
**DELAGE Michel**  
**DÛCHENE Dominique**  
**FESTY Bernard**  
**GALLIOT-GUILLEY Martine**  
**GUIGNARD Jean-Louis**  
**JAMET Jean-Louis**  
**JOUANIN Christian**  
**LEVI Yves**  
**PARIER Jean-Loup**  
**RAYNAUD Guy**  
**RIBET Jean-Paul**  
**SANTINI Claude**  
**VELO Giampaolo**

## **PERSONNES AYANT APPORTÉ LEUR CONTRIBUTION À CE RAPPORT**

**Madame Ghislaine JANÇON, Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires**  
**Monsieur Philippe PARVY, AP-HP**  
**Madame Clémentine BODY, LEEM**  
**Madame Claire SIBENALER, LEEM**  
**Monsieur Jacques AUMONIER, LEEM**  
**Madame Michèle BISSON, INERIS**

## SOMMAIRE

<b>Présentation du rapport</b> .....	<b>7</b>
<b>Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie</b> .....	<b>8</b>
- Constat de la contamination .....	9
- Origines de la contamination .....	9
- Les difficultés de l'évaluation des risques correspondants .....	9
- Une réglementation encore insuffisante .....	10
- Des enjeux importants .....	10
- Recommandations .....	11
<b>Rapport</b>	
<b>Introduction</b> .....	<b>13</b>
Intérêt de l'Académie nationale de Pharmacie pour ce problème .....	13
<b>1- La consommation de médicaments dans le monde et en France</b> .....	<b>13</b>
1-1 La consommation mondiale .....	13
1-1-1 Les médicaments à usage humain .....	13
1-1-2 Les médicaments à usage vétérinaire .....	14
1-2 La consommation en France.....	16
1-2-1 Les médicaments à usage humain .....	16
1-2-2 Les médicaments à usage vétérinaire .....	17
<b>2- Le cycle de vie des substances médicamenteuses</b> .....	<b>18</b>
2-1 La conception des molécules .....	18
2-2 La fabrication des principes actifs .....	18
2-3 La fabrication des spécialités pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire .....	19
2-4 Les utilisations en médecine humaine .....	19
2-5 Les utilisations en médecine vétérinaire .....	19
2-6 Les utilisations en élevage industriel animal ou piscicole .....	19
2-7 Le devenir des médicaments non utilisés (MNU) .....	20
2-8 Les rejets dans l'environnement de composés issus des usages et du métabolisme des substances médicamenteuses.....	21
2-9 La biodégradabilité et la biopersistance dans l'environnement des substances médicamenteuses et dérivés .....	21
<b>3- Le constat de la contamination environnementale</b> .....	<b>22</b>
3-1 Les progrès de l'analyse physico-chimique.....	22
3-2 Les classes de substances médicamenteuses concernées .....	22
3-3 Les milieux concernés.....	25
3-3-1 Contamination de l'atmosphère .....	25
3-3-1-1 Contamination directe .....	25
3-3-1-2 Contamination lors de l'incinération .....	25

3-3-2 Contamination des sols.....	26
3-3-2-1 Aspect environnemental.....	26
3-3-2-2 L'état de la réglementation relative à l'épandage des boues.....	27
3-3-3 Contamination des milieux aquatiques et des ressources en eau.....	28
3-3-3-1 Les eaux résiduaires.....	28
3-3-3-1-1 L'efficacité des stations d'épuration (STEP).....	28
3-3-3-1-2 Quelques exemples de contamination.....	28
3-3-3-1-2-1 Les anti-cancéreux.....	28
3-3-3-1-2-2 Les antibiotiques.....	29
3-3-3-1-2-3 Les hormones.....	30
3-3-3-1-2-4 Les rétinoïdes.....	30
3-3-3-1-2-5 Les hypolipémiants.....	30
3-3-3-1-2-6 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	31
3-3-3-1-2-7 Les $\beta$ -bloquants.....	31
3-3-3-1-2-8 Les antidépresseurs et anxiolytiques.....	32
3-3-3-1-2-9 Les anticonvulsivants.....	32
3-3-3-1-2-10 Les analgésiques et antipyrétiques.....	32
3-3-3-1-2-11 Les produits de contraste.....	32
3-3-3-1-2-12 Les produits de diagnostic.....	33
3-3-3-1-2-13 Les radionucléides.....	33
3-3-3-1-2-14 Publications relatives à des mélanges de médicaments.....	33
3-3-3-1-3 Les facteurs défavorables dans le traitement des résidus médicamenteux.....	34
3-3-3-2 Les eaux de surface.....	34
3-3-3-3 Les eaux marines.....	35
3-3-3-4 Les eaux souterraines.....	36
3-3-3-5 Les eaux destinées à la consommation humaine.....	37
3-3-3-6 Les sédiments.....	37
3-3-4 Les aliments.....	38
3-3-4-1 Aspect environnemental.....	38
3-3-4-2 L'état de la réglementation relative à la sécurité sanitaire.....	38
3-4 Les médicaments : une des nombreuses classes de contaminants de l'environnement.....	40
<b>4- Les sources de contamination.....</b>	<b>40</b>
4-1 Les sources diffuses.....	40
4-1-1 Les résidus du métabolisme des substances médicamenteuses par les personnes traitées.....	40
4-1-1-1 La voie pulmonaire.....	40
4-1-1-2 La voie digestive.....	40
4-1-1-3 La voie urinaire.....	40
4-1-2 Métabolisme et élimination des substances médicamenteuses par les animaux traités.....	41
4-1-3 Les déchets MNU.....	41
4-2 Les sources ponctuelles.....	41
4-2-1 L'industrie chimique fine.....	41
4-2-2 L'industrie pharmaceutique.....	42
4-2-3 Les établissements de soins.....	42
4-2-4 Les élevages industriels animaux.....	43
4-2-5 Les élevages industriels piscicoles.....	43
<b>5- L'évaluation des risques liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement.....</b>	<b>44</b>
5-1 Les principes de l'évaluation des risques.....	44
5-2 Les risques pour l'environnement.....	45
5-2-1 Généralités.....	45
5-2-1-1 La nocivité et l'évaluation des dangers.....	45

5-2-1-2 Les expositions des organismes vivant dans l'environnement.....	46
5-2-1-3 Cas particuliers.....	46
5-2-2 Les risques pour l'environnement selon les classes thérapeutiques.....	46
5-2-2-1 Les anti-cancéreux.....	46
5-2-2-2 Les antibiotiques.....	47
5-2-2-2-1 Impact sur les écosystèmes aquatiques.....	47
5-2-2-2-2 Impact sur les écosystèmes terrestres.....	48
5-2-2-3 Les hormones et composés apparentés.....	48
5-2-2-4 Les rétinoïdes.....	50
5-2-2-5 Les hypolipémiants.....	50
5-2-2-6 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	51
5-2-2-7 Les $\beta$ - bloquants.....	51
5-2-2-8 Les anti-dépresseurs.....	51
5-2-2-9 Les tranquillisants.....	52
5-2-2-10 Les anticonvulsivants.....	52
5-2-2-11 Les médicaments des troubles de l'érection.....	52
5-2-2-12 Les analgésiques et antipyrétiques.....	52
5-2-2-13 Les produits de contraste et radionucléides.....	52
5-2-2-14 Les autres composés.....	53
5-2-2-15 Toxicité des principales classes de médicaments sur les groupes taxonomiques les plus sensibles de l'environnement aquatique.....	53
5-3 Les risques pour l'homme.....	54
5-3-1 Généralités.....	54
5-3-1-1 La nocivité.....	54
5-3-1-2 Les expositions humaines.....	54
5-3-2 Les risques pour l'homme pour quelques classes thérapeutiques.....	54
5-3-2-1 Les anticancéreux.....	55
5-3-2-2 Les antibiotiques.....	55
5-3-2-2-1 Nocivité directe.....	55
5-3-2-2-2 Nocivité indirecte.....	56
5-3-2-3 Les dérivés hormonaux.....	57
5-3-2-4 Les autres médicaments.....	57
5-4 Les difficultés de l'évaluation des risques liés au problème « médicaments et environnement ».....	57
<b>6- La gestion des risques.....</b>	<b>59</b>
6-1 La réglementation.....	59
6-1-1 En Amérique du Nord.....	59
6-1-2 Dans l'Union Européenne et en France.....	59
6-1-2-1 Les conditions d'autorisation de mise sur le marché (AMM).....	60
6-1-2-2 La prévention des risques biotechnologiques.....	60
6-1-2-3 Les activités de production.....	61
6-1-2-4 Les effluents et leurs impacts sur les milieux naturels.....	61
6-1-2-5 Les déchets.....	62
6-1-3 Comparaison des réglementations en Europe et aux États-Unis.....	62
6-2 La gestion des déchets médicamenteux des ménages - Le système Cyclamed.....	63
6-3 Les stations de traitement des eaux résiduaires.....	64
6-4 Les installations de production d'eau potable.....	65
6-5 Le surveillance spécifique des substances médicamenteuses dans les milieux.....	67
6-6 L'évaluation globale de l'écotoxicité à l'aide de tests biologiques globaux.....	67
6-6-1 Méthodes de priorisation des produits pharmaceutiques.....	68
6-6-2 Les difficultés de l'extrapolation des études pharmacocinétiques utilisées en clinique au comportement environnemental des médicaments.....	69
6-6-3 L'évaluation de la nocivité.....	69
6-6-3-1 Les études de mortalité sur poissons, algues et daphnies.....	69

6-6-3-2 Les tests d'écotoxicité sur les organismes d'eau douce.....	69
6-6-3-3 Les tests d'impact sur le développement des invertébrés.....	70
6-6-3-4 Les modèles cellulaires ichthyens.....	70
6-6-3-5 Les tests de phytotoxicité.....	70
6-6-3-6 Les essais multigénérationnels.....	70
6-6-3-7 Les tests d'activité estrogénique ou thyroïdienne.....	70
6-6-3-7-1 Les tests <i>in vitro</i> .....	70
6-6-3-7-2 Les tests sur animal entier.....	71
6-6-3-8 Autres approches.....	71
6-6-3-8-1 L'étude des relations quantitatives entre la structure et l'activité (QSAR, ECOSAR).....	71
6-6-3-8-2 Le couplage d'outils.....	71
6-6-3-8-3 L'utilisation de modèles théoriques.....	71
6-6-3-8-4 L'évaluation prédictive sur la base des mécanismes d'action.....	71
6-6-3-8-5 Le couplage avec des techniques complémentaires d'identification et de dosage.....	72
6-7 Les mesures de prévention dans les industries chimique et pharmaceutique.....	72
6-8 Les mesures de prévention dans les établissements de soins.....	72
6-9 Les mesures de prévention dans les élevages industriels animaux et piscicoles.....	73
6-10 Les mesures pour maîtriser la résistance aux antibiotiques.....	73
<b>7- Perspectives et nécessité de programmes d'action, d'études et de recherche.....</b>	<b>74</b>
7-1 Restreindre autant que possible la dissémination environnementale.....	74
7-2 Etablir une base de données actualisée des quantités de médicaments mis sur le marché.....	74
7-3 Surveiller la qualité des milieux environnementaux.....	74
7-4 Evaluer les expositions potentielles des êtres humains.....	74
7-5 Développer des approches évaluatives des effets potentiels des résidus médicamenteux sur des écosystèmes.....	74
7-6 Procéder à une approche globale d'évaluation des risques pour l'environnement et pour l'homme.....	75
7-7 Développer de nouvelles technologies ou procédés dans le cadre d'une aide à la gestion.....	75
<b>Conclusions.....</b>	<b>75</b>
<b>Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie.....</b>	<b>79</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>82</b>

## ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

<b>ADEME</b>	Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
<b>ADN</b>	Acide Désoxy Ribonucléique
<b>AFSSA</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>AFSSET</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
<b>AINS</b>	Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AnP</b>	Académie nationale de Pharmacie
<b>AP-HP</b>	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
<b>BCF</b>	BioConcentration Factor
<b>CE<sub>50</sub></b>	Concentration Efficace à 50 % (ou EC <sub>50</sub> )
<b>CDER</b>	Center for Drug Evaluation and Research
<b>CMR</b>	Cancérogènes - Mutagènes - toxiques pour la Reproduction
<b>CNRS</b>	Centre National de la Recherche Scientifique
<b>CYP</b>	Cytochrome P450
<b>DBO</b>	Demande Biologique en Oxygène
<b>DCO</b>	Demande Chimique en Oxygène
<b>E1</b>	Estrone
<b>E2</b>	Estradiol
<b>EE2</b>	17-alpha-Ethinylestradiol
<b>EDTA</b>	Ethylène Diamine Tétra Acétate
<b>EEC</b>	Effective Environmental Concentration
<b>EIC</b>	Expected Introduction Concentration
<b>EMA</b>	European Medicines Evaluation Agency
<b>FAO</b>	Food and Agricultural Organisation
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GMC</b>	Guanosine Monophosphate Cyclique
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>IGAS</b>	Inspection Générale des Affaires Sociales
<b>INERIS</b>	Institut National de l'Environnement industriel et des RISques
<b>IPM</b>	IsoPhosphoraMide
<b>IPPC</b>	Integrated Pollution Prevention Control
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
<b>IRSS</b>	Inhibiteur de la Recapture Sélective de la Sérotonine
<b>LC<sub>50</sub></b>	Lethal Concentration 50 %
<b>LC-MS</b>	Liquid Chromatography- Mass Spectrometry
<b>LEEM</b>	LEs Entreprises du Médicament
<b>LOEC</b>	Lowest Observed Effect Concentration
<b>MES</b>	Matières En Suspension
<b>Nd</b>	Non détecté
<b>MNU</b>	Médicaments Non Utilisés
<b>NOEC</b>	No Observed Effect Concentration
<b>NOEL</b>	No Effect Environmental Level
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONEBRA</b>	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
<b>PCB</b>	Poly Chloro Biphényles
<b>PEC</b>	Predicted Environmental Concentration
<b>PNEC</b>	Predicted No Effect Concentration
<b>QSAR</b>	Quantitative Structure Activity Relationship
<b>STEP</b>	STation d'Epuration
<b>TD<sub>50</sub></b>	Tumoral Dose 50 %
<b>USEPA</b>	United States Environmental Protection Agency
<b>VTR</b>	Valeur Toxicologique de Référence

## PRÉSENTATION DU RAPPORT

L'Académie nationale de Pharmacie, sous l'impulsion de ses présidents Yvan Touitou (2007) et Claude Santini (2008), a voulu attirer l'attention sur le problème, récemment mis en évidence, de la présence de médicaments dans l'environnement. Ce problème concerne en premier lieu les professions pharmaceutiques mais aussi les médecins, les vétérinaires, les éleveurs, les professions paramédicales et tous ceux qui ont pour mission la protection de l'environnement et de la santé, à commencer par chaque citoyen.

Ce rapport, élaboré par la Commission Santé et Environnement de l'Académie nationale de Pharmacie, a été conçu sur des bases bibliographiques solides qui montrent que les problèmes de la présence de résidus médicamenteux sont les mêmes partout dans le monde, à des degrés divers en fonction des capacités d'accès aux soins des populations et de l'intensité de l'élevage industriel et de la pisciculture. Mais la commission Santé et Environnement a voulu aussi auditionner des représentants de certaines professions qui ont apporté leur éclairage sur les pratiques et sur la prise en compte des rejets environnementaux en milieu hospitalier ou vétérinaire ou encore par les industries du médicament.

Après une évaluation de la consommation mondiale et française de substances médicamenteuses et un rappel de leur cycle de vie, de leur conception jusqu'à leur rejet et à leur biodégradation dans l'environnement, un chapitre a été consacré à la contamination des milieux (atmosphère, sols, milieux aquatiques et aliments) avant d'aborder l'évaluation des risques et la gestion de ces risques.

Cette synthèse des connaissances et des pratiques professionnelles a permis de relever les facteurs les plus importants concernant les sources diffuses ou ponctuelles des rejets de résidus médicamenteux, les niveaux de contamination des milieux environnementaux aquatiques et terrestres et quelques conséquences sur les composantes de l'environnement. Elle a permis aussi de relever un certain nombre de lacunes dans la connaissance des transferts et des effets et d'élaborer quelques perspectives sur la nécessité de programmes d'études, d'action ou de recherche.

Par rapport aux problèmes que soulève cette contamination de l'environnement, l'Académie nationale de Pharmacie a voulu établir des **recommandations** qui s'adressent aussi bien aux citoyens responsables des rejets de médicaments non utilisés qu'aux Ministères en charge de la Santé ou de l'Environnement, ou encore aux agences telles l'AFSSET, l'AFSSA, l'AFSSAPS, ou à l'ADEME, l'INERIS, les Agences de l'Eau, sans oublier tous les professionnels utilisateurs ou prescripteurs de médicaments qu'ils appartiennent au monde médical, vétérinaire, industriel, agricole ou piscicole. Ces recommandations et leurs justifications sont placées en tête de ce document afin d'éclairer rapidement le lecteur sur l'ensemble des problèmes soulevés et des propositions

C'est par les efforts de chacun dans la prévention des rejets environnementaux de résidus de médicaments que l'on réduira les risques pour les écosystèmes et pour l'homme qui représentent un problème mondial que l'on peut et doit réduire dans le cadre d'une politique de prévention.

Jean Marie Haguenoer  
*Président de la Commission Santé Environnement*

# **MÉDICAMENTS ET ENVIRONNEMENT**

## **Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie**

L'Académie nationale de Pharmacie rappelle que les médicaments apportent une contribution majeure à l'amélioration de la santé des populations humaines et à l'accroissement de l'espérance de vie ainsi qu'à la qualité des soins mais, alertée par les publications scientifiques nationales et internationales, elle exprime sa préoccupation sur les conséquences environnementales de leur utilisation humaine, mais aussi animale.

## CONSTAT DE LA CONTAMINATION

Grâce aux progrès de l'analyse physico-chimique, la présence de traces de substances médicamenteuses et de leurs dérivés ou métabolites a été largement établie à l'échelle mondiale en particulier dans les eaux superficielles et souterraines, dans les eaux résiduaires, dans les boues des stations d'épuration utilisées en épandage agricole et dans les sols. Ces résidus s'ajoutent aux nombreuses substances non médicamenteuses liées aux activités humaines, également présentes dans l'environnement telles que les produits phytosanitaires, détergents, hydrocarbures, métaux, etc.

Selon les substances médicamenteuses et les différentes catégories d'eau, les concentrations retrouvées varient dans une gamme allant du nanogramme par litre dans les eaux superficielles douces ou marines, les eaux souterraines et les eaux destinées à la consommation humaine, jusqu'au microgramme, voire à plusieurs centaines de microgrammes par litre dans les effluents et les eaux résiduaires, avec des variations spatio-temporelles dépendant des activités humaines. La situation est très inégale selon les pays en fonction de leur développement socio-économique, de l'accès de leurs populations aux soins et de leurs réglementations.

Deux catégories de sources d'émission peuvent ainsi être identifiées :

- les sources d'**émissions diffuses** consécutives aux rejets de substances médicamenteuses et de leurs dérivés dans les urines et les fécès de la population humaine et des animaux de compagnie et d'élevage ou aux déchets des usagers,

- les sources d'**émissions ponctuelles** liées aux rejets de l'industrie chimique fine, de l'industrie pharmaceutique, des établissements de soins, des élevages industriels animaux et piscicoles ou aux épandages des boues de stations d'épuration. Les rejets des établissements de soins représentent une situation particulière en raison du nombre de malades traités, de la quantité et de la diversité des médicaments utilisés notamment des anticancéreux, des anesthésiques, des antibiotiques, des produits de diagnostic, de contraste ou des produits radioactifs.

## ORIGINES DE LA CONTAMINATION

La présence de résidus de substances médicamenteuses dans les eaux est liée à des rejets émis tout au long de leur **cycle de vie** depuis la fabrication des principes actifs ou des spécialités pharmaceutiques, leur utilisation en milieu hospitalier ou ambulatoire, leurs utilisations vétérinaires ou nutritionnelles à des fins d'élevage animal, y compris la pisciculture, jusqu'à la gestion des médicaments de l'armoire à pharmacie des particuliers, à la collecte et la destruction des médicaments non utilisés (MNU).

Cette présence dans les différents compartiments de l'environnement résulte d'un ensemble de caractéristiques propres à chaque substance : quantité fabriquée, métabolisation chez l'homme et l'animal, propriétés physico-chimiques et biodégradabilité de la substance et de ses métabolites dans l'eau, les sols et les chaînes alimentaires.

## LES DIFFICULTÉS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES CORRESPONDANTS

Pour procéder à l'**évaluation qualitative et quantitative des risques** d'une substance, il faut disposer de trois catégories de données : sa nocivité intrinsèque, la connaissance des relations dose-effet et l'estimation des expositions, s'agissant aussi bien des populations humaines que des écosystèmes.

La nocivité intrinsèque pour l'homme des substances médicamenteuses est assez bien connue dans le cadre de leur utilisation, c'est-à-dire à des doses thérapeutiques. Toutefois les effets de faibles doses sur des périodes longues, en mélanges avec d'autres substances médicamenteuses ou non, sont mal connus et particulièrement difficiles à étudier.

On sait que certaines substances médicamenteuses peuvent avoir un impact significatif sur la flore et la faune, notamment en matière d'antibiorésistance ou de modulation endocrinienne qui **peuvent** survenir à doses faibles. Cependant de tels impacts écologiques, à faibles concentrations et surtout en association ont été insuffisamment évalués à ce jour.

L'éventualité de risques sanitaires pour l'homme, dus à l'exposition des populations aux résidus de substances médicamenteuses, n'est pas encore suffisamment documentée et leur présence dans les eaux superficielles et souterraines voire dans l'eau du robinet, peut inquiéter. L'exposition à de tels résidus par des eaux destinées à la consommation humaine dépend à la fois de la qualité des ressources utilisées et de l'efficacité de leur traitement de potabilisation.

Des traces de substances médicamenteuses appartenant à une quarantaine de classes thérapeutiques ont été détectées dans les eaux superficielles à la sortie des stations d'épuration en France mais aussi sur tous les continents. Il a été démontré que le taux de destruction ou de rétention dans les boues des eaux résiduaires des stations d'assainissement était très variable selon les classes thérapeutiques et, dans une même classe, selon les substances (de 30 à plus de 90 %). Il a été aussi mis en évidence que des stations d'épuration pouvaient transformer certaines substances et leur redonner une forme biologiquement active. De plus, toutes les substances présentes dans les boues d'épuration peuvent théoriquement être transférées à l'homme après épandage sur les sols *via* les plantes alimentaires et/ou les animaux d'élevage mais ce risque d'exposition est insuffisamment documenté.

## **UNE RÉGLEMENTATION ENCORE INSUFFISANTE**

L'impact environnemental des médicaments est déjà pris en considération par la réglementation européenne existante ou en préparation pour les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Néanmoins, cette réglementation n'envisage pas toutes les conséquences écologiques, notamment à long terme, des rejets de résidus de ces substances médicamenteuses et de leurs dérivés métabolites ou autres.

## **DES ENJEUX IMPORTANTS**

Une meilleure connaissance du cycle de vie des substances médicamenteuses dans l'environnement est indispensable pour mieux suivre les conséquences de leurs utilisations et de leurs rejets. Les enjeux de ces connaissances concernent non seulement la protection de l'environnement et en particulier le bon état des milieux aquatiques et des ressources en eau, mais aussi la santé publique. Un autre enjeu est celui de l'amélioration, mais aussi du coût des technologies de traitement des eaux résiduaires industrielles ou urbaines et des eaux destinées à la consommation humaine.

## RECOMMANDATIONS

Pour ces raisons, l'Académie nationale de Pharmacie formule les recommandations suivantes selon trois axes :

### LIMITER ET CONTRÔLER LES REJETS

- 1 **Optimiser la fabrication** par l'industrie chimique de substances actives à usage médicamenteux, la fabrication des médicaments eux-mêmes par l'industrie pharmaceutique, ainsi que **la collecte et la destruction** des médicaments non utilisés, en vue **de limiter au maximum les rejets** dans l'environnement de substances biologiquement actives et, plus particulièrement :
  - 1.1- pour l'industrie de chimie pharmaceutique, **utiliser les technologies les plus respectueuses de l'environnement** dans ses unités de Recherche et de Production,
  - 1.2- sur les sites de production chimique et pharmaceutique, poursuivre et amplifier les efforts de **certification environnementale**,
  - 1.3- mettre en place des stratégies de prévention (usages, décontamination, etc.) pour **minimiser les rejets** de substances médicamenteuses et de leurs métabolites, en particulier **dans les établissements de soins et dans les élevages, mais aussi dans le cadre familial**,
  - 1.4- **anticiper** les conséquences environnementales éventuelles des **nouvelles technologies** comme celles utilisant les **nanoparticules** au service des médicaments,
- 2 Renforcer la surveillance environnementale des rejets des industries chimique et pharmaceutique, des établissements de soins, des élevages industriels et piscicoles, de toutes les activités pouvant être à l'origine de rejets de substances médicamenteuses ou de leurs résidus et **améliorer les traitements de ces rejets ponctuels**,
- 3 Développer des programmes d'optimisation de **l'efficacité des stations d'épuration** des eaux résiduaires et de traitement des eaux potables afin qu'elles soient mieux adaptées au problème des résidus de substances médicamenteuses,

### ÉVALUER LES RISQUES LIÉS AUX REJETS

- 4 Renforcer la **prise en compte**, dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché, des **impacts environnementaux** aigus et chroniques des médicaments,
- 5 Développer des programmes de **recherche fondamentale et finalisée** sur les risques pour l'homme et pour l'environnement liés aux résidus des substances médicamenteuses présentes dans les eaux et dans les sols, ainsi que dans les denrées végétales et animales,
- 6 Prendre en compte les effets liés à la multiplicité des substances présentes dans les rejets en développant des **tests globaux de toxicité**, en particulier pour les substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction,

### DÉVELOPPER DES ACTIONS DE FORMATION ET D'ÉDUCATION

- 7 Sensibiliser tous les étudiants qui se destinent à la chimie pharmaceutique et aux professions de santé par une **formation** concernant le problème des résidus de substances médicamenteuses dans l'environnement,
- 8 À titre de rappel, **éviter** par principe, **toute surconsommation** de substances médicamenteuses à usage humain ou vétérinaire, qui ne peut qu'aggraver la contamination environnementale,
- 9 Développer le rôle des pharmaciens d'officine dans la **sensibilisation et l'éducation thérapeutique et environnementale du public**.

# **MÉDICAMENTS ET ENVIRONNEMENT**

## **RAPPORT**

## **INTRODUCTION**

### **Intérêt de l'Académie nationale de Pharmacie (AnP) pour ce problème**

L'Académie nationale de Pharmacie a toujours cherché à jouer un rôle dans les avancées scientifiques, dans la diffusion des données scientifiques et dans la réflexion sur les grands problèmes de Santé Publique. Elle est donc particulièrement concernée par les préoccupations croissantes concernant les relations entre l'environnement et la santé. La commission « Santé – Environnement » a ainsi été créée en son sein dès 1996. Elle a alerté l'Académie nationale de Pharmacie sur le problème émergent des rejets de substances médicamenteuses dans l'environnement, plus particulièrement dans les eaux, en raison des risques potentiels pour les diverses composantes de l'environnement et pour l'Homme. L'Académie nationale de Pharmacie étant représentative de toute la diversité des activités pharmaceutiques, elle se devait de réaliser la synthèse des connaissances et des interrogations relatives à cette problématique et de proposer des recommandations aux Ministères concernés.

La raison pour laquelle les substances médicamenteuses présentent un intérêt dans le contexte environnemental est qu'elles sont isolées ou synthétisées pour induire un effet biologique favorable à la santé dans l'organisme animal ou humain. Elles présentent toutefois le même comportement physico-chimique leur conférant des propriétés de franchissement des membranes, de bioaccumulation et finalement pouvant induire des effets biologiques sur des cibles qui n'étaient pas prévues au sein des écosystèmes aquatiques et terrestres. Après avoir cheminé et provoqué leurs effets sur l'Homme ou l'animal, les substances médicamenteuses sont éliminées des organismes en étant plus ou moins transformées. Déversées dans l'environnement, elles peuvent provoquer des effets indésirables, sans que n'en soient encore suffisamment évaluées les conséquences. Les connaissances actuelles sont limitées mais il importe de prendre en compte la problématique des résidus médicamenteux détectés dans les ressources en eau à des concentrations du même ordre de grandeur que de nombreux produits phytosanitaires.

Ce rapport fait le point des connaissances et a pour objectif d'établir des recommandations pour une meilleure maîtrise du problème environnemental des résidus de produits pharmaceutiques.

### **1- La consommation de médicaments dans le monde et en France**

#### **1-1 La consommation mondiale**

##### **1-1-1 Les médicaments à usage humain**

Ce sont les pays industrialisés qui sont les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques puisque l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon représentent environ 80 % du marché mondial pour moins de 15 % de la population comme le précise le tableau I.

**Tableau I :** *Évolution de la répartition des achats de médicaments par les pharmacies dans le monde entre décembre 2005 et 2006 (d'après IMS Health 2008)*

<b>ACHAT DE MÉDICAMENTS PAR LES PHARMACIES DE DÉTAIL</b>				
	<b>Année 2006</b> en millions US \$	<b>Année 2005</b> en millions US \$	<b>% de croissance</b> en US \$	<b>% de croissance</b> <b>à taux constant</b> <b>d'échange</b>
<b>MONDE</b> (sélection)	<b>388 281</b>	<b>370 015</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>AMÉRIQUE NORD</b>	<b>211 521</b>	<b>196 190</b>	<b>8</b>	<b>7</b>
USA	197 802	184 196	7	7
Canada	13 719	11 994	14	7
<b>EUROPE</b>	<b>95 535</b>	<b>91 587</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
Allemagne	27 668	26 733	3	2
France	25 630	24 520	5	4
Royaume Uni	15 666	14 985	5	3
Italie	14 942	14 496	3	2
Espagne	11 629	10 852	7	6
<b>JAPON</b> (Hôpital compris)	<b>56 675</b>	<b>60 273</b>	<b>- 6</b>	<b>- 1</b>
<b>AMÉRIQUE LATINE</b> (3 pays)	<b>18 747</b>	<b>16 277</b>	<b>15</b>	<b>11</b>
Brésil	8 366	6 760	24	11
Mexique	8 096	7 481	8	8
Argentine	2 285	2 037	12	18
<b>AUSTRALIE - NOUVELLE ZÉLANDE</b>	<b>5 803</b>	<b>5 688</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

Les médicaments les plus vendus, en chiffre d'affaire, sont ceux concernant l'appareil cardio-vasculaire et le système nerveux central, puis l'appareil digestif, les maladies respiratoires et, enfin, les anti-infectieux (tableau II).

**Tableau II :** *Répartition des achats de médicaments par les pharmacies dans le monde en 2006 en millions de \$ selon les indications (d'après IMS Health 2008)*

<b>ACHAT DE MÉDICAMENTS PAR LES PHARMACIES DE DÉTAIL DANS LE MONDE</b>			
<b>Cardio-vasculaire</b>	76 083	<b>Agents sanguins</b>	15 090
<b>Système Nerveux Central</b>	73 361	<b>Dermatologie</b>	10 649
<b>Digestif / Métabolisme</b>	55 263	<b>Organes sensoriels</b>	8 098
<b>Respiratoire</b>	34 348	<b>Agents de diagnostic</b>	7 188
<b>Anti-infectieux systémiques</b>	29 425	<b>Hormones</b>	6 251
<b>Musculo-squelettiques</b>	22 250	<b>Divers</b>	4 907
<b>Antinéoplasiques+ Immuno</b>	22 182	<b>Solutions hospitalières</b>	1 905
<b>Génito-Urinaire + hormones sexuelles</b>	20 669	<b>Parasitologie</b>	611
		<b>TOTAL</b>	<b>388 281</b>

### 1-1-2 Les médicaments à usage vétérinaire

L'utilisation de médicaments à usage vétérinaire ne fait pas l'objet de publications quantitatives. Seules des publications de revues scientifiques présentent des évaluations, en particulier l'article de Kools *et al.* (2008) qui fournit les tonnages d'antibiotiques, d'antiparasitaires et d'hormones utilisées en Europe, après une enquête personnelle (tableau III) avec la limite que les données réelles n'ont été toutefois obtenues que pour sept pays (Danemark, Finlande, France, Allemagne, Suède, Hollande, et Royaume Uni) et pour trois classes de médicaments. Les données des 18 autres pays ont été extrapolées à partir des productions de viande.

**Tableau III** : Utilisation en tonnes de médicaments vétérinaires en Europe en 2004, d'après Kools et al. (2008)

PAYS	Production de viande (x 1 000 t)	Antibiotiques (tonnes)	Antiparasitaires (tonnes)	Hormones (tonnes)
<b>Danemark</b>	2 149,0	111,0	0,24	0,03
<b>Finlande</b>	377,0	13,3	1,80	0,00
<b>France</b>	5 869,0	1 179,0	28,50	0,70
<b>Allemagne</b>	6 612,0	668,8	46,30	0,67
<b>Suède</b>	536,0	16,1	3,86	0,28
<b>Royaume Uni</b>	2 321,0	453,0	11,30	0,30
<b>Hollande</b>	3 329,0	414,0	10,84	0,48
<b>Sous total</b>	<b>21 193,0</b>	<b>2 855,2</b>	<b>61,24</b>	<b>1,46</b>
<i>Données extrapolées</i>				
<b>Autriche</b>	837	113	4,10	0,100
<b>Belgique</b>	1 320	178	6,40	0,150
<b>Chypre</b>	66	9	0,32	0,008
<b>République tchèque</b>	755	102	3,70	0,090
<b>Estonie</b>	54	7	0,26	0,006
<b>Grèce</b>	485	65	2,40	0,060
<b>Hongrie</b>	909	123	4,40	0,110
<b>Irlande</b>	981	132	4,80	0,110
<b>Italie</b>	3 556	479	17,20	0,410
<b>Lettonie</b>	73	10	0,35	0,008
<b>Lituanie</b>	195	26	0,94	0,020
<b>Luxembourg</b>	22	3	0,11	0,003
<b>Malte</b>	16	2	0,08	0,002
<b>Pologne</b>	3 152	425	15,30	0,360
<b>Portugal</b>	693	93	3,36	0,080
<b>Slovaquie</b>	291	39	1,41	0,030
<b>Slovénie</b>	127	17	0,62	0,015
<b>Espagne</b>	5 308	715	26,00	0,610
<b>TOTAL Europe</b>	<b>40 034</b>	<b>5 393</b>	<b>194,00</b>	<b>4,63</b>

En complément de ces données, deux pays seulement, la Suède et le Royaume Uni, rapportent des données pour d'autres classes de substances actives : 221 tonnes pour celles destinées au traitement des troubles du métabolisme et du tractus digestif, 120 tonnes pour le traitement des maladies du système nerveux central, 60 tonnes pour le traitement des maladies hématopoïétiques, 52 tonnes pour le traitement des troubles musculo-squelettiques (Kools *et al.*, 2008).

Les données quantitatives par produit sont indispensables pour faire une évaluation globale des risques et il est anormal que seules, quelques rares statistiques soient disponibles. Il en existe quelques-unes pour des classes d'antibiotiques à usage vétérinaire qui sont rapportées dans le tableau IV.

**Tableau IV : Tonnage et proportion (%) des classes d'antibiotiques à usage vétérinaire dans plusieurs pays européens (in Kools et al. 2008)**

Groupe d'antibiotiques	Danemark	Finlande	France	Hollande	Suède	Royaume Uni
Aminoglycosides	11,6 (10,0)	0,3 (2,0)	77,0 (6,0)	9 (2,0)	0,6 (4,0)	22,0 (5,0)
Amphénicols, phénicols	0,3 (0,3)	ns ns	5,2 (0,4)	ns ns	ns ns	ns ns
$\beta$ -lactames et cephalosporines	34,5 (30,0)	8,7 (62,0)	112,0 (9,0)	45 (10,0)	9,6 (60,0)	63,0 (13,0)
Fluoroquinolones et quinolones	0,4 (0,3)	0,1 (0,6)	20,0 (1,6)	7 (1,5)	0,2 (1,0)	1,1 (0,2)
Macrolides et lincosamides	16,0 (14,0)	0,5 (3,7)	96,0 (8,0)	24 (5,0)	1,1 (7,0)	59,0 (12,0)
Sulfonamides et triméthoprime	12,7 (11,0)	2,3 (16,0)	240,0 (19,0)	93 (21,0)	2,9 (18,0)	77,0 (16,0)
Tétracyclines	30,0 (26,0)	1,3 (8,9)	638,0 (50,0)	269 (59,0)	1,3 (8,0)	243,0 (51,0)
Autres antibiotiques	8,4 (7,0)	1,0 (7,0)	82,0 (6,5)	6 (1,3)	0,4 (2,0)	11,0 (2,3)
<b>TOTAL</b>	<b>114,0</b>	<b>14,2</b>	<b>1 270,0</b>	<b>453</b>	<b>16,1</b>	<b>476,0</b>

ns : non spécifié

## 1-2 La consommation en France

### 1-2-1 Les médicaments à usage humain

Il est plus facile d'obtenir des données concernant les chiffres d'affaires que sur les tonnages fabriqués ou utilisés en France. Les données du tableau V fournies par le LEEM (2008) correspondent à l'évolution des chiffres d'affaires entre 1990 et 2006.

**Tableau V :** Chiffre d'affaires (CA) concernant les médicaments (prix fabricant HT, millions d'€) d'après le LEEM 2008

Années	CA remb <sup>(1)</sup>	CA non remb <sup>(2)</sup>	CA officine	CA hôpital	CA France	CA export <sup>(3)</sup>	Total CA (HT)
1990	7 661	784	8 444	1 143	9 588	2 096	11 684
1995	10 420	1 052	11 472	1 877 <sup>(4)</sup>	13 348	4 029	17 378
2000	13 507	1 128	14 635	2 628	17 263	9 621	26 884
2005	18 134	1 304	19 438	4 400	23 838	16 747	40 585
2006	18 265	1 497	19 762	4 591	24 353	18 081	42 434

(1) remboursable, (2) non remboursable, (3) y compris sérums et vaccins, (4) entrées des produits sanguins stables

La France est le 4<sup>ème</sup> consommateur mondial de médicaments après les États Unis (197 802 M \$), le Japon (56 675 M \$) et l'Allemagne (27 668 M \$) avec 25 630 M \$ en 2006.

En 2002, cette consommation représentait 467 € par habitant, soit environ 13,6 % du total des dépenses de soins et biens médicaux. Elle n'était que de 95,3 € en 1980.

Les spécialités vendues aux officines représentaient 3 132 millions de boîtes en 2002, soit 5,5 % de croissance par rapport à 1992. Quant aux spécialités vendues aux hôpitaux, elles augmentaient de 10% sur la même période. (AFSSAPS 2004)

Les classes des médicaments les plus vendus en valeur sont (AFSSAPS 2007) :

- les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine,
- les hypolipémiants,
- les médicaments pour les troubles de l'acidité gastrique,

- les analgésiques,
- les médicaments des syndromes obstructifs des voies aériennes,
- les psycholeptiques (5 millions d'anxieux) et hypnotiques (8 millions d'insomniaques),
- les antibiotiques.

En valeur, les chiffres d'affaires sont les plus élevés pour les médicaments du système cardio-vasculaire et du système nerveux central et sont répartis dans le même ordre qu'au niveau international (tableau VI)

**Tableau VI** : Achats de médicaments par les pharmacies en France en 2006 en millions de dollars selon les indications (d'après IMS Health 2008)

<b>ACHAT DE MÉDICAMENTS PAR LES PHARMACIES DE DÉTAIL EN FRANCE</b>			
<b>Cardiovasculaire</b>	5 390	<b>Agents sanguins</b>	1597
<b>Système Nerveux Central</b>	3 902	<b>Dermatologie</b>	669
<b>Digestif/ Métabolisme</b>	3 439	<b>Organes sensoriels</b>	548
<b>Respiratoire</b>	2 122	<b>Agents de diagnostic</b>	466
<b>Anti-infectieux</b>	2 282	<b>Hormones systémiques</b>	485
<b>Musculo-squelettique</b>	1 490	<b>Divers</b>	148
<b>Antinéoplasique + Immuno</b>	1 747	<b>Solutions hospitalières</b>	52
<b>Génito- Urinaire + Hormones sexuelles</b>	1 243	<b>Parasitologie</b>	49
<b>TOTAL</b>			25 630

### 1-2-2 Les médicaments à usage vétérinaire

Les statistiques relatives à l'utilisation de médicaments à usage vétérinaire figurent déjà dans le tableau III. La France serait ainsi, dans l'Union Européenne, le premier pays consommateur d'antibiotiques et d'hormones et le second pour les antiparasitaires. Des données sur les utilisations en France des différentes classes d'antibiotiques apparaissent dans le tableau IV.

L'AFSSA fournit quelques répartitions de vente de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques pour l'année 2006 en France. Il a néanmoins fallu que les auteurs (Chevance et Moulin, 2008) demandent les tonnages vendus par questionnaire aux titulaires d'AMM. Ce total est en diminution de 4,78 % par rapport à 2005. Sur les 1 262 tonnes d'antibiotiques vendues, les tétracyclines en représentent environ 50 % tandis que les sulfamides, les béta-lactamines et les macrolides en représentent à peu près 30 %. Il est aussi intéressant de noter que la part de vente pour les animaux de compagnie est relativement faible (tableau VII).

Parmi les voies d'administration, la voie orale représente 87,5 %, la voie parentérale 11,3 %, la voie mammaire 0,78 % et la voie externe 0,35 %.

Il est également intéressant de connaître la répartition par espèces d'animaux pour mieux cerner l'importance des pollutions ponctuelles. Dans le rapport de l'AFSSA, les porcins représentent environ 51 % de l'utilisation de l'ensemble de tous les antibiotiques, suivis par les bovins (18 %), les volailles (11 %), les lapins (10 %) les ovins - caprins (3 %), les chiens (2,5 %), les chats (1,5 %), les chevaux (1,4 %) alors que les poissons ne représentent que 0,44 % de ce total.

**Tableau VII** : Répartition des ventes en tonnes des différentes classes d'antibiotiques selon les catégories d'animaux et pourcentages correspondants (%) (d'après Chevance et Moulin, AFSSA 2007)

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

## 2- Le cycle de vie des substances médicamenteuses

### 2-1 La conception des molécules

Les molécules utilisées en thérapeutique sont issues soit de la synthèse chimique ou biochimique soit de l'extraction à partir de plantes ou d'autres organismes vivants, éventuellement suivie d'une hémisynthèse, ainsi que de substances minérales naturelles. En France, la recherche de nouvelles molécules est réalisée par des équipes de l'industrie pharmaceutique, des centres de recherche publique (CNRS, INSERM...), de l'Université, notamment des laboratoires de chimie thérapeutique et de pharmacognosie des Facultés de Pharmacie.

Avant d'atteindre le stade de médicaments commercialisables, les molécules doivent subir plusieurs étapes d'essais au cours desquelles sont obtenues des informations très importantes sur leurs propriétés physico-chimiques, leur efficacité, leur toxicité et leur pharmacocinétique, de leur absorption jusqu'à leur élimination dans les urines et les fèces.

### 2-2 La fabrication des principes actifs

Elle est effectuée par l'industrie chimique à la demande des laboratoires pharmaceutiques. Ces industries de synthèse sont réparties sur le territoire national mais de plus en plus dans les pays émergents.

En Europe, ces installations sont soumises au contrôle des autorités sur la base d'une réglementation très complète découlant principalement de la directive IPPC (Integrated Pollution Prevention Control). Cette réglementation couvre en particulier les rejets à l'atmosphère, les rejets aqueux et les déchets.

Ces établissements sont des installations soumises à l'autorisation et au contrôle au titre des installations classées pour la protection de l'environnement.

De plus, ces entreprises sont très souvent certifiées pour leur conformité aux normes ISO 9000 (qualité) et ISO 14001 (environnement). Néanmoins, il ne semble pas qu'il y ait de contrôle systématique et spécifique des rejets médicamenteux éventuels dans l'environnement.

### **2-3 La fabrication des spécialités pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire**

Les laboratoires pharmaceutiques mettent les principes actifs en forme pharmaceutique (sirops, comprimés, gélules, sachets, suppositoires...).

Ces unités de production sont également soumises à la réglementation issue de la Directive IPPC et à autorisation et contrôle des installations classées pour la protection de l'environnement.

Elles mettent toutes en œuvre les Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques à la Qualité Pharmaceutique et certaines d'entre elles sont de plus certifiées ISO 14001 (environnement). Pour autant, il n'existe pas de contrôle systématique des rejets de médicaments dans l'eau en provenance de ces usines car ces substances ne sont pas classées comme prioritaires.

### **2-4 Les utilisations en médecine humaine**

Elles sont le fait de prescriptions faites par les médecins, de conseils dispensés par les pharmaciens et d'automédication.

Ces utilisations sont plus concentrées dans **les établissements de soins publics et privés**. Dans ces établissements, les rejets de résidus de médicaments et leurs métabolites dans les eaux sont plus concentrés et diversifiés que dans le réseau d'eaux usées général de la ville. Ces rejets devraient donc être plus faciles à prévenir et à traiter sur site. Ces émissions liées aux établissements de soins concernent l'atmosphère avec les anesthésiques volatils et l'eau avec la quasi-totalité des métabolites urinaires ou fécaux mais aussi, pour les déchets solides, les ordures ménagères ou les déchets d'activités de soins éliminés par une filière spécifique.

Néanmoins, la tendance à limiter les séjours hospitaliers augmente la **prise ambulatoire** et le risque de diffusion des médicaments et de leurs métabolites dans l'environnement de façon non contrôlable.

A noter que les campagnes d'information sur la limitation de l'usage des antibiotiques à destination du public et du corps médical ont porté leurs fruits car on observe une baisse effective de leur consommation.

### **2-5 Les utilisations en médecine vétérinaire**

Les vétérinaires prescrivent des médicaments aussi bien pour le traitement des animaux domestiques que pour celui des animaux d'élevage, lesquels représentent l'essentiel des utilisations (92,5% - tableau VII). Ces médicaments vétérinaires sont dispensés soit par les vétérinaires eux-mêmes soit par les pharmaciens. De nombreux médicaments destinés à l'homme par ordonnance sont aussi utilisés pour les animaux domestiques : Daughton et Ternes (1999) donnent notamment l'exemple des tranquillisants et antidépresseurs aux Etats-Unis.

### **2-6 Les utilisations en élevage industriel animal ou piscicole**

Les médicaments vétérinaires ont les principaux types d'utilisation suivants :

- promotion de la croissance, notamment pour des antibiotiques à des doses infra-thérapeutiques. Ces antibiotiques augmentent la vitesse de croissance des animaux de 3 à 7 % (Ducluzeau, 2000). La 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 (Corpet, 2000) ;
- thérapeutiques pour le bétail dans les prairies ou coccidiostatiques utilisés préventivement dans les élevages de volaille. C'est la quantité de médicaments et la durée des traitements qui conditionnent alors la charge environnementale ;

- additifs alimentaires dans les fermes piscicoles ;
- hormones pour obtenir une lactation permanente des chèvres productrices de fromage.

En 20 ans, l'aquaculture industrielle a multiplié ses productions par un facteur quatre (Naylor et Burke 2005) et cette évolution va s'accélérer face à la diminution des ressources naturelles et à l'augmentation de la demande (Cabello, 2006). Ce développement s'est accompagné de pratiques potentiellement nuisibles pour l'environnement et pour l'homme avec le rejet de quantités importantes de médicaments vétérinaires dans les eaux (Haya *et al.*, 2000 ; Boxall *et al.* 2004) en particulier dans les élevages de crevettes et de saumon (Grave *et al.*, 1999 ; Le et Muneke, 2004 ; Le *et al.*, 2005). Néanmoins en France, la pisciculture ne représente que 0,44 % de l'utilisation des antibiotiques mais les risques sont immédiats car ces molécules sont dispersées directement dans les eaux.

Il est recommandé de limiter au maximum l'utilisation d'antibiotiques en pisciculture industrielle et en particulier d'interdire les antibiotiques dont l'usage chez l'homme s'avère toujours efficace dans le traitement des affections humaines. Les quinolones, par exemple, ont déjà fait l'objet de restrictions d'usage en aquaculture dans la plupart des pays industrialisés. L'utilisation de vaccins peut réduire de façon notable l'utilisation d'antibiotiques tout en conservant la rentabilité économique. Malheureusement, beaucoup de pays n'ont pas encore réduit l'usage des quinolones, notamment la Chine qui est maintenant confrontée à des problèmes de santé publique liés à des résistances à cet antibiotique.

## 2-7 Le devenir des médicaments non utilisés (MNU)

Une partie des médicaments dispensés aux patients reste inutilisée et ce, pour de multiples raisons : non-observance du traitement par les malades, taille de conditionnement non adaptée au traitement prescrit, décès d'un patient après renouvellement de son traitement, arrêt d'un traitement en raison d'effets indésirables... Selon l'IGAS (2005), « *une partie des médicaments délivrés au public reste inutilisée du fait du gaspillage non maîtrisé de médicaments qui correspondrait à des prescriptions largement excessives selon un ordre de grandeur de 30 à 70 %* ». Des données objectives existent néanmoins en Angleterre où une étude concernant 400 foyers (Bound et Voulvoulis 2005) montre que seulement 52,8 % des personnes menaient leurs traitements à leur terme et n'avaient plus de MNU, 30,7 % les gardaient jusqu'à la date de péremption et 12,2 % les jetaient après la fin du traitement, l'élimination se faisant pour les deux tiers dans les ordures ménagères, 21,8 % par retour dans les pharmacies et 11,5 % dans les égouts ou les toilettes. Ce type d'étude, facile à mettre en œuvre, devrait être plus développé pour comprendre les habitudes de la population et pour évaluer l'efficacité du système de ramassage des MNU.

A titre d'exemple, il faut signaler les conséquences environnementales de l'utilisation de patchs transdermiques qui contiennent 750  $\mu\text{g}$  de 17 $\alpha$ -éthynylestradiol contrairement aux « pilules » contraceptives qui en contiennent de 20 à 40  $\mu\text{g}$ . Certes, ils permettent de maintenir un taux constant d'hormone sur une période de sept jours, mais après une semaine, le patch est généralement jeté alors qu'il contient encore des quantités non négligeables de principe actif. Des études ont montré que les concentrations de ce composé retrouvées dans l'environnement aquatique proviennent des patchs jetés par exemple dans les toilettes (Houeto, 2002).

Étant donné le danger que peut faire courir le fait de jeter des médicaments dans les poubelles et de les retrouver ainsi en décharge, avec le risque associé de pollution des eaux, il était indispensable d'organiser, pour les MNU, un dispositif de collecte et d'élimination sécurisée. Ainsi, après parution du décret n° 92-377 du 1<sup>er</sup> avril 1992, un organisme de collecte et de recyclage, CYCLAMED, a été créé, en 1993, par l'Ordre des Pharmaciens et l'Industrie pharmaceutique, en s'appuyant sur la chaîne de distribution pharmaceutique en France.

A l'origine, cet organisme était destiné à organiser la collecte des MNU, au niveau des pharmacies d'officine puis des répartiteurs, dans le double but d'une part de récupérer les

médicaments encore utilisables après un tri sous contrôle pharmaceutique pour des associations humanitaires à destination des pays en voie de développement, et d'autre part, de prendre en charge la destruction par incinération de ce qui n'était pas récupérable.

Ce système de collecte et de recyclage des médicaments n'a pas très bien fonctionné. Le taux de collecte ne représentait en 2003 que 11,6 % des emballages soit six fois moins que les 75 % qui étaient fixés au départ et seulement 5,7 % des médicaments vendus chaque année, ce qui correspond à une trop faible part des médicaments effectivement non utilisés. Les médicaments non collectés prennent donc, pour l'essentiel, le circuit des ordures ménagères ou des eaux usées.

Cette efficacité toute relative du système de collecte est liée à l'insuffisance de l'organisation de CYCLAMED, mais aussi à l'attitude souvent irresponsable des consommateurs qui trouvent plus facile de jeter les médicaments inutilisés dans les poubelles ou les toilettes plutôt que de les rapporter dans les pharmacies. Les autorités sanitaires ont ainsi été conduites, en 2004, à remettre en cause le système de collecte.

De plus, les autorités sanitaires internationales et françaises, comme celles des pays destinataires, ont pris conscience des risques liés à ce recyclage de médicaments, comme l'avait fait l'OMS en recommandant que tous les médicaments collectés soient interdits d'emploi et d'exportation. Dans son rapport de 2005, l'IGAS propose que le recyclage des médicaments soit interdit et que tous les MNU soient systématiquement détruits par incinération.

Actuellement, la collecte par CYCLAMED a été réorganisée et, à partir de janvier 2009, aucun médicament collecté ne pourra être réutilisé mais tous devront être incinérés. Faut-il encore que ce circuit de collecte soit respecté par tous. Le circuit des ordures ménagères ne conduit pas toujours à l'incinération mais parfois à une mise en décharge contrôlée ou, pire encore, en décharge sauvage comme on l'observe parfois dans nos campagnes, avec les risques de contamination des sols. Le recyclage des MNU en faveur des pays en voie de développement constituait pour beaucoup un encouragement à la collecte des MNU. Cet argument favorable n'existe plus, il faudra donc faire appel au civisme de nos concitoyens et à l'incitation de nos confrères officinaux en faveur d'un circuit respectant l'environnement.

Récemment, des dispositifs du type CYCLAMED ont été mis en place dans une vingtaine de pays en Europe.

## **2-8 Les rejets dans l'environnement de composés issus du métabolisme des substances médicamenteuses**

Après absorption par l'organisme, les médicaments peuvent être excrétés inchangés ou métabolisés par les enzymes de phase I et de phase II, dans les fèces et / ou dans les urines. Les métabolites hydrophiles éliminés dans les urines peuvent être très nombreux et il est impossible de les rechercher tous dans les divers compartiments de l'environnement. Les poissons traités éliminent directement les médicaments non métabolisés et les métabolites dans le milieu aquatique tandis que les animaux d'élevage (porcs, bœufs, chevaux, moutons...) éliminent ces composés soit directement sur les sols des prairies, soit dans les étables où ils se retrouvent dans le fumier et les lisiers dans lesquels se poursuivent des réactions de transformation. Ces fumiers et lisiers sont généralement destinés à amender les cultures et les métabolites peuvent alors entrer dans les chaînes alimentaires.

## **2-9 La biodégradabilité et la biopersistance dans l'environnement des substances médicamenteuses et dérivés**

Les données relatives à la transformation des molécules médicamenteuses dans l'environnement sont très peu nombreuses. C'est pour les antibiotiques et dans le milieu aquatique que nous avons recueilli le plus d'informations. La dégradation des antibiotiques dépend de nombreux

facteurs : structure chimique, pH, formation de ligands, présence de bactéries, photodégradation comme c'est le cas des fluoroquinolones, des tétracyclines et des sulfonamides (Sengelov *et al.*, 2003).

Grâce à des tests *in vitro*, Verma *et al.* (2007) ont étudié le comportement de la tétracycline dans l'eau distillée, l'eau de rivière et des eaux stagnantes de prairies canadiennes. Dans ces dernières, l'addition d'EDTA relargue une partie de la tétracycline ce qui permet de supposer qu'elle est liée à des ions métalliques. Par contre, l'augmentation du pH provoque un accroissement de l'adsorption sans doute à cause de la formation de liaisons hydrogène avec les parties acides du matériel organique présent dans l'eau. Cette partie liée n'est plus relargable par l'EDTA ni par une diminution du pH. Quant à la demi-vie de la tétracycline libre, elle dépend du milieu et de l'exposition à la lumière : en cas d'exposition à la lumière, les demi-vies sont respectivement de 32, 2 et 3 jours dans l'eau distillée, l'eau de rivière et l'eau de prairie alors qu'en absence de lumière, les demi-vies sont respectivement de 83, 18 et 13 jours. L'influence des rayons UV a aussi été mise en évidence. Il faut donc prendre en considération l'ensemble des phénomènes d'effets de matrice des composés organiques et de la lumière sur la dégradation de la tétracycline mais les effets de la lumière sont fortement atténués dans les eaux profondes ou les zones peu ensoleillées.

Une étude a permis de connaître les taux de dégradation en milieu aérobie de la tylosine dans les excréta de bovins, de poulets et de porcs : les demi-vies sont respectivement de 6,2 - 7,6 - 7,6 jours ce qui démontre que la tylosine est assez rapidement détruite (Teeter et Meyerhoff, 2003).

Il convient de signaler que la réglementation européenne prévoit qu'une étude de biodégradabilité soit produite dans la partie écotoxicologie du dossier d'AMM des nouveaux médicaments (*voir les Lignes Directives ou guidelines sur l'évaluation du risque environnemental*).

### **3- Le constat de la contamination environnementale**

La première mise en évidence de médicaments dans les eaux remonte à 1976 (Hignite et Azarnoff, 1976) avec des concentrations de 28,79  $\mu\text{g/L}$  d'acide salicylique et 7,09  $\mu\text{g/L}$  d'acide clofibrique dans les eaux de la station d'épuration de « Big Blue Rivers » à Kansas City dans le Missouri, ce qui représentait respectivement 8,64 kg et 2,13 kg déversés chaque jour.

#### **3-1 Les progrès de l'analyse physico-chimique**

C'est grâce aux progrès des méthodes d'analyse, et plus particulièrement des méthodes de couplage de la chromatographie en phase gazeuse ou de la chromatographie liquide et de la spectrométrie de masse (LC-MS et LC-MS-MS), qui permettent d'évaluer des quantités de plus en plus faibles de toutes sortes de molécules, de mieux les séparer et de mieux les identifier, que la présence de médicaments et de leurs métabolites a pu être mise en évidence à des concentrations aussi basses que le ng/L (ppt), y compris pour les antibiotiques (Dealda *et al.*, 2003 ; Feitosa-Felizzola *et al.*, 2007 ; Van de Steene et Lambert, 2008) dans tous les compartiments de l'environnement (Daughton, 2001). Néanmoins de nombreuses substances médicamenteuses et la plupart des métabolites ne sont pas encore disponibles dans les bibliothèques de spectrométrie de masse orientées vers les problèmes d'environnement. De plus, il n'existe pas de bibliothèque pour la LC-MS/MS.

#### **3-2 Les classes de substances médicamenteuses concernées**

Les principales classes de médicaments et les molécules identifiées dans l'environnement sont rassemblées à partir des publications scientifiques, dans le tableau VIII. Les métabolites sont rarement cités du fait qu'ils sont rarement recherchés.

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

CLASSE	MOLÉCULE	CLASSE	MOLÉCULE
Agents de contraste iodés	- Iopromide - Iopamidol - Ioméprol - Iohexol - Diatrizoate	Anticancéreux	- Cyclophosphamide - Ifosfamide - Méthotrexate - Bléomycine - Cis-platine - Tamoxifène
Analgésiques et Antalgiques	- Antipyrine - Aspirine - Codéine - Dextropropoxyphène - Métamizole - Paracétamol - Phénazone - Tramadol	Anticoagulants	- Warfarine
Antagonistes de l'angiotensineII	- Valsartan	Anticonvulsivants	- Acide valproïque - Carbamazépine - Gabapentine - Phénytoïne - Primidone - Phénobarbital
Anti-acides	- Ranitidine	Antidépresseurs Anxiolytiques	- Fluoxétine - Amitriptyline - Diazépam - Oxazépam - Nordiazépam - Lofépramine
Anti-arythmiques	- Amiodarone	Anti-diabétiques	- Metformine
Anti-asthmatiques	- Salbutamol	Antifongiques	- Amphotéricine B
Antibiotiques	AMINOGLYCOSIDES - Apramycine - Gentamycine - Kanamycine - Néomycine <sup>o</sup> - Sisomycine - Spectinomycine - Streptomycine  β-LACTAMINES PÉNICILLINES - Amoxicilline - Ampicilline - Azlocilline - Benzylpénicilline - Cephalexine - Cloxacilline - Dicloxacilline - Flucloxacilline - Méthicilline - Mezlocilline - Nafcilline - Oxacilline - Piperacilline - Phénoxyéthyl-pénicilline - Pénicilline G - PénicillineV	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

<b>CÉPHALOSPORINES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfaclor</li> <li>- Céfalexine</li> <li>- Ceftriaxone</li> <li>- Céfalotine</li> <li>- Céfazoline</li> <li>- Ceftiofur</li> <li>- Céfotaxime</li> <li>- Céfotiam</li> <li>- Cefquinom</li> </ul>	
<b>SULFONAMIDES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfachloropyridazine</li> <li>- Sulfadiméthoxazole</li> <li>- Sulfadiazine</li> <li>- Sulfadimidine</li> <li>- Sulfaméthoxazole</li> <li>- Sulfamérazine</li> <li>- Sulfaméthazine</li> <li>- Sulfaméthazole</li> <li>- Sulfapyridine</li> <li>- Sulfasalazine</li> <li>- Sulfathiazole</li> </ul>	
<b>FLUOROQUINOLONES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide nalidixique</li> <li>- Ciprofloxacine</li> <li>- Enrofloxacin</li> <li>- Erythromycine</li> <li>- Flumequine</li> <li>- Marbofloxacine</li> <li>- Norfloxacine</li> <li>- Ofloxacine</li> </ul>	
<b>MACROLIDES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Azithromycine</li> <li>- Clarithromycine</li> <li>- Erythromycine</li> <li>- Lincomycine</li> <li>- Oléandomycine</li> <li>- Roxithromycine</li> <li>- Spiramycine</li> <li>- Tylosine</li> <li>- Vancomycine</li> </ul>	
<b>LINCOSANIDES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clindamycine</li> <li>- Lincomycine</li> </ul>	
<b>PHÉNICOLÉS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chloramphénicol</li> </ul>	
<b>TÉTRACYCLINES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorotétracycline</li> <li>- Doxycycline</li> <li>- Oxytétracycline</li> <li>- Tétracycline</li> </ul>	

Anti-ulcéreux	- Cimetidine
β-bloquants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acébutolol</li> <li>- Bétaxolol</li> <li>- Bisoprolol</li> <li>- Carazolol</li> <li>- Nadolol</li> <li>- Propanolol</li> <li>- Métoprolol</li> <li>- Aténolol</li> <li>- Sotalol</li> <li>- Timolol</li> </ul>
Bloquants des canaux calcium	- Diltiazem
Bronchodilatateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terbutaline</li> <li>- Fenoterol</li> <li>- Clibuterol</li> <li>- Salbutamol</li> </ul>
Diurétiques	- Furosémide
Produits de diagnostic	- Gadolinium
Radionucléides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Technétium 99m</li> <li>- Iode 131 et 123</li> <li>- Thallium 201</li> <li>- Gallium 67</li> <li>- Indium 111</li> </ul>
Régulateurs lipidiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gemfibrozil</li> <li>- fénofibrate et acide fénofibrique</li> <li>- bézafibrate</li> <li>- pravastatine</li> </ul>
Stéroïdes et hormones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cis androstérone</li> <li>- Coprostanol</li> <li>- 17α-éthynyl estradiol</li> <li>- 17β-éthynyl estradiol</li> <li>- estriol</li> <li>- estrone</li> <li>- progestérone</li> <li>- testostérone</li> <li>- Diethylstilbestrol et acétate</li> </ul>
Stimulants cardiaques	- Digoxine
Stimulants SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caféine</li> <li>- Diméthyl-xanthine (M)</li> </ul>

	TRIMÉTHOPRIM POLYPEPTIDES - Bacitracine - Néomycine POLYÉTHERS IONOPHORES - Monensine - Virginiamycine - Carbodox	Substances illicites	- Amphétamine - Benzoylécgonine - Cocaïne
--	--	----------------------	---

### 3-3 Les milieux concernés

#### 3-3-1 La contamination de l'atmosphère

##### 3-3-1-1 Contamination directe

Les rejets atmosphériques de médicaments concernent un nombre limité de molécules, et essentiellement des anesthésiques volatils de type fluothane qui sont concernés en milieu hospitalier mais aussi des médicaments comme l'eucalyptol qui sont éliminés par voie pulmonaire. Les hydrofluoroalcanes sont connus pour s'oxyder dans l'atmosphère pour donner l'acide trifluoroacétique qui est un produit fortement persistant, toxique et susceptible d'intervenir dans les mécanismes de l'effet de serre, même si cette source est relativement faible (Jordan et Frank, 1999). Mais cette voie de formation d'acide trifluoroacétique est certainement une voie mineure.

##### 3-3-1-2 Contamination lors de l'incinération

Dans le bilan environnemental, il faut aussi tenir compte des produits formés lors de l'incinération des médicaments non utilisés. Compte tenu du fait que ces MNU et les déchets médicamenteux hospitaliers sont incinérés dans des installations répondant aux normes environnementales les plus strictes, avec notamment des traitements de fumées, les rejets afférents devraient être *a priori* insignifiants.

En fait, il n'existe aucune donnée estimative sur la totalité de ces émissions. Il n'existe que quelques études partielles sur les émissions d'effluents gazeux de médicaments cytostatiques après incinération ou co-incinération en milieu hospitalier. Bisson *et al.* (1996, 2007) ont étudié expérimentalement, en four tubulaire, la co-incinération de 23 médicaments anticancéreux avec des déchets de soin à 850 °C pour un temps de séjour des gaz de 2,2 secondes, ce qui représente les conditions habituelles dans les incinérateurs hospitaliers. Dans ces conditions, 13 de ces médicaments ne sont pas complètement détruits mais le pourcentage de produits résiduels ne dépasse jamais 1,19 %. L'augmentation du débit d'air à 6 L/mn ou 7,36 L/mn permet de détruire la quasi-totalité des principes actifs sans générer de composés de dégradation intermédiaires dans les effluents gazeux.

Ces essais ont été validés dans une usine d'incinération d'ordures ménagères à Créteil en montrant que l'ajout de médicaments anticancéreux ne modifie pas de façon significative la composition chimique des émissions gazeuses et particulaires (Bisson *et al.*, 2007). Il n'est donc pas nécessaire de respecter la recommandation de l'OMS d'incinération des médicaments anticancéreux au-delà de 1 000 °C - 1 200 °C qui a été faite sans base scientifique. Néanmoins, l'ADEME (2004) précise que ces études ne concernent que les déchets souillés de médicaments anticancéreux ; elles ne permettent pas d'affirmer que les produits cytostatiques concentrés (médicaments avant reconstitution, médicaments périmés) seront effectivement éliminés. Leur élimination doit donc toujours impérativement s'effectuer dans une filière garantissant l'élimination à 1 200 °C. Les tests réalisés au cours de cette étude ont aussi montré que l'incinération des anti-cancéreux ne modifiait pas les propriétés mutagènes et génotoxiques des mâchefers résiduels.

### 3-3-2 La contamination des sols

#### 3-3-2-1 Aspect environnemental

Les sols peuvent être contaminés par les aliments, par les déjections des animaux traités par des médicaments vétérinaires directement dans les prairies mais aussi par l'épandage sur les champs des boues des stations d'épuration ou des fumiers et purins produits dans les étables. Comme les urines et fèces des animaux sont déposées directement sur les terres, de fortes concentrations locales peuvent y être observées. Selon la nature hydrophile ou hydrophobe des substances éliminées par les animaux, les pluies peuvent en entraîner et en disperser une partie vers les eaux souterraines ou les eaux de surface. Enfin, les résidus de médicaments peuvent agir sur les composants écologiques des sols, notamment sur la microflore. Il est ainsi possible d'affecter directement les micro-organismes de ces sols en particulier avec les résidus d'antibiotiques.

Il importe de savoir sous quelle forme les médicaments arrivent sur les sols. Par exemple, certains dérivés comme les glucuronides du chloramphénicol et de la sulfadimidine, deux métabolites de phase II, sont convertis en chloramphénicol et en sulfadimidine dans les échantillons de purin (Berger *et al.*, 1986). De même les métabolites glucuroconjugés des chlorotétracyclines excrétés par les volailles traitées sont reconvertis en molécules actives, sous l'action des bactéries présentes dans les purins (Warman et Thomas, 1981).

La nature hydrophile de certains composés peut induire des transferts de molécules actives des sols vers les eaux de surface ou vers les eaux souterraines par phénomène d'entraînement. Quant aux molécules lipophiles, elles peuvent être soumises à des phénomènes de bioconcentration. Les animaux qui se nourrissent du fumier comme les oiseaux, les vers, les mouches peuvent subir une exposition immédiate aux produits pharmaceutiques ou à leurs métabolites et subir *a priori* des effets indésirables ou encore accumuler les produits qui peuvent ensuite se concentrer dans les chaînes alimentaires.

La mobilité des substances médicamenteuses dans les sols est influencée par une combinaison de plusieurs facteurs incluant la structure chimique, la solubilité dans l'eau, le pH des sols, leur capacité d'échanges de cations, leurs teneurs en calcaire, leur teneur en matière organique ou encore la température. La teneur en matières organiques peut être fortement accrue par apport de lisiers et de purins lors de l'amendement des sols. Pour les tétracyclines, Aga *et al.* (2003) ont montré qu'après 28 jours dans les sols amendés, les teneurs détectables étaient devenues très faibles. Le comportement est très variable : des expérimentations en colonne ont montré par exemple que la tylosine peut être retenue à différentes profondeurs, que l'oxaquinolone qui est faiblement adsorbé est élué à travers la colonne, et que l'oxytétracycline n'est pas transportée du tout (Rabolle et Spliid, 2000). La rétention des médicaments dans les sols peut aussi être affectée par les modifications de pH et d'apports de matière organique liés aux amendements par les purins (Thiele-Bruhn et Aust, 2004).

Ces transferts dépendent de la mobilité des substances mais aussi de la nature calcaire ou sableuse des sols : par exemple pour la sulfachloropyridazine, le transport sur des sols calcaires a pour conséquence des concentrations allant jusqu'à 590 µg/L dans les eaux de drainage alors que, dans les sols sableux, la migration ne se produit pas (Boxall *et al.*, 2002).

La photodégradation ne semble pas jouer un rôle très important dans les sols puisque l'influence de la lumière est réduite quand les antibiotiques, par exemple, sont protégés dans les purins et lisiers. La dégradation dans les sols est plus en rapport avec l'activité microbienne et surtout avec les activités enzymatiques qui transforment les composés par hydroxylation et décarboxylation oxydative (Al-Ahmad *et al.*, 1999). La biodégradation dans les sols augmenterait avec la présence de purins et de fumiers riches en micro-organismes (Ingerslev et Halling-Sorensen, 2001).

Holm *et al.* (1995) ont rapporté des phénomènes d'entraînement de produits pharmaceutiques dans une décharge : de grandes quantités de sulfonamides et de barbituriques d'origine domestique et d'industrie pharmaceutique avaient été mises en décharge pendant 45 années au Danemark et de fortes

concentrations, de l'ordre de la ppm, de nombreux médicaments ont été mises en évidence dans les eaux de ruissellement de la décharge. Heureusement, les teneurs diminuaient très fortement dans les dix mètres de sols sous-jacents.

Une autre conséquence de l'utilisation des purins dans l'amendement des sols agricoles est le transfert de résistances provenant de la microflore des organes des volailles mais aussi de la flore des porcs non traités (Halling-Sorensen *et al.*, 1998). C'est d'ailleurs un thème qui a très peu attiré l'attention bien qu'il soit directement en relation avec la santé humaine.

### **3-3-2-2 L'état de la réglementation relative à l'épandage des boues**

L'existence d'un fonds de garantie des risques liés à l'épandage des boues urbaines et industrielles, introduit dans le Code des Assurances (Art. L.425-1) conformément à la loi n° 2006-1772 du 30 décembre 2006 en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2008, témoigne de la nécessité d'encadrer la pratique de l'épandage des boues en raison des risques sanitaires ou environnementaux :

*« Un fonds de garantie des risques liés à l'épandage agricole des boues d'épuration urbaines ou industrielles est chargé d'indemniser les préjudices subis par les exploitants agricoles et les propriétaires des terres agricoles et forestières dans le cas où ces terres, ayant reçu des épandages de boues d'épuration urbaines ou industrielles, deviendraient totalement ou partiellement impropres à la culture en raison de la réalisation d'un risque sanitaire ou de la survenue d'un dommage écologique lié à l'épandage, dès lors que, du fait de l'état des connaissances scientifiques et techniques, ce risque ou ce dommage ne pouvait être connu au moment de l'épandage et dans la mesure où ce risque ou ce dommage n'est pas assurable par les contrats d'assurance de responsabilité civile... »*

L'épandage des boues est encadré par le Code de l'Environnement et par le Code Rural. Ainsi l'article R.211-27 du Code de l'Environnement dispose que « l'épandage est au nombre des activités entrant dans le champ d'application des articles L.214-1 à L.214-6, dont l'autorisation ou la déclaration fait l'objet des articles R.211-46 à R.211-47 »

Ne sont pas soumis à ces dispositions :

*« 1. les produits composés en tout ou partie de boues qui, au titre des articles L.255-1 à L.255-11 du Code Rural, bénéficient d'une homologation ou, à défaut, d'une autorisation provisoire de vente ou d'importation, ou sont conformes à une norme rendue d'application obligatoire.*

*2. les boues dont l'épandage fait l'objet de réglementations spécifiques au titre des dispositions législatives du titre Ier du livre V du présent Code. »*

L'article L.255-1 du Code Rural créé par l'Ordonnance n° 2000-914 du 18 septembre 2000, définit les matières fertilisantes comme comprenant « les engrais, les amendements et, d'une manière générale, tous les produits dont l'emploi est destiné à assurer ou à améliorer la nutrition des végétaux ainsi que les propriétés physiques, chimiques ou biologiques des sols ».

L'article L.255-2 du Code Rural établit le principe que l'importation, la détention, la vente, l'utilisation ou la distribution à titre gratuit des matières fertilisantes et des supports de culture, exigent au préalable leur homologation ou, à défaut, leur autorisation provisoire de vente, ou leur autorisation de distribution pour expérimentation ou d'une autorisation d'importation.

Font exception à ces règles, les produits dont la normalisation a été rendue obligatoire, les produits mis sur le marché conformément aux dispositions réglementaires prises en application de directives communautaires, aux rejets, dépôts, déchets ou résidus dont l'évacuation, le déversement ou l'épandage sur des terrains agricoles sont réglementés conformément au Code de l'Environnement, aux produits organiques bruts et aux supports de culture d'origine naturelle obtenues à partir de matières naturelles sans traitement chimique, sous-produits d'une exploitation agricole, d'élevage ou d'entretien des animaux, livrés par l'exploitant.

Par le décret n° 2006-1177 du 22 septembre 2006, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments a été chargée de l'évaluation des risques relatifs à l'emploi de matières fertilisantes et de supports de culture.

### **3-3-3 Contamination des milieux aquatiques et des ressources en eau**

Le rejet en continu de médicaments et de leurs métabolites dans le milieu aquatique confère à ces molécules un caractère de pseudo-persistance (Fenet *et al.*, 2006).

Leur présence dans les milieux aquatiques dépend de leurs propriétés physico-chimiques et en particulier de leur hydrosolubilité, de la stabilité des molécules, de leur demi-vie. Ces demi-vies ont été calculées en laboratoire ou en conditions naturelles, mais les données sont très parcellaires : elles varient de plusieurs mois pour l'acide clofibrique et la carbamazépine à quelques heures ou quelques jours pour le diclofénac, le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine ou l'ibuprofène (Andreozzi *et al.*, 2003). Par contre, les données sont très limitées pour les processus de dégradation dans les eaux de surface continentale, voire inexistantes pour les milieux côtiers et estuariens ainsi que pour l'adsorption sur les particules en suspension et les sédiments (Garric et Ferrari, 2004).

#### **3-3-3-1 Les eaux résiduaires**

Les eaux résiduaires urbaines sont amenées aux stations d'épuration par le réseau. Ces stations n'ont pas été conçues pour traiter spécifiquement des composés organiques à l'état de traces comme le sont les médicaments.

##### **3-3-3-1-1-L'efficacité des stations d'épuration (STEP)**

Dans les STEP, la biodégradation conduit à des transformations très variables selon les molécules. Par exemple, l'ibuprofène est détruit à des taux de 60 à 96 % (Bendz *et al.*, 2005 ; Carballa *et al.*, 2004) alors que la carbamazépine l'est à des taux de biodégradation de moins de 10 à 30 % (Joss *et al.*, 2005). L'efficacité des traitements d'épuration est relativement faible pour le clofibrate car elle ne serait que de 6 à 50 % d'après les observations de Stumpf *et al.* (1999) faites au Brésil.

Vieno *et al.* (2006) ont même observé des concentrations supérieures dans les effluents par rapport aux affluents pour la carbamazépine. Heberer (2002a) a observé des valeurs maximales très élevées dans les affluents et effluents de diverses STEP à Berlin pour la caféine (640 et 3  $\mu\text{g/L}$ ), pour la carbamazépine (3,80 et 5,00  $\mu\text{g/L}$ ), l'acide clofibrique (0,95 et 0,73  $\mu\text{g/L}$ ), et le diclofénac (7,10 et 4,70  $\mu\text{g/L}$ ). Le calcul du rapport entre les concentrations moyennes des effluents et des affluents montre aussi des différences notoires dans l'efficacité des stations d'épuration : 0 % pour l'acide clofibrique, 8 % pour la carbamazépine, 17 % pour le diclofénac et 99,9 % pour la caféine (quand même présente à 180 ng/L dans les effluents).

##### **3-3-3-1-2-Quelques exemples de contamination**

###### **3-3-3-1-2-1 Les anticancéreux**

Les médicaments anticancéreux se retrouvent de façon sporadique dans les effluents des STEP via les eaux d'égoûts domestiques car leur demi-vie d'élimination corporelle est assez longue. Un des problèmes à résoudre est qu'ils ne semblent pas bien éliminés par les stations d'épuration. Ces médicaments sont, de plus, très persistants dans l'environnement car très peu biodégradables (Kümmerer *et al.*, 1997 et 2000).

Des médicaments anticancéreux excrétés par des malades sont présents dans les effluents de centres hospitalo-universitaires à des concentrations moyennes de 146 et 109 ng/L avec des pointes de 4 500 et 3 000 ng/L respectivement pour le cyclophosphamide et l'ifosfamide ou des pointes de 3 000 ng/L pour le platine (Balaguer *et al.*, 1999 ; Pillon *et al.*, 2005).

Sur les bases de cette épuration médiocre, il n'est pas surprenant que le cyclophosphamide ait été trouvé par Heberer (2002) dans les effluents de stations de traitement d'eaux hospitalières à côté d'autres médicaments cytostatiques mais aussi à des concentrations de 38 ng/L dans des effluents d'une seule des huit STEP étudiées au Canada (Brun *et al.*, 2006) et de 2,2 à 10,1 ng/L dans l'eau de la rivière Lambro en Italie (Zuccato *et al.*, 2000). Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont été détectés dans les affluents de stations d'épuration municipales à des concentrations à peu près identiques à celles d'effluents, ce qui démontre la faible biodégradation de ces composés avec des teneurs maximales de 149 ng/L pour le cyclophosphamide comme l'ont rapporté Steger-Hartmann *et al.* (1996, 1997) et de 1,91 µg/L pour l'ifosfamide (Kümmerer *et al.*, 1997). Le cyclophosphamide et l'ifosfamide (jusqu'à 2 900 ng/L) mais aussi le cis-platine et la bléomycine (de 10 à 19 ng/L) ont été aussi retrouvés en sortie des stations d'épuration par Aherne *et al.* (1985).

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont un métabolite actif, l'isophosphoramide moutarde (IPM) qui est très réactive et donc non utilisée en thérapeutique. En réalisant par glucosidation les dérivés β-D- et β-L-Glc-IPM, Kümmerer *et al.* (2000) ont obtenu des substances ayant des activités anti-cancéreuses avec moins d'effets secondaires pour les patients mais avec une biodégradabilité plus élevée pour le dérivé β-D que pour le β-L ce qui montre qu'il peut y avoir des différences importantes en fonction de la stéréochimie des énantiomères (respectivement 53 % et 7 % dans le test en récipient clos pendant 28 jours). La sélection des énantiomères pourrait être aussi une piste de sélection de composés en fonction de leur efficacité thérapeutique et de leur impact environnemental.

La présence du tamoxifène, anti-estrogénique utilisé dans le cancer du sein, a été rapportée en Grande Bretagne dans les eaux résiduaires et les concentrations dans les effluents des STEP variaient de 146 à 369 ng/L (Roberts et Thomas, 2006). Le tamoxifène n'était pas détruit dans les STEP et il a même été retrouvé dans l'estuaire de la rivière Tyne à des concentrations de 27 à 212 ng/L avec une moyenne de 53 ng/L (Thomas et Hilton, 2004 ; Roberts et Thomas, 2006).

Les dérivés du platine, carboplatine et cisplatine, représentent une autre classe d'antinéoplasiques utilisés en thérapeutique humaine. Ils sont présents dans les effluents des hôpitaux sous forme inchangée à des concentrations moyennes quotidiennes au maximum de 0,6 µg/L en Pt total (Kümmerer *et al.*, 1999). Bien que la majorité de la dose absorbée soit excrétée par l'urine dans les premiers jours du traitement, environ 30 % persistent dans l'organisme et continuent à être éliminés pendant des années ce qui expliquerait la présence du platine dans les eaux résiduaires municipales. Il semble que leur potentiel à persister en milieu aqueux après traitement soit assez élevé d'après Falter et Wilken (1999). Le platine provenant des pots d'échappement catalytiques peut aussi contribuer à la charge environnementale.

### **3-3-3-1-2-2 Les antibiotiques**

La présence de traces de résidus d'antibiotiques dans les eaux est une réalité.

Des antibiotiques ont été détectés dans les effluents d'élevage industriel ce qui n'est pas surprenant car on peut trouver jusqu'à plusieurs mg de tétracyclines par gramme de lisier (Carlson *et al.*, 2004). C'est le cas aussi des fluoroquinolones (Golet *et al.*, 2001).

Certains de ces antibiotiques sont faiblement dégradés par les STEP, en particulier les quinolones (ciprofloxacine, norfloxacine...), les nitro-imidazoles et les sulfonamides. Pour le sulfaméthoxazole, le taux d'élimination dépend du procédé de traitement : il était de - 5 à - 21 % dans une station à boues activées conventionnelle et montait à + ou - 80 % dans un bioréacteur à membrane (Göbel *et al.*, 2007), c'est dire l'influence du procédé utilisé ! Pour les macrolides, les taux de destruction ne dépassent pas 33 % dans l'étude de Göbel *et al.* (2007). Watkinson *et al.* (2007) ont évalué la dégradation de 28 antibiotiques dans des STEP conventionnelles à charbon activé ainsi que des stations utilisant la microfiltration et l'osmose inverse : si globalement les teneurs en antibiotiques sont réduites de 92 %, ils trouvent systématiquement dans les premières la ciprofloxacine, le

sulfaméthoxazole, la lyncomycine et le triméthoprime à des teneurs de 0,05 à 0,6  $\mu\text{g/L}$ , alors que dans les secondes, les teneurs en acide nalidixique, enrofloxacin, roxithromycine, norfloxacin, oleandomycine, triméthoprime, tylosine et lincomycine sont extrêmement basses (de 0,01 ng/L à 0,001 ng/L), ce qui n'empêche pas qu'ils soient systématiquement retrouvés.

La pénicilline G est bien détruite par les divers procédés de traitement d'eau comme la biosorption et les charbons activés (Aksu et Tunc, 2005).

Giger (2000) donne des taux de dégradation de la ciprofloxacine de l'ordre de 55 à 75 % suite au traitement aérobie des effluents municipaux. Une adsorption sur les boues joue un rôle épurateur important pour les quinolones qui sont éliminées autour de 90 % dans les STEP (Golet *et al.*, 2003). L'érythromycine et la roxithromycine, un de ses produits de dégradation, ont été retrouvés dans les effluents et les eaux de surface par Hirsch *et al.* (1999).

Les concentrations varient du ng/L au  $\mu\text{g/L}$  avec des teneurs parfois excessives dans les fermes piscicoles car environ 70 à 80 % des antibiotiques donnés dans la nourriture finissent dans l'environnement (Hektoen *et al.*, 1995). Par exemple, dans une étude portant sur 13 centres d'élevage intensif de poissons aux États Unis, Thurman *et al.*, 2003) ont trouvé des teneurs de 0,17 à 10  $\mu\text{g/L}$  d'oxytétracycline, de 0,10 à > 15  $\mu\text{g/L}$  de sulfadiméthoxine et de 0,10 à 0,61  $\mu\text{g/L}$  de tétracycline .

### **3-3-3-1-2-3 Les hormones**

Les concentrations en estrogènes sont plus élevées dans les effluents domestiques que dans les effluents industriels (Belfroid *et al.*, 1999). Les stéroïdes sont facilement adsorbés sur les sédiments et peuvent, comme de nombreux composés non polaires, s'accumuler dans les organismes des poissons ou d'autres organismes du milieu aquatique ou dans les boues des stations d'épuration (Heberer, 2002).

Des composés comme le  $17\beta$ -estradiol, le  $17\alpha$ -estradiol, l'estrone, le  $17\alpha$ -éthynylestradiol sont présents dans les effluents des STEP (Ternes *et al.*, 1999 ; Lishman *et al.*, 2006). Plus de 80 % sont éliminés dans les boues activées mais il se produit aussi des transformations d'estrogènes dans les STEP qui permettent de déconjuguer et d'oxyder des métabolites pour revenir aux molécules libres qui sont présentes dans les effluents (Baronti *et al.*, 2000 ; Ternes *et al.*, 1999). Par exemple, Cargouët *et al.* (2004) ou Branchereau *et al.* (2006) ont trouvé systématiquement l'estrone dans les échantillons prélevés dans la Seine, la Marne et l'Oise.

### **3-3-3-1-2-4 Les rétinoïdes**

Nous n'avons pas trouvé de publications relatant la présence de rétinoïdes dans les eaux bien que ce soient des substances naturelles mais aussi des molécules utilisées comme médicaments pour les problèmes cutanés (isotrétinoïne), dans les traitements anti-rides (trétinoïne) ou dans le traitement des leucémies (trétinoïne). La trétinoïne fait partie des 200 médicaments les plus vendus aux USA. Sur la base de la connaissance de leur photo-dégradation, il est possible de supposer qu'ils ne sont pas persistants dans l'environnement mais leurs produits de dégradation pourraient avoir encore une activité sur certaines cibles.

### **3-3-3-1-2-5 Les hypolipémiants**

Le composé le plus souvent voire systématiquement retrouvé dans les effluents des STEP est l'acide clofibrique, un métabolite du clofibrate. Il est administré à des doses assez élevées, de l'ordre du gramme par jour. C'est une molécule (acide 2,4-chlorophénoxy-2-méthyl propanoïque) de structure proche de celle de l'herbicide 2,4-D (acide 2,4-dichloro-phénoxyacétique). Il est présent dans toutes les eaux, aussi bien les eaux de boisson que les eaux souterraines et l'eau de mer. Heberer et Stan (1997) ont trouvé des quantités d'acide clofibrique allant jusqu'à 4  $\mu\text{g/L}$  dans les eaux souterraines et jusqu'à 270 ng/L dans des échantillons d'eau du robinet.

Il y en aurait de 1 à 2 ng/L dans la mer du Nord (Buser *et al.*, 1998b). Ces concentrations sont supérieures à celles du mécoprop qui étaient de 2,7 ng /L ce qui signifie qu'il est sans doute plus persistant mais aussi que ces molécules sont présentes à des concentrations qui sont du même ordre de grandeur que de nombreux pesticides ! Les apports dans la mer du Nord ont été évalués entre 50 et 100 tonnes par an par Buser *et al.* (1998b) ; ils ont également évalué la quantité stable d'acide clofibrique dans un des lacs étudiés en Suisse à 19 kg. Pour Daughton et Ternes (1999), les teneurs en acide clofibrique dans les échantillons analysés dans la mer du Nord sont plus importants (jusqu'à 78 ng/L) que ceux de l'acide 2,4 dichloro-phénoxyacétique (jusqu'à 27 ng/L). Il est donc possible d'affirmer que tous les écosystèmes marins et d'eau douce sont exposés à ce médicament.

### 3-3-3-1-2-6 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les taux de destruction dans les stations d'épuration d'eaux usées varient de 26 % à 92 % respectivement pour le diclofénac et l'ibuprofène d'après leurs mesures en amont et en aval mais ces taux peuvent varier fortement d'une station d'épuration à l'autre (Lindqvist *et al.* 2005) et aussi en fonction de l'âge des boues activées (Janex-Habibi *et al.*, 2004), ce qui ne facilite pas l'évaluation des risques !

Le **diclofénac** est assez mal éliminé, avec des taux variables de 17 à 70 % dans les stations d'épuration, ce qui explique sa présence assez fréquente dans les eaux de surface (Buser *et al.*, 1998a ; Tixier *et al.*, 2003). Son taux d'élimination dans les STEP est donc assez réduit, avec parfois des taux supérieurs dans les effluents que dans les affluents comme dans l'étude de Heberer et Feldmann (2005a,b). Il peut être dégradé par photo-oxydation (Buser *et al.*, 1998a ; Tixier *et al.*, 2003). Il importe cependant de rester prudent sur les valeurs des concentrations environnementales publiées car il existe des effets de matrice avec une sous-estimation pouvant aller jusqu'à 40 % (Reddersen et Heberer, 2003).

L'**ibuprofène** est le composé type des anti-inflammatoires non stéroïdiens retrouvés dans l'environnement. Il n'est pas entièrement métabolisé chez l'homme et peut donc entrer dans l'environnement sous forme de composé initial ou de métabolites (Buser *et al.*, 1999). Il est présent dans les eaux usées urbaines à des concentrations parfois élevées de 1,7 jusqu'à 3,8 µg/L selon Hilton et Thomas (2003) dans trois eaux usées urbaines. Les stations d'épuration en éliminent la plus grande partie avec un rendement > 95 % : Buser *et al.* (1999) ont montré la réduction importante de l'ibuprofène entre les teneurs des affluents (1 - 3,3 µg/L) et des effluents (de l'ordre du ng/L). Cette efficacité n'empêche pas qu'il ait été détecté à des concentrations de l'ordre du ng/L jusqu'à 5 µg/L dans les eaux superficielles dans de nombreux pays (Kolpin *et al.*, 2002 ; Andreozzi *et al.*, 2003 ; Metcalfe *et al.*, 2003, Rodriguez *et al.*, 2003).

L'**acide acétylsalicylique** semble bien dégradé dans les stations d'épuration et il est rarement retrouvé dans leurs effluents, tout comme le paracétamol. Néanmoins, Ternes *et al.* (1998) ont rapporté dans les effluents de stations d'épuration des concentrations inférieures au µg/L et dans les rivières des teneurs inférieures à 140 ng/L. Les auteurs ont aussi trouvé des métabolites comme l'acide salicylique (54 µg/L dans les influents de STEP) l'acide gentisique (6,8 µg/L) et l'acide hydroxyhippurique (6,8 µ/L) mais, dans les effluents, la teneur résiduelle n'est plus que 0,5 µg/L d'acide salicylique alors que les autres métabolites ont disparu.

### 3-3-3-1-2-7 Les β-bloquants

La plupart des bêta-bloquants comme le propranolol sont retrouvés dans les effluents des STEP sur le continent européen (Ternes, 1998 ; Sedlak et Pinkston, 2001 ; Andreozzi *et al.*, 2003) et américain (Hugget *et al.*, 2003) voire dans les eaux de surface. Vieno *et al.* (2006) indiquent des concentrations dans les effluents de trois STEP en Finlande de 910 à 1 070 ng/L pour le métoprolol et de 40 à 440 ng/L pour l'aténolol.

### 3-3-3-1-2-8 Les antidépresseurs et anxiolytiques

Le **diazépam** a été trouvé dans presque la moitié des échantillons d'eaux des stations d'épuration mais à des concentrations qui ne dépassaient pas 4 ng/L.

### 3-3-3-1-2-9 Les anticonvulsivants

Les produits les plus concernés, parmi les anticonvulsivants, sont la **carbamazépine** et la **primidone** qui sont omniprésents dans les eaux. La carbamazépine est très peu éliminée par les traitements dans les STEP moins de 10 % pour Ternes (1998) et de l'ordre de 8 % pour Heberer et Feldman (2005a,b) puisqu'elle a été mesurée à des teneurs allant jusqu'à 1 µg/L dans leurs effluents mais aussi dans les eaux de surface (Andreozzi *et al.*, 2003). Vieno *et al.* (2006) ont même retrouvé des concentrations supérieures à celles des affluents, également autour de 1 µg/L.

### 3-3-3-1-2-10 Les analgésiques et antipyrétiques

Certains analgésiques puissants comme le métamizole sont utilisés en milieu hospitalier. Feldmann *et al.* (2007) ont calculé les charges de résidus de ce médicament ainsi que les trois métabolites ultimes (aminoantipyrine, 4-acétyl-aminoantipyrine et 4-formyl-aminoantipyrine) sur la base des consommations des hôpitaux relevant de la station d'épuration objet des trois semaines de l'étude. Ces estimations se sont avérées supérieures aux concentrations et charges réelles. Néanmoins les charges mesurées restent très significatives : de 1 898 à 3 103 g /semaine pour le dérivé formylé et de 6 529 à 10 511 g /semaine pour les deux autres métabolites dans les affluents de la STEP la plus importante.

Les antipyrétiques sont parfois trouvés à des concentrations élevées, comme l'ont montré Togola et Budzinski (2008), dans les effluents de stations d'épuration de l'Hérault avec l'aspirine (23,5 - 51,5 ng/L) et le paracétamol (108,1 - 1 1308 ng/L) qui voisinent avec la caféine (255,1 - 2 213 ng/L) d'origine à la fois médicamenteuse et, surtout, alimentaire.

Le paracétamol a été retrouvé dans les effluents de stations d'épuration canadiennes à des concentrations moyennes de 1,9 µg/L mais le lagunage s'est avéré une méthode intéressante car ce composé n'est plus présent après utilisation de ce procédé, sans doute en relation avec des temps de rétention plus longs (Brun *et al.*, 2006).

### 3-3-3-1-2-11 Les produits de contraste

Les **composés iodés organiques** (iopamidol, iopromide, ioméprol, iohexol) représentent la classe la plus présente de ces produits de contraste dans les effluents urbains. Utilisés en grande quantité dans les hôpitaux et dans les cliniques, ils sont les principaux contributeurs à la charge en dérivés organiques halogénés dans leurs eaux résiduaires (Gartiser *et al.*, 1996). Des concentrations allant jusqu'à 130 µg/L d'iode organique y ont été mesurées par Oleksy-Frenzel *et al.* (2000) et même au-delà de 10 mg d'Iode / litre de composants organiques iodés dans les affluents et effluents d'une STEP municipale de Berlin, sans qu'il y ait de dégradation.

Les acides iothalamique et ioxithalamique ont aussi été détectés à des concentrations de l'ordre du ng/L dans les affluents et effluents de STEP et dans les eaux de surface alors que le diatrizoate, l'iohexol, l'iopamidol, l'iopromide et le ioméprol se retrouvent à des concentrations de l'ordre du µg/L (Ternes et Hirsch, 2000) : les concentrations ont atteint 15 µg/L pour l'iopamidol et 11 µg/L pour l'iopromide. Ces auteurs ont aussi trouvé dans une station d'épuration près de Francfort-sur-le-Main deux autres agents de contraste, le diatrizoate non commercialisé en France et l'ioméprol à des concentrations allant jusqu'à 8,7 µg/L. Ces différents agents de contraste ont été détectés dans les fleuves allemands à de nombreuses reprises avec des valeurs médianes jusqu'à 0,49 µg/L pour l'iopamidol et jusqu'à 0,23 µg/L pour le diatrizoate. Les valeurs maximales pour le diatrizoate

dépassant 100  $\mu\text{g/L}$  indiquent des concentrations locales particulièrement élevées surtout dans les petites rivières dans lesquelles se déchargent les stations d'épuration, du fait de leurs faibles débits.

Les traitements aérobies par les boues activées sont sans effet sur l'iopromide car il reste dans la phase aqueuse avec des teneurs élevées de 6,60 à 9,30  $\mu\text{g/L}$  (Carballa *et al.*, 2004). Si leur adsorption sur les charbons activés est incomplète (Baus, 2002), des investigations relatives au taux d'élimination de cinq produits de contraste iodés par Seitz *et al.* (2005) ont montré que l'acide diatrizoïque, substance non ionique, n'est pas significativement détruit dans les processus de traitement de l'eau alors que les produits de contraste non ionique (ioméprol, iopromide, iohexol, iopamidol) peuvent être réduits de 75 % environ dont 33 % par l'ozonation intermédiaire. En l'absence de la proximité d'un hôpital, ce composé n'est pas retrouvé dans les affluents d'une STEP alors que des teneurs élevées sont présentes dans les affluents d'une autre STEP (3 840 ng/L) en relation avec la présence d'hôpitaux et encore plus élevés dans les effluents (5 060 ng/L) (Clara *et al.*, 2005). Kalsch (1999) a observé que ces composés étaient résistants à l'élimination dans les STEP mais aussi que, dans les rivières, ils n'avaient pas tendance à la dégradation. De plus, quand des transformations survenaient elles aboutissaient à des métabolites nouveaux résistants et non identifiés.

Cette faible dégradation dans les STEP est confirmée par von Gunten *et al.* (2005) même avec des concentrations en ozone de 5 mg/L.

#### **3-3-3-1-2-12 Les produits de diagnostic**

Parmi les **lanthanides**, le gadolinium, utilisé en IRM sous forme de dérivés organiques, est présent dans les effluents des hôpitaux et des STEP à des taux pouvant atteindre 100  $\mu\text{g/L}$  mais il est aussi présent dans les eaux de surface contaminées (Kümmerer et Helmers, 2000a ; Elbaz-Poulichet *et al.*, 2002 ; Heberer, 2002) avec des teneurs de 0,2  $\mu\text{g/L}$  très supérieures aux valeurs naturelles de fond de 0,001  $\mu\text{g/L}$  (Bau et Dulski, 1996). Elbaz-Poulichet *et al.* (2002) ont observé la présence du gadolinium dans l'étang de Thau et son bassin, en relation probable avec cette utilisation médicale.

#### **3-3-3-1-2-13 Les radionucléides**

Les titulaires d'une autorisation de détention de **radionucléides** par l'IRSN sur le territoire national sont au nombre de plusieurs milliers. Or l'usage de produits radiopharmaceutiques à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut entraîner des rejets d'effluents radioactifs dans les réseaux d'eaux usées. Pour les produits à période radioactive courte inférieure à 100 jours, le traitement in situ par décroissance radioactive est toléré dans le respect du dispositif réglementaire, après séjour dans des cuves tampons. Malgré tout, des radionucléides comme l'iode 131 et 123, le technétium 99m, le thallium 201, le gallium 67 et l'indium 111 ont été retrouvés dans les effluents bruts à l'entrée de la station d'épuration du district de Caen et de l'iode 131 dans les sédiments de l'Orne, en aval de la station (ACRO 2001). L'iode 131 et le technétium 99m sont fréquemment détectés dans d'autres stations d'épuration. S'ils ne présentent que des risques limités du point de vue radiologique en raison de la dose radiologique engagée, la toxicité propre de la molécule porteuse est à prendre en considération (Adam *et al.*, 2006).

#### **3-3-3-1-2-14 Publications relatives à des mélanges de médicaments**

Andreozzi *et al.* (2003) ont retrouvé en sortie de stations d'épuration des concentrations d'ibuprofène, pourtant sensible à la biodégradation, de carbamazépine et de gemfibrozil de l'ordre du  $\mu\text{g/l}$  et de l'acébutolol à des teneurs de 0,1  $\mu\text{g/L}$ . Gomez *et al.* (2007) ont aussi observé des teneurs de l'ordre du  $\mu\text{g/L}$  dans les effluents d'une STEP à proximité d'un hôpital pour l'ibuprofène, la codéine, la caféine et son métabolite, la 1,7-diméthyl-xanthine et de l'ordre de 160 à 900 ng/L pour l'acétaminophène, la carbamazépine et le diclofénac, l'efficacité de cette STEP variant de 20 % pour la carbamazépine à 99 % pour le paracétamol. Des constatations un peu différentes ont été faites par Fenet *et al.* (2006) à la sortie de deux types de stations d'épuration, l'une par lagunage semblerait plus efficace pour la carbamazépine, l'autre par boues activées éliminerait bien les AINS. L'efficacité des

STEP varie de 40 à 65 % pour les anti-inflammatoires, autour de 65 % pour le 17 $\beta$ -estradiol et de 60 % pour le sulfaméthoxazole mais les concentrations en estrone augmentent du fait de l'oxydation partielle du 17 $\beta$ -estradiol dans les réservoirs d'aération (Carballa *et al.*, 2007).

Jones *et al.* (2003) ont montré la présence d'ibuprofène, de paracétamol, de salbutamol, de propranolol et d'acide méfénamique aussi bien dans les affluents que dans les effluents de stations d'épuration d'eaux municipales, ce qui confirme que la dégradation n'est pas totale.

### 3-3-3-1-3 Les facteurs défavorables dans le traitement des résidus médicamenteux

En dehors des problèmes d'efficacité des STEP vis-à-vis des résidus de médicaments, certains phénomènes néfastes peuvent aussi se produire dans les stations d'épuration :

- la déconjugaison des molécules éliminées sous forme glucurono- ou sulfo-conjuguée (Lishman *et al.*, 2006)
- la conversion partielle en estrone du 17- $\beta$ -estradiol (Carballa *et al.*, 2004),
- la réduction de médicaments acides,
- l'absence d'absorption par les boues des substances les plus hydrophiles que l'on retrouve donc plus facilement à la sortie des stations (cas de la carbamazépine),
- la concentration des substances lipophiles par adsorption dans les boues qui peut poser un problème sanitaire si ces boues sont épandues à des fins agricoles,
- la photodégradation dans les procédés de lagunage,
- d'autres facteurs ne sont pas liés au procédé de traitement de l'eau comme c'est le cas du régime des pluies : Ternes (1998) a observé près de Francfort-sur-le-Main qu'au cours d'une période de temps très pluvieux, l'augmentation du flux d'eau à traiter a fait chuter considérablement l'efficacité du traitement qui est passé de 60 % en moyenne en période normale à moins de 5 %.

### 3-3-3-2 Les eaux de surface

Les résidus de médicaments non retenus ou non éliminés directement dans les stations d'épuration sont rejetés dans les eaux de surface par leurs effluents. Leurs concentrations sont abaissées soit par dilution soit par photodégradation, mais celle-ci est également très variable d'une molécule à l'autre comme l'ont montré Andreozzi *et al.* (2003) : la demi-vie de la carbamazépine par photodégradation en hiver est de 100 jours tandis que celle du diclofénac est de cinq jours seulement.

Il y a relativement peu de données pour les **anticancéreux** : Kümmerer *et al.* (1997) ont calculé une concentration prévisible dans l'environnement (PEC) de 0,8 ng/L pour l'ifosfamide dans les eaux de surface allemandes.

De nombreuses classes d'**antibiotiques** sont assez souvent présentes dans les eaux de surface :

- les macrolides comme la lincomycine (Boxall *et al.*, 2005 ; Kolpin *et al.*, 2002), la clarithromycine, l'érythromycine, la roxithromycine (Hirsch *et al.*, 1999), la tylosine (Ashton *et al.*, 2004 ; Daughton et Ternes, 1999),
- les fluoroquinolones : ciprofloxacine et norfloxacine (Kolpin *et al.*, 2002),
- les tétracyclines : chlortétracycline (Kolpin *et al.*, 2002),
- les sulfonamides : sulfadiazine (Boxall *et al.*, 2005), sulfaméthoxazole (Hirsch *et al.*, 1999).

Kolpin *et al.* (2002) ont détecté des traces d'antibiotiques dans 50 % des eaux des 139 sites étudiés sur le territoire américain.

Une étude de Budzinski et Togola (2006), dans différents estuaires en France, a montré que, si la Gironde et la Loire semblent relativement peu touchées par une pollution malgré un pic à 228 ng/L

de carbamazépine dans cette dernière, il n'en est pas de même pour l'Adour et surtout pour la Seine où les concentrations de carbamazépine restent stables autour de 100 ng/L sur des distances de l'ordre de 150 km en amont des estuaires (tableau IX).

**Tableau IX :** Concentrations extrêmes (ng/L) mesurées dans les différents estuaires en France (Budzinski et Togola, 2006)

	<b>Gironde</b>	<b>Loire</b>	<b>Adour</b>	<b>Seine</b>
Aspirine	ld-0	ld-27	8-28	0-0
Caféine	ld-5	ld-73	0-2	40-860
Diclofénac	ld-1	ld-6	8-23	0-28
Gemfibrozil	ld-1	ld-2	1-9	0-15
Ibuprofène	ld-2	ld-9	14-37	0-45
Kétoprofène	ld-3	ld-9	0-0	0-12
Naproxène	ld-1	ld-8	1-6	0-103
Carbamazépine	ld-2	ld-228	0-8	9-132

ld : limite de détection

Togola et Budzinski (2008) ont aussi observé une contamination des eaux de surface de l'Hérault par la caféine, la carbamazépine, le diclofénac, le gemfibrozil, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, le nordiazépam et le paracétamol.

Des modélisations de concentrations dans les eaux de rivière ont été proposées par Johnson *et al.* (2007) pour le diclofénac et le propranolol à partir des quantités consommées, de leur élimination chez l'homme et de leur devenir potentiel dans les STEP d'un même bassin versant. Ils arrivent ainsi à des prédictions de teneurs de 1ng/L ou moins dans des conditions de flux défavorables mais dans les effluents de certaines petites STEP, ces teneurs peuvent augmenter à 25 ng/L. De bonnes valeurs prédictives ont aussi été calculées par Heberer et Feldman (2005) également pour le diclofénac dans les effluents de STEP (respectivement 2 087 - 3 360 g / semaine calculés et 2 192 mesurés) et la carbamazépine (4 353 - 5 047 g / semaine calculés et 3 219 mesurés)

Certains des **produits de contraste** sont employés dans le monde en quantités de l'ordre de 3 000 tonnes. En Allemagne, les divers agents de contraste sont consommés à hauteur de 100 tonnes par an. Cette utilisation importante, couplée à un métabolisme humain extrêmement réduit puisque 95 % sont éliminés sans transformation ainsi qu'à une élimination médiocre dans les STEP de l'ordre de 10 %, aboutissent à une accumulation environnementale élevée et persistante (Steger-Hartmann *et al.*, 2000).

Dans les rivières américaines les taux moyens de carbamazépine sont de 60 ng/L dans l'eau et de 4,2 ng/mg dans les sédiments (Thaker, 2005). Elle a aussi été retrouvée de façon ubiquitaire dans l'Elbe et dans d'autres rivières d'Allemagne (Wiegel *et al.*, 2004) et sa concentration excède parfois 1 µg/L dans d'autres rivières (Ternes, 1998 ; Heberer, 2002).

### 3-3-3-3 Les eaux marines

Il est surprenant d'apprendre qu'entre 1972 et 1983, il existait un site d'enfouissement de déchets en eaux profondes qui recevait de 30 à 280 millions de litres de déchets pharmaceutiques par an. Ce dépôt avait été établi en « offshore » aux USA à 74 km au nord d'Arecibo (Porto Rico) et couvrait environ 500 km<sup>2</sup> sans que l'on puisse en connaître les conséquences environnementales !

En France, des prélèvements ont été effectués dans la calanque de Cortiou à 300 m du rejet d'une station d'épuration de Marseille qui ne fait pas appel à une épuration biologique. Ils ont montré des niveaux de concentration particulièrement élevés entre 200 et 8 000 ng/L pour l'aspirine, le diclofénac, le naproxène, l'ibuprofène, le kétoprofène et la caféine et entre 3 et 100 ng/L pour le

diazépam, le nordiazépam, l'amitriptyline, la carbamazépine et le gemfibrozil (Budzinski et Togola, 2006).

La mer du Nord contiendrait aussi des quantités de 1 à 2 ng/L d'acide clofibrique, ce qui représente des tonnages impressionnants de 48 à 96 tonnes (Buser *et al.*, 1998b) mais encore faut-il que les concentrations soient homogènes.

Les eaux de mer peuvent être contaminées par les résidus d'antibiotiques utilisés pour l'élevage intensif des crevettes et des saumons qui se fait dans les mangroves (Cabello, 2006).

### 3-3-3-4 Les eaux souterraines

Les eaux souterraines n'englobent pas que les nappes phréatiques. Elles représentent un ensemble assez hétérogène dont la vulnérabilité est très variable selon la profondeur, la nature des terrains et la protection géologique.

Les écarts de concentration suivants ont été observés pour de nombreux médicaments à Berlin par Heberer *et al.* (1997, 2002) dans les eaux souterraines destinées à alimenter une usine de potabilisation : diclofénac (nd<sup>a</sup> - 380 ng/L), gemfibrozil (nd<sup>a</sup> - 340 ng/L), ibuprofène (nd<sup>a</sup> - 200 ng/L), ketoprofène (nd<sup>a</sup> - 30 ng/l), primidone (nd<sup>a</sup> - 690 ng/l), phénazone (nd<sup>a</sup> - 1 250 ng/l), propylphénazone (nd<sup>a</sup> - 1 465 ng/L), N - méthylphénacétine (métabolite de la phénacétine, nd<sup>a</sup> - 470 ng/L), acide salicylique (nd<sup>a</sup> - 1 225 ng/L), fénofibrate (nd<sup>a</sup> - 45 ng/L), acide gentisique (nd<sup>a</sup> - 540 ng/L) et acide clofibrique (nd<sup>a</sup> - 7 300 ng/L). Toujours en Allemagne, Sacher *et al.* (2001) ont retrouvé des molécules pharmaceutiques dans 39 des 105 échantillons d'eaux souterraines à des concentrations de l'ordre de 10 ng/L, comme des  $\beta$ -bloquants, des analgésiques, la carbamazépine, le diclofénac, des antibiotiques et des produits de contraste iodés comme l'iopamidol. Holm *et al.* (1995) ont aussi rapporté la présence de sulfonamides, de propylphénazone et d'acide di-allyl barbiturique provenant de rejets sur les sols de l'industrie pharmaceutique au Danemark.

Le sotalol, un  $\beta$ -bloquant, a été détecté par Sacher *et al.* (2001) à des concentrations maximales de 560 ng/L dans trois échantillons d'eaux souterraines du Baden-Württemberg en Allemagne.

Des sulfonamides comme la sulfaméthazine (Hamscher *et al.*, 2005) et le sulfaméthoxazole (Sacher *et al.*, 2001) ont été trouvés dans les eaux souterraines à des concentrations pouvant aller respectivement jusqu'à 240 et 410 ng/L. Plus surprenante, la présence de tétracycline observée par Krapac *et al.* (2005) car celle-ci a la propriété de s'adsorber très fortement à la matière organique des sols et des sédiments. Les  $\beta$ -lactamines ne sont pratiquement jamais rencontrées du fait d'une forte capacité d'hydrolyse par les  $\beta$ -lactamases des bactéries environnementales.

A titre anecdotique, Genicola (*in* Daughton et Ternes, 1999) a mesuré des teneurs en diazépam dans les eaux souterraines d'un puits de surveillance près d'Atlantic City dans le New Jersey (USA) d'environ 10 à 40  $\mu$ g/L probablement en relation avec une décharge où des industries pharmaceutiques déposaient des produits chimiques.

La carbamazépine est aussi présente dans les eaux souterraines (Seiler *et al.*, 1999 ; Sacher *et al.*, 2001 ; Ternes *et al.*, 2001) parfois en présence de la primidone (Ternes, 2001).

Les concentrations maximales dans les eaux souterraines d'agents de contraste ont atteint jusqu'à 2,4  $\mu$ g/L. Les charges de produits de contraste sont plus élevées en semaine, en relation avec l'intensité de leur utilisation. Heberer (2002) assure qu'il faut s'attendre à avoir des valeurs élevées de ces dérivés iodés dans tous les pays dont l'activité médicale est très développée.

### 3-3-3-5 Les eaux destinées à la consommation humaine

On estime généralement que l'eau du robinet est exempte de tout polluant en raison des traitements de potabilisation. Certes dans la majorité des cas, les eaux analysées ne contenaient pas de résidus pharmaceutiques mais plusieurs auteurs ont retrouvé des molécules médicamenteuses dans les eaux de boisson (Tauxe-Wuersch *et al.*, 2005), notamment des anticancéreux comme le méthotrexate et la bléomycine (Aherme *et al.*, 1985 et Ternes, 1998), mais aussi la carbamazépine ou le gemfibrozil (Drewes *et al.*, 2002 ; Stan *et al.*, 1994), ou encore le diazépam 19,6 - 23,5 ng/L (Zuccato *et al.*, 2000).

Jones *et al.* (2005) ont fait une revue des contaminations des eaux de boisson à travers le monde ; les composés présents aux concentrations maximales suivantes (en ng/L) étaient : le bezafibrate (27 - Allemagne), la bléomycine (13 - UK), l'acide clofibrigue (270 - Allemagne), la carbamazépine (258 - USA), le diazépam (23,5 - Italie), le diclofénac (6 - Allemagne), le gemfibrosil (70 - Canada), la phénazone (400 - Allemagne), la propylphénazone (120 - Allemagne) et la tylosine (1,7 - Italie). Ces résultats montrent les limites des méthodes de traitement (par ailleurs très hétérogènes) car le gemfibrozil et la carbamazépine ne sont pas complètement retenus même dans des stations utilisant l'ozonation et les charbons activés : ils étaient présents dans les eaux de quatre des dix villes utilisant des traitements combinés (Tauber, 2003). Dans des échantillons d'eau du robinet à Berlin, Heberer (2002) donne des valeurs allant jusqu'à 170 ng/L pour l'acide clofibrigue, de 80 ng/L pour la propylphénazone et des traces pour le diclofénac.

Plus récemment, en France, une étude de Togola et Budzinski (2008) a montré la présence dans les eaux de boisson de l'amitryptiline (nd - 1,4 ng/L), la carbamazépine (nd - 43,2 ng/L), le diclofénac (nd - 2,5 ng/L), l'ibuprofène (nd - 0,6 ng/L), le kétoprofène (nd - 3,0 ng/L), le naproxène (nd - 0,2 ng/L), le paracétamol (nd - 210,1ng/L) et la caféine (nd - 22,9ng/L), en relation avec les teneurs observées dans les effluents de la station d'épuration. La même équipe avait déjà publié des résultats montrant la présence de paracétamol (jusqu'à 211 ng/L), de caféine et de diclofénac dans plusieurs réservoirs d'eau potable de l'Hérault (Rabiet *et al.*, 2006).

Les produits de contraste ont aussi été détectés dans les eaux de boisson. C'est ainsi qu'à Berlin, des valeurs de plus de 10 µg Iode /l ont été mesurées non seulement dans les eaux usées et de surface mais aussi dans des échantillons d'eaux de boisson (Putschew *et al.*, 2000).

Le **diazépam** a été trouvé dans presque la moitié des échantillons d'eaux des stations d'épuration mais à des concentrations qui ne dépassaient pas 4 ng/L. La dégradation par ozonation directe du diazépam est plus lente que la réaction avec les radicaux O<sup>-</sup> (Huber *et al.*, 2003 ; Naghashkar et El-Din, 2005) mais l'efficacité reste limitée à environ 24 %.

### 3-3-3-6 Les sédiments

Bien que les études soient assez peu nombreuses (Hernando *et al.*, 2006), elles sont très intéressantes en raison des concentrations qui y sont observées.

De nombreux antibiotiques ont été mesurés dans les sédiments à des concentrations parfois élevées : la tylosine jusqu'à 578 ng/kg et même 2 640 ng/kg en Italie (Zuccato *et al.*, 2000). Citons encore la présence d'érythromycine à des concentrations de 400 à 600 ng/kg dans le Pô, la spiramycine jusqu'à 2 900 ng/kg, l'ibuprofène (220 ng/kg) dans les sédiments de la rivière Lambro (Zuccato *et al.*, 2000).

La persistance de l'oxytétracycline a été étudiée par Jacobsen et Berglind (1988) dans les sédiments autour de quatre fermes d'élevage de poissons après utilisation de cet antibiotique : il s'est avéré que les concentrations variaient de 0,1 à 4,9 mg/kg de matière sèche et que l'antibiotique pouvait provoquer des effets antimicrobiens pendant une durée de 12 semaines après administration. La demi-vie de l'oxytétracycline dans les sédiments a été évaluée à 10 semaines.

Une autre étude de Hektoen *et al.* (1995) a été réalisée dans des sédiments marins pour étudier la persistance de plusieurs antibiotiques, l'oxytétracycline, l'acide oxolinique, la fluméquine, la sarafloxacin, le florfenicol, la sulfadiazine et le triméthoprim. Les sédiments ont été placés dans des boîtes en polyéthylène et immergés à 15 mètres de profondeur pendant 180 à 230 jours, après y avoir ajouté les antibiotiques. Les plus persistants dans les sédiments les plus profonds (5 - 7 cm) sont les quatre premiers antibiotiques cités avec des demi-vies de l'ordre de 300 jours. Dans les couches superficielles des sédiments (0 - 1 cm), les antibiotiques comme l'oxytétracycline sont épurés plus rapidement (demi-vie de 151 jours) probablement, comme le précisent les auteurs, à cause d'une redistribution par léchage que par une véritable dégradation. Le florfenicol se dégrade assez vite avec une demi-vie de 4,5 jours et un métabolite a été identifié, le florfenicol-amine.

Les sédiments peuvent aussi contenir des concentrations élevées de résidus de médicaments, en particulier des antibiotiques provenant des fermes piscicoles : par exemple, l'oxytétracycline était présente à des concentrations de 0,1 à 4,9 mg/kg de matière sèche dans l'observation de Jacobsen et Berglind (1988).

Les connaissances sur le devenir des molécules médicamenteuses dans les sédiments sont très limitées. Or ce compartiment de l'environnement des rivières est loin d'être inerte et comporte des micro-organismes capables de les métaboliser et de fortes concentrations y ont été observées. C'est le cas notamment des tétracyclines (Golet *et al.*, 2002 ; Hektoen *et al.*, 1995) et des estrogènes (Ternes *et al.*, 2002 ; Lopez *et al.*, 2001) ou encore d'antiparasitaires comme l'ivermectine (Löffler et Ternes, 2003). Les résidus d'antibiotiques qui restent dans les sédiments peuvent alors altérer la composition de la microflore et y sélectionner des bactéries antibiorésistantes (Cabello, 2006).

### **3-3-4 Les aliments**

#### **3-3-4-1 Aspect environnemental**

Une contamination des aliments n'est certainement pas à exclure. Bien qu'il n'existe pratiquement pas d'études sur les transferts de médicaments dans les végétaux, leur présence est envisageable en raison de plusieurs facteurs :

- certains médicaments sont administrés à des fins de production comme les antibiotiques ou des hormones et il est probable que des résidus soient présents dans la chair des animaux destinés à la consommation ou dans le lait et produits dérivés ; mais d'autres médicaments utilisés en thérapeutique vétérinaire peuvent aussi être concernés,
- les sols contaminés par les excréments des animaux d'élevage sont parfois utilisés pour des productions végétales,
- les sols peuvent aussi être contaminés par les médicaments ou leurs métabolites encore présents dans les boues des stations d'épuration qui sont épandues sur les champs.

Il serait donc utile d'établir un bilan de la présence de ces résidus de médicaments dans les boues des stations d'épuration utilisées sur les sols, mais aussi dans les viandes, les poissons, le lait et les végétaux pour mieux évaluer les risques pour l'homme qui ne sont abordés que par la consommation d'eau.

#### **3-3-4-2 L'état de la réglementation relative à la sécurité sanitaire**

Les dispositions législatives et réglementaires ont eu comme premier objectif d'assurer la protection des personnes, consommateurs ou patients, et d'assurer l'encadrement de la mise sur le marché des médicaments y compris leur production et leur élimination. La protection de l'environnement est un objectif qui a vu son importance croître au long de ces dernières années, notamment en intégrant le principe de précaution et la nécessité de considérer l'ensemble du cycle de

vie des produits, du berceau à la tombe. La protection des milieux, en particulier au regard du risque chimique, a amené les autorités à promouvoir des règles visant à déterminer des teneurs en contaminants qui soient compatibles avec le respect de la santé publique et de la biosphère ; dans cette logique, en particulier pour l'eau, premier fluide alimentaire et industriel, une liste de substances prioritaires a été établie. La recherche de contaminants issus des pollutions diffuses a commencé avec les nitrates puis avec d'autres substances telles que les polluants organiques persistants. Aujourd'hui, un pas supplémentaire devrait être franchi par la recherche de contaminants issus de l'emploi de produits qui ne sont pas destinés à être mis dans l'environnement mais qui y sont présents par les effluents liés à la consommation qui en est faite par les patients.

La sécurité sanitaire concernant les aliments fait l'objet de nombreuses dispositions législatives et réglementaires dans le cadre du droit national (Code de la Santé Publique, Code Rural, Code de la Consommation). Sur le plan communautaire, on peut retenir la parution en 1990 du Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 qui a établi une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

La définition des résidus de médicaments vétérinaires donnée par ce règlement comprend « toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré ».

Différents règlements ultérieurs modifiant le Règlement 2377/90 ont fait évoluer les listes communautaires des substances concernées.

Par ailleurs, le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) constitué en 1956 a, selon les informations délivrées sur le site internet de cet organisme, évalué plus de 1 500 additifs alimentaires, environ 40 contaminants et substances toxiques d'origine naturelle et les résidus d'environ 90 médicaments vétérinaires.

La première réunion du Comité Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) qui s'est tenue en 1986 (Washington) a émis des recommandations. La 32<sup>ème</sup> session du JEFCA a été entièrement consacrée à l'évaluation des médicaments vétérinaires dans les aliments et a été suivie de plusieurs réunions ayant le même objet.

Aujourd'hui la révision du Règlement 2377/90 est engagée. Parmi les raisons invoquées par la Commission :

- « a- *la disponibilité de médicaments vétérinaires a diminué dans une proportion telle que les effets sont nocifs pour la santé publique, la santé des animaux et leur bien-être,*
- b- *des normes internationales soutenues par l'UE ne peuvent être intégrées dans la législation communautaire sans une nouvelle évaluation scientifique par l'Agence européenne des médicaments,*
- c- *les services de contrôle des Etats membres ne disposent pas de cadres de référence, notamment pour les substances découvertes dans les denrées alimentaires provenant de pays tiers,*
- d- *il n'est pas facile de comprendre la législation actuelle ».*

Les principales modifications proposées sont les suivantes :

- « - rendre obligatoire l'évaluation des possibilités d'extrapolation dans le cadre de l'évaluation scientifique globale et créer la base juridique permettant à la Commission de définir les principes pour l'application de l'extrapolation,
- introduire l'obligation d'adapter la législation communautaire en vue d'inclure les LMR définies par le Codex avec le soutien de l'UE.

- créer un cadre juridique spécifique visant à déterminer les limites maximales de résidus pour des substances pharmacologiquement actives n'étant pas destinées à être autorisées comme médicaments vétérinaires, notamment à des fins de contrôle et pour l'importation de denrées alimentaires ».

### **3-4 Les médicaments : une des nombreuses classes de contaminants de l'environnement**

Les molécules médicamenteuses sont très nombreuses dans les eaux de surface mais elles ne sont pas seules ! Les eaux de surface sont largement contaminées par des polluants organiques persistants, des hydrocarbures, des solvants, des plastifiants... Des campagnes de prélèvements et d'analyses aux USA (Kolpin *et al.*, 2002) ont montré la présence simultanée de médicaments avec d'autres catégories de polluants : plastifiants, muscs (Lishman *et al.*, 2006), insecticides, herbicides, produits de désinfection, hydrocarbures aromatiques polycycliques, désinfectants, répulsifs, détergents, retardateurs de flammes, toutes sortes de composés qui peuvent agir sur les mêmes cibles que les médicaments (Pedersen *et al.*, 2005 ; Schwarzenbach *et al.*, 2006) avec des effets additifs, synergiques ou antagonistes.

## **4- Les sources de contamination**

Il faut en distinguer deux types de sources : les sources diffuses qui intéressent les populations humaines et animales en général et les sources ponctuelles qui sont à l'origine d'émissions beaucoup plus concentrées mais limitées sur le plan géographique.

### **4-1 Les sources diffuses**

Elles concernent les traitements ambulatoires qui représentent la plus grande partie des médicaments rejetés par l'homme ainsi que les traitements des animaux domestiques et autres dont la part n'a pas été évaluée mais qui doit être *a priori* assez faible.

#### **4-1-1 Les résidus du métabolisme des substances médicamenteuses par les personnes traitées**

Tous les médicaments font l'objet d'une métabolisation plus ou moins importante puis d'une excrétion chez l'homme.

##### **4-1-1-1 La voie pulmonaire**

C'est une voie qui peut être notable pour certains médicaments, en particulier des anesthésiques généraux volatils (halothane, fluothane...) mais aussi pour certains antiseptiques pulmonaires comme l'eucalyptol. Cette élimination concerne les risques en milieu intérieur et en milieu professionnel.

##### **4-1-1-2 La voie digestive**

Certains médicaments sont éliminés intacts ou non dans les fèces par exemple jusqu'à 50 % pour le clofibrate. D'autres y sont éliminés après métabolisme hépatique.

##### **4-1-1-3 La voie urinaire**

La plupart des médicaments fait l'objet d'une métabolisation, surtout au niveau hépatique par les enzymes de type I et de type II. Grâce à des réactions de fonctionnalisation (oxydation principalement) puis de conjugaison, ces molécules médicamenteuses deviennent hydrophiles et peuvent ainsi être éliminées par le rein dans les urines. Le taux d'élimination de métabolites hydrophiles varie beaucoup d'une molécule à une autre.

#### **4-1-2 Les excréta du métabolisme des substances médicamenteuses par les animaux traités**

Même si l'équipement enzymatique des animaux n'est pas rigoureusement identique à celui de l'homme, le métabolisme des médicaments suit les mêmes voies qui consistent en une transformation métabolique sous une forme plus hydrosoluble qui conduit à une élimination surtout urinaire pour les Mammifères domestiques et d'élevage ainsi qu'à une élimination fécale.

#### **4-1-3 Les déchets MNU**

L'une des principales voies d'introduction des médicaments dans l'environnement est la dispersion des médicaments au travers des déchets ménagers. Pour évaluer les médicaments domestiques périmés et non utilisés comme source environnementale de produits pharmaceutiques, Bound et Voulvoulis (2005) ont réalisé une enquête auprès des habitants de 400 foyers dans le sud-est de l'Angleterre. Sur la base des réponses, ils ont ensuite construit un modèle pour évaluer le cheminement des médicaments dans l'environnement. Dans cette étude, 98 % de la population disposaient de plusieurs types de médicaments dans leur maison, 60 % détenaient des médicaments prescrits et en vente libre, 31 % ne disposaient que de médicaments en vente libre et 9 % que de médicaments prescrits. Les réponses indiquaient que seulement 53 % menaient à terme leurs traitements et n'avaient plus de restes, 31 % les gardaient jusqu'à la date de péremption et 12 % les jetaient quand le traitement était terminé. En ce qui concerne le mode d'élimination, 63 % les jettent dans les ordures ménagères, 22 % les retournent dans une pharmacie et 11,5 % les jettent dans les eaux usées (égout ou toilettes). Les modèles utilisés sont intéressants car ils permettent d'évaluer les proportions de médicaments qui se retrouvent dans les eaux de surface en tenant compte de leur métabolisme et de l'efficacité des STEP.

Dans l'exemple du métoprolol, un  $\beta$ -bloquant, pour 100 unités vendues, l'enquête a déterminé que 73,4 sont utilisées ce qui conduit à 10 % dans les toilettes ou les égouts soit 7,3 unités ; sur les 26,6 unités non utilisées 4,4 retournent dans les pharmacies, 4,4 vont dans les toilettes et 17,7 partent dans les déchets ménagers... Le bilan est donc le suivant :

- 7,3 + 4,4 = 11,7 unités arrivant dans les stations d'épuration dont 17 % se retrouvent dans les effluents soit 2 unités dans les eaux de surface, sans tenir compte de la présence dans les boues qui font parfois l'objet d'épandage dans les zones agricoles. Quant aux 17,7 unités des déchets ménagers, elles se retrouvent en décharge et peuvent éventuellement faire encore l'objet d'un transfert vers les eaux de surface mais les taux ne peuvent être précisés (Bound et Voulvoulis, 2005).

L'exemple des États-Unis serait encore plus défavorable car au lieu de 21,8 % de médicaments retournés dans les pharmacies, il n'y en a que 1,4 % et, d'autre part, le taux de rejet dans les toilettes est de 35,4 % au lieu de 11,5 % (Kuspis et Krenzlok, 1996) ce qui peut augmenter de façon très significative les concentrations dans les eaux de surface !

Ce sont les seules études de ce type, mais il ne fait aucun doute que ce mode d'évaluation devrait être généralisé pour mieux apprécier les rejets de médicaments dans l'environnement.

Il est surprenant que les guides d'évaluation des risques de l'Union Européenne (EMEA, 2005) et des États -Unis (FDA, 1998) ne prennent pas en compte ces données pour évaluer les concentrations prévisibles de médicaments dans l'environnement.

### **4-2 Les sources ponctuelles**

#### **4-2-1 L'industrie chimique fine**

Les entreprises qui synthétisent les molécules médicamenteuses sont susceptibles de rejeter dans l'environnement non seulement ces molécules mais aussi les produits chimiques utilisés en cours de synthèse et les produits des réactions secondaires et ce malgré les progrès importants réalisés au

cours des dernières années pour améliorer les rendements des réactions et utiliser moins de réactifs nocifs.

Il n'apparaît aucune information qualitative ou quantitative sur les rejets aqueux qui sont, par ailleurs, contrôlés par les autorités, mais sur des paramètres trop globaux pour déceler les traces de médicaments. Le suivi de leurs rejets de médicaments qui représentent des sources ponctuelles n'est pas effectué systématiquement car il n'est pas considéré comme créant des pollutions significatives et, de plus, l'analyse est difficile.

#### **4-2-2 L'industrie pharmaceutique**

Même si l'industrie pharmaceutique respecte aussi les bonnes pratiques de fabrication, les normes ISO 14000 et la législation sur les installations classées, il n'est pas impossible que des rejets de substances pharmaceutiques puissent se produire. Une étude allemande rapporte des concentrations élevées de phénazone et de diméthylaminophénazone (jusqu'à 95 µg/L) dans le Main dont la vallée est une zone à forte concentration d'entreprises pharmaceutiques alors que dans les autres rivières voisines, les concentrations en ces deux molécules sont très inférieures (0,024 µg/L en moyenne). De même, des rejets de 45 kg/jour de diclofénac ont été évalués dans le Rhin, à Mayence, en relation avec la présence de plusieurs sites de production (Ternes, 2001). Le fait de connaître les productions de ces entreprises facilite par ailleurs le choix de la nature des molécules à rechercher, d'autant plus que ces rejets ne comprennent pas de composés dérivés avant tout traitement. De plus ces entreprises disposent des méthodes d'analyse qui sont indispensables aux dossiers d'AMM.

#### **4-2-3 Les établissements de soins**

Ils utilisent des agents chimiques très variés : biocides, réactifs de laboratoire, cosmétiques, produits phytosanitaires et, bien entendu, des médicaments et produits de diagnostic. L'élimination de ces produits peut être directe, par les professionnels du soin lors de leur utilisation, de leur préparation ou de leur administration ; elle est indirecte par les excréta des patients.

Ce sont les principaux responsables de l'élimination des produits radiopharmaceutiques et anticancéreux. Ces derniers sont peu dégradables comme la bléomycine, le méthotrexate, le 5-fluorouracil, la cytarabine, la gencitabine ou l'épirubicine : ils sont peu dégradés par les stations d'épuration et peuvent persister assez longtemps en gardant un potentiel hautement toxique et migrer dans les eaux de surface et les eaux de consommation. L'augmentation de l'incidence des cancers ne fera qu'amplifier leur présence dans l'environnement avec des risques pour le système immunitaire et génétique de la faune et de la flore. Comme le prédisent Castegnaro et Hansel (2006), « *si le consommateur est lui-même affecté par les effets immunitaires de ces rejets, et du fait de l'action cocancérogène prouvée pour certaines substances, on pourrait alors assister à une augmentation des cancers humains et donc des traitements anti-cancéreux, ce qui alimenterait la boucle* ».

Des médicaments anticancéreux excrétés par des malades sont présents dans les effluents de centres hospitaliers universitaires à des concentrations moyennes de 146 et 109 ng/L avec des pointes de 4 500 et 3 000 ng/L respectivement pour le cyclophosphamide et l'ifosfamide ou des pointes de 3 000 ng/L pour le platine (Balaguer *et al.*, 1999 ; Pillon *et al.*, 2005). Kümmerer *et al.* (1997) ont montré que l'isofosfamide pouvait résister à une simulation de deux mois de fonctionnement d'une station d'épuration. Une étude réalisée par Hernandez *et al.* (2005) a montré que les meilleures conditions de dégradation du cyclophosphamide étaient obtenues en utilisant un pH 9 pour l'ozone seul et un pH de 7 pour un rapport moléculaire de 3,4 pour les mélanges ozone / eau oxygénée. Ils ont aussi identifié le principal sous-produit de transformation qui est le 4-céto-cyclophosphamide.

Des fluoroquinones comme la ciprofloxacine ont été trouvées dans les effluents d'hôpitaux à des concentrations élevées de 5 à 100 µg/L (Alder *et al.*, 1998 ; Hartmann *et al.*, 1998).

Les eaux résiduaires des établissements de soin sont donc différentes des eaux résiduaires municipales dans la mesure où elles peuvent contenir des molécules médicamenteuses spécifiques administrées exclusivement en milieu hospitalier et des concentrations très élevées de médicaments plus variés et de leurs métabolites. Parmi les médicaments, certains analgésiques très puissants comme le métamizole ont été retrouvés par Feldmann *et al.* (2007).

#### **4-2-4 Les élevages industriels animaux**

Les principales classes de médicaments utilisés dans les élevages sont les antibiotiques, les antiparasitaires et les hormones et certains de ces médicaments comme promoteurs de croissance (tylosine).

Les médicaments vétérinaires peuvent être dispersés directement dans l'environnement lorsqu'ils sont utilisés en aquaculture ou en traitement des animaux d'élevage (porcs, volailles, bovidés, caprins, chevaux...) ou indirectement en cas d'épandage des lisiers et purins dans les sols destinés à l'agriculture. Les lisiers et purins peuvent aussi participer à la dégradation de molécules comme l'enrofloxacin sur des périodes assez longues (Pierini *et al.*, 2004) mais peuvent aussi réactiver d'autres molécules.

Aux Etats-Unis, Sarmah *et al.* (2006) ont estimé à 100 millions de tonnes la quantité de matières fécales et d'urines émises chaque année par les 60 millions de porcs. Elles sont retrouvées dans les champs et les prairies avec toutes les substances qui y sont véhiculées.

En aval d'un élevage industriel de porcs, Sapkota *et al.* (2007) ont observé la présence d'entérocoques résistants à l'érythromycine et à la tétracycline 4 à 33 fois plus nombreux que dans les eaux de surface en amont mais aussi des entérocoques résistants à la tétracycline et à la clindamycine dans les eaux souterraines. Cette pratique d'usage de doses non thérapeutiques d'antibiotiques pour l'élevage des porcs sélectionne les bactéries résistantes dans le tube digestif de ces animaux et permet le rejet massif de ces bactéries par les excréta dans les lisiers, fumiers et purins puis dans les sols et les eaux (Aarestrup *et al.*, 2000 ; Bager *et al.*, 1997 ; Chee-Sandford *et al.*, 2001 ; Haack et Andrews, 2000 ; Parveen *et al.*, 2006 ; Wegener *et al.*, 2003). Le danger tient aux possibilités de passage de ces bactéries résistantes de l'animal à l'homme et au transfert de résistance entre bactéries dans l'environnement. Ces indicateurs fécaux pourraient être utilisés dans l'évaluation de ce type de risques.

#### **4-2-5 Les élevages industriels piscicoles**

Les manipulations de poissons dans les élevages provoquent des stress importants à l'origine de la baisse d'efficacité de leur système immunitaire avec des risques de colonisation bactérienne et d'infection. De plus, les conditions d'hygiène incluant la forte densité de poissons, les difficultés d'isolement des animaux malades et l'absence de barrière sanitaire augmentent les risques de propagation des infections d'où l'usage des antibiotiques à titre préventif (Naylor et Burke, 2005).

Dans ces élevages, l'administration d'antibiotiques incorporés à l'alimentation est considérée comme plus efficace pour traiter les poissons plutôt que l'addition à l'eau, et elle diminue aussi la quantité résiduelle dans l'environnement. Les plus utilisés dans le monde sont les tétracyclines qui sont à la fois efficaces, de faible coût et de spectre très large. Cependant, une part considérable des aliments administrés n'est pas consommée par les poissons, surtout chez les poissons malades dont l'appétit est amoindri, et ces aliments sont ainsi rejetés dans l'environnement (Kennedy *et al.*, 2000). De plus, absorbés, ils peuvent traverser le système digestif des poissons et être éliminés en grande partie inchangés ou sous forme de métabolites toxiques (Kennedy *et al.*, 2000). Environ 70 à 80 % des antibactériens administrés terminent ainsi dans l'environnement où ils peuvent alors atteindre des concentrations élevées dans les écosystèmes à proximité des fermes piscicoles (Hecktoen *et al.*, 1995).

La présence de traces de résidus d'antibiotiques dans les eaux est une réalité. Les concentrations varient du ng/L au µg/L avec des teneurs parfois excessives dans les fermes piscicoles puisque des pourcentages élevés d'antibiotiques donnés dans la nourriture finissent dans les eaux (Hektoen *et al.*, 1995). Par exemple, dans une étude portant sur 13 centres d'élevage intensif de poissons aux États-Unis, Thurman *et al.* (2003) ont mesuré des teneurs de 0,17 à 10 µg/L d'oxytétracycline, de 0,10 à > 15 µg/L de sulfadiméthoxine et de 0,10 à 0,61 µg/L de tétracycline.

Une partie de ces antibiotiques non utilisés ou rejetés par le système digestif des poissons se retrouve donc dans les sédiments où ils peuvent se concentrer : Garric et Ferrari (2004) dans une revue de la littérature, rapportent des concentrations d'oxytétracycline et de fluméquine allant respectivement jusqu'à 246 µg / kg et 579 µg / kg de sédiment dans les fermes aquicoles italiennes. Mais ils peuvent être transportés aussi sur de longues distances et être ingérés par des poissons sauvages et même des coquillages qui les concentrent (Hektoen *et al.*, 1995 ; Kerry *et al.*, 1996 ; Coyne *et al.*, 1997 ; Holten *et al.*, 19999 ; Sorum, 2000 ; Sorum et L'Abée, 2002 ; Boxall *et al.*, 2004 ; Sorum, 2006).

Un autre problème est celui de l'appauvrissement de la diversité de la flore microbienne et du plancton, amplifiée par l'eutrophisation produite dans l'environnement de ces fermes par les gros apports de nutriments (C, N et P) générés par l'alimentation non ingérée et les déjections des poissons (Goldburg *et al.*, 2001 ; Cabello, 2003). L'usage intensif des antibiotiques peut donc conduire à l'altération des équilibres écologiques.

Enfin, l'excès d'utilisation des antibiotiques en aquaculture engendre un autre problème, celui de la contamination des poissons et coquillages commercialisés à l'origine de l'ingestion inconsciente d'antibiotiques par l'homme qui, ajoutée à l'altération potentielle de la flore intestinale normale, augmente la susceptibilité aux infections et la présence de bactéries antibio-résistantes. Cette consommation « aveugle » d'antibiotiques dans l'alimentation augmente aussi les risques de problèmes allergiques et toxiques qui seront d'autant plus difficiles à diagnostiquer que les informations sur cette ingestion font totalement défaut (Grave *et al.*, 1996 et 1999 ; Halderman et Hastings, 1998 ; McDermot *et al.*, 2002 ; Goldburg *et al.*, 2001 ; Greenless, 2003 ; Cabello, 2003 et 2004 ; Angulo *et al.*, 2004, Cabello, 2004 ; Salyers *et al.*, 2004).

## **5- L'évaluation des risques liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement**

Elle s'adresse à deux groupes de cibles : l'environnement et l'homme et s'avère *a priori* assez complexe du fait :

- du nombre et de la variété des médicaments et dérivés qui sont très élevés,
- de la biodiversité environnementale avec des écosystèmes interactifs, très difficiles à reproduire en laboratoire,
- des limites de l'évaluation des effets des mélanges de substances chimiques à faibles concentrations ou doses, difficultés déjà perceptibles sur le court terme et a fortiori plus grandes à moyen ou à long terme. Le manque d'outils biologiques suffisamment sensibles est important puisque les observations cliniques ou épidémiologiques sont tout à fait hors de propos et les expérimentations animales, tissulaires ou cellulaires difficiles à mener aux faibles concentrations observées dans l'environnement.

### **5-1 Les principes de l'évaluation des risques**

Pour procéder à l'évaluation des risques engendrés par une substance, il faut procéder en quatre étapes:

- 1- **l'identification des dangers**, c'est-à-dire la connaissance de sa nocivité intrinsèque,
- 2- **l'évaluation des effets** sur la base de relations dose-réponse ou de probabilité de survenue,

- 3- **l'évaluation des expositions** des populations en fonction des voies et des doses, que l'on s'adresse aux systèmes écologiques ou aux populations humaines. Ces données permettent :
- 4- **la caractérisation qualitative ou quantitative du risque** qui doit éclairer la gestion du risque et la communication sur le risque.

Des revues générales concernant essentiellement les estimations des expositions aux produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique ont été publiées par divers auteurs (Jones *et al.*, 2001 ; Garric et Ferrari, 2004 ; Halling-Sorensen *et al.*, 1998 ; Kümmerer, 2001 ; Jorgensen *et al.*, 2000). Nous avons décrit dans le chapitre 3 les données relatives aux concentrations trouvées dans les différents milieux (exposition potentielle), dont les eaux destinées à la consommation humaine puisque les données concernant les autres sources alimentaires pour l'homme sont très parcellaires voire inexistantes.

## **5-2 Les risques pour l'environnement**

Il faut théoriquement prendre en considération l'ensemble des systèmes écologiques, ce qui rend l'évaluation très difficile. Généralement l'évaluation porte sur un des maillons de ces systèmes et ne concerne qu'une substance isolée, tout en sachant que les effets peuvent être additifs, antagonistes ou synergiques lorsque les substances sont associées en mélange, ce qui est le cas présentement.

### **5-2-1 Généralités**

#### **5-2-1-1 La nocivité et l'évaluation des dangers**

Il importe de bien identifier les sources de données et de définir quelles sont les cibles, c'est-à-dire les organismes ou écosystèmes, les indicateurs *in situ* ou en laboratoire qui sont concernés. Ces cibles et sources de données sont *a priori* :

##### **- les animaux traités (bovins, ovins, volailles, poissons,...)**

Les données disponibles dans les dossiers d'AMM (ou équivalents) concernent les principes actifs mais il s'agit de données sur des doses actives pour l'homme ou l'animal ou sur des doses ou des effets toxiques à court terme, surtout. Il n'y a que peu ou pas de données pour le long terme. Ces données sont issues de modèles animaux voire de données humaines mais on se préoccupe peu de ces cibles animales en tant que risque environnemental par comparaison aux préoccupations économiques. Les données sur l'« imprégnation » animale sont très rares et pourtant elles présentent un grand intérêt pour les expositions humaines ;

##### **- les écosystèmes et leurs organismes constitutifs**

Les observations faites *in situ* comme la bio-surveillance ou l'épidémiologie animale sont intéressantes mais pas forcément spécifiques des médicaments ;

##### **- les modèles éco-systémiques ou spécifiques d'étude de la nocivité en laboratoire**

Les données fournies par ces modèles concernent des indicateurs éco-toxicologiques que l'on peut trouver dans les volets concernant les impacts environnementaux dans les dossiers d'AMM. Ce sont, par exemple, des bactéries, des algues, des crustacés (daphnie,...), des poissons pour la nocivité dans les chaînes aquatiques ou le lombric...pour les sols, parfois aussi les végétaux. Mais ces données concernent la toxicité aiguë ou subaiguë pour des substances isolées ou pour des mélanges simples. Les données de nocivité à long terme et à faibles doses font presque totalement défaut ;

### - les modèles toxicologiques simples *in vivo* et surtout *in vitro*

Ils apportent également des informations sur la nocivité et les mécanismes d'action mais plutôt à court terme et permettent, comme les modèles éco-systémiques, d'établir des relations doses-effets ou doses-réponses.

#### 5-2-1-2 Les expositions des organismes vivants dans l'environnement

Pour les mesurer, il est nécessaire :

- d'évaluer les concentrations de médicaments et dérivés **dans les milieux** : eaux, sédiments, sols, boues,...
- d'évaluer les concentrations de ces médicaments et dérivés **dans les organismes**, notamment dans les plantes et chez les animaux d'intérêt alimentaire pour l'animal et pour l'homme.

Par ailleurs, il est toujours possible d'utiliser comme source d'information des données de laboratoire en particulier les concentrations utilisées et de les comparer aux conditions d'exposition environnementales pour vérifier si les conditions expérimentales sont réalistes ou non.

Enfin, il est également possible d'utiliser des données provenant de la modélisation à condition de vérifier le degré de calage des modèles avec la réalité.

#### 5-2-1-3 Cas particuliers

Deux cas particuliers ressortent des données de la littérature :

- le premier concerne un aspect éco-systémique, l'exploration *in situ* de la problématique spécifique du **transfert d'antibiorésistance** qui pourrait correspondre à un volet « éco-bactériologique » abordable par exemple dans le volet environnement du dossier d'AMM des antibiotiques. En effet, ces données sont d'un intérêt évident à la fois pour l'environnement, les animaux d'élevage et l'homme ;
- le second concerne le **comportement des écosystèmes des procédés de traitement des eaux** face aux médicaments et à leurs biotransformations en relation avec les diverses techniques utilisées : lits bactériens, boues activées, lagunage, assainissement autonome... La connaissance de ce comportement présente en effet un intérêt majeur non seulement sur le plan biotechnologique mais aussi du point de vue sanitaire.

#### 5-2-2 Les risques pour l'environnement selon les classes thérapeutiques

##### 5-2-2-1 Les anti-cancéreux

La principale source est d'origine hospitalière. Les rejets hospitaliers de ces médicaments peuvent être considérés comme générateurs de risques pour les animaux mais aussi pour l'homme car ce sont des composés appartenant à la classe des « CMR », c'est-à-dire cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Certains sont des agents alkylants qui peuvent agir sur de nombreux types de récepteurs et d'organismes.

On les retrouve de façon sporadique dans les effluents des STEP hospitalières et urbaines car leur demi-vie d'élimination corporelle est assez longue. Un des problèmes à résoudre est qu'ils ne semblent pas bien éliminés par les stations d'épuration. Ces médicaments sont, de plus, très persistants dans l'environnement car très peu biodégradables (Kümmerer *et al.*, 1997 et 2000).

Les antinéoplasiques sont des composés souvent génotoxiques et donc toxiques *a priori* pour les composants biologiques de l'environnement. Une étude a montré que des échantillons d'eaux usées d'origine hospitalière présentaient un potentiel génotoxique sans effet cytotoxique (Giuliani *et al.*, 1996).

## 5-2-2-2 Les antibiotiques

### 5-2-2-2-1 Impacts sur les écosystèmes aquatiques

La très large et même trop large utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire est à l'origine de leur introduction dans l'environnement. Or de nombreux antibiotiques comme la doxycycline, l'oxytétracycline, ou la lévofloxacine sont excrétés de l'organisme sous forme inchangée et peuvent donc rester actifs et présenter des risques pour l'environnement.

Ces antibiotiques peuvent aussi se concentrer dans les chaînes environnementales. Si la plupart des antibiotiques ont un Facteur de BioConcentration (BCF) autour de 3 (cas de l'amoxicilline et de l'oxytétracycline dans *Microcystis aeruginosa*), d'autres comme l'érythromycine, par exemple, ont une capacité de bioconcentration beaucoup plus élevée : en effet, les calculs faits par Jones *et al.* (2002), à l'aide du modèle Ecosar, donnent un BCF théorique dans les organismes de 45,31.

Pour Levi (2006), l'évaluation des risques doit porter sur leurs effets toxiques ou allergisants lorsqu'ils se trouvent à l'état de traces au sein de mélanges complexes de polluants dans les eaux d'égouts et les eaux superficielles et sur la vérification qu'ils ne peuvent franchir les étapes de potabilisation. De plus les antibiotiques peuvent induire des effets liés à leurs cibles spécifiques, c'est-à-dire influencer les biomasses bactériennes de l'environnement que ce soit dans les sols, les eaux superficielles, les stations d'assainissement de traitement des eaux ou les réseaux de distribution d'eau potable. Dans ce cas, des perturbations peuvent se produire au sein des cycles épurateurs naturels ou artificiels et des dysfonctionnements apparaître au sein des systèmes d'assainissement (Levi, 2006).

Un autre problème doit faire l'objet d'une évaluation, celui de la relation avec la présence de bactéries antibiorésistantes. Rappelons tout d'abord que l'antibiorésistance est un phénomène naturel et que des bactéries antibiorésistantes se retrouvent dans des environnements non contaminés par les usages d'antibiotiques. Parmi les sources de transfert à l'homme de ces bactéries résistantes, l'eau n'est qu'un des vecteurs. Dans des eaux usées d'élevages, Koenraad *et al.* (1994) ont observé la présence de 30 % de *Campylobacter* résistants. De même dans la Moselle, 0,6 à 6,0 % des *Salmonella* isolées sont résistantes à divers antibiotiques (Schwartzbrod *et al.*, 1983). Selvaratnam et Kunberger (2004) ont aussi observé une augmentation de la fréquence de bactéries résistantes à certains médicaments dans des eaux adjacentes à des fermes dont les sols ont fait l'objet d'épandages de boues de stations d'épuration. Il en est de même dans les rejets de cliniques (Volkman *et al.*, 2004). Le phénomène concerne aussi les eaux de mer (Junco *et al.*, 2001), les eaux souterraines (Mac Keon *et al.*, 1995), les eaux potables (Leclerc *et al.*, 1978) et même les eaux embouteillées (Massa *et al.*, 1995).

Il est actuellement impossible de faire un lien direct entre la présence de bactéries antibiorésistantes et la présence de résidus d'antibiotiques dans les eaux. Munoz-Aguayo *et al.* (2007) n'ont d'ailleurs pas mis en évidence que de faibles doses de chlortétracycline pouvaient sélectionner des souches de bactéries aérobies résistantes dans des écosystèmes de rivière *in vitro*. Ils émettent quand même l'hypothèse que de faibles concentrations d'antibiotiques dans l'environnement puissent sélectionner des populations bactériennes résistantes lorsqu'elles se concentrent dans les sédiments.

Des échanges de gènes de résistance peuvent se produire entre les bactéries de l'environnement des fermes piscicoles et les bactéries de l'environnement terrestre, y compris des bactéries pathogènes pour les animaux et pour l'homme (Sorum, 1998 ; Rhodes *et al.*, 2000a et b, Schmidt *et al.*, 2001a et b ; Sorum, 2006). Par exemple, il y a des évidences moléculaires et épidémiologiques qui indiquent que des bactéries pathogènes pour le poisson comme les *Aeromonas*

peuvent transmettre et partager des déterminants de résistance aux antibiotiques avec des *Escherichia coli* isolés chez l'homme (Rhodes *et al.*, 2000a et b ; Sorum, 2000 ; L'Abée-Lund et Sorum, 2001 ; Sorum et L'Abée-Lund, 2002 ; Sorum, 2006). Les exemples de ces transferts de résistance entre les agents pathogènes pour les poissons et ceux de l'homme sont d'ailleurs assez nombreux (Cabello, 2006).

Les tests de toxicité aiguë de l'oxytétracycline et du florfénicol ont montré une plus grande sensibilité sur des microalgues que sur des crustacés (Ferreira *et al.*, 2007). Les tests de toxicité aiguë permettent aussi de montrer de grandes différences selon l'antibiotique sur certaines cibles : l'ofloxacine par exemple est particulièrement toxique pour les bactéries, la sulfadiméthoxine l'est pour les invertébrés et la tylosine, la chlortétracycline ou l'érythromycine le sont plus pour les algues (Hernando *et al.*, 2006).

L'oxytétracycline possède des effets immunosuppresseurs (Rijkers *et al.*, 1980) et hépatotoxiques chez le poisson (Bruno, 1989). Pour ces raisons, il a été plus ou moins remplacé par d'autres antibactériens comme le florfénicol (Ferreira *et al.*, 2007), mais cela démontre que l'usage précède l'évaluation des risques !

Des effets synergiques ont été observés avec des combinaisons d'érythromycine et d'oxytétracycline sur des microorganismes de boues activées de STEP (Christensen *et al.*, 2006), ce qui montre bien que les impacts sur l'écosystème spécifique des STEP doivent être évalués.

Il ne faut pas négliger les effets génotoxiques des antibiotiques : Hartmann *et al.* (1998) ont même proposé que la génotoxicité des effluents hospitaliers soit plus le fait des antibiotiques que celui des antinéoplasiques.

#### **5-2-2-2 Impact sur les écosystèmes terrestres**

La présence d'antibiotiques peut aussi affecter la qualité des sols. Ils agiraient de deux manières :

- en perturbant la communauté bactérienne par leurs activités antibiotiques,
- en créant des résistances parmi les bactéries environnementales ou en apportant des bactéries résistantes transmises par les fumiers et purins, c'est-à-dire créées dans le tube digestif des animaux traités (Kemper, 2008). Une revue sur l'acquisition de gènes codant pour la résistance de bactéries dans les sols a été publiée par Seveno *et al.* (2002). Après épandage de ces purins et fumiers sur les sols, les bactéries résistantes à la tétracycline augmentent dans les sols mais aussi dans les eaux souterraines mais cette augmentation est réversible après cessation de la fertilisation (Sengelov *et al.*, 2003).

#### **5-2-2-3 Les hormones et composés apparentés**

Les composés stéroïdiens ont été les premiers à être détectés dans les effluents des stations d'épuration (Tabak et Bunch, 1970 ; Tabak *et al.*, 1981 ; Aherne et Briggs, 1989 ; Shore *et al.*, 1993). L'activité estrogénique de nombreuses eaux, des eaux résiduelles à l'eau de boisson, peut varier dans des proportions de un à six (Arcand-Hoy *et al.*, 1998).

La bioaccumulation de composés comme l'estrone a été démontrée expérimentalement par Gomes *et al.* (2004) chez *Daphnia magna* par l'intermédiaire de *Chlorella vulgaris* conduisant à un facteur de bioconcentration de 228 ce qui est important dans le cadre des chaînes alimentaires.

Les médicaments hormonaux stéroïdiens présentent des activités biologiques à très faibles doses. Les composés chimiques montrant une activité estrogénique ou androgénique présents dans l'environnement peuvent dans ces conditions affecter la reproduction et le développement des invertébrés (Kahl *et al.*, 1997).

La présence de poissons hermaphrodites dans un grand nombre de pays a été associée à la proximité de sources d'eaux usées (Allen *et al.*, 1999a et b ; Aravindakshan *et al.*, 2004 ; Folmar *et al.*, 1996 et 2001 ; Gercken et Sordyl, 2002 ; Harschbarger *et al.*, 2000 ; Hassanin *et al.*, 2002 ; Hecker *et al.*, 2002 ; Jobling *et al.*, 1998 ; Kavanagh *et al.*, 2004 ; Minier *et al.*, 2000 ; Van Aerle *et al.*, 2001 ; Vethaak *et al.*, 2002 ; Vigano *et al.*, 2001). Ces poissons hermaphrodites peuvent avoir des conduits reproductifs féminins et/ou un développement d'oocytes dans leurs testicules (Nolan *et al.*, 2001). Ils peuvent encore présenter des concentrations anormalement élevées d'hormones sexuelles stéroïdiennes (Jobling *et al.*, 2002a) et souvent des concentrations sanguines élevées de vitellogénine, une protéine sanguine dépendante des estrogènes et normalement produite par les poissons femelles (Jobling *et al.*, 1998). Cette féminisation est un phénomène qui a été observé pour la première fois chez les poissons des lagunes de traitement d'eaux usées au milieu des années 1980 (Routledge *et al.*, 1998). Chez les poissons sévèrement féminisés, la fertilité est réduite (Jobling *et al.*, 2002b) ce qui contribue à la réduction du taux de croissance des poissons. Des tests *in vitro* ont montré que les estrogènes stéroïdiens étaient les composés les plus significatifs présents dans les eaux usées domestiques avec des concentrations allant de < 1 à 48 ng/L pour le 17 $\beta$ -estradiol, de 1 à 76 ng/L pour l'estrone et de < 1 à 7 ng/L pour le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol (Desbrow *et al.*, 1998 ; Johnson *et al.*, 2000 ; Niven *et al.*, 2001 ; Komori *et al.*, 2004 ; Cargouët *et al.*, 2004).

Des expériences réalisées sur des truites arc-en-ciel placées dans des effluents de STEP montrent la présence de vitellogénine dans le sérum des poissons mâles. Les résultats de cette étude sont confirmés chez d'autres espèces comme les carpes et les gardons. L'hormone naturelle, le 17 $\beta$ -estradiol, induit la production de vitellogénine chez la truite arc-en-ciel à des concentrations de 10<sup>-3</sup> à 0,01  $\mu$ g/L, et l'estrone entre 0,025 et 0,05  $\mu$ g/L. L'hormone synthétique, le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol entraîne une inhibition de croissance des testicules pour des taux plus faibles de 1 à 2 ng/L. Les résultats d'exposition simultanée au 17 $\beta$ -estradiol et à l'estrone ont montré une potentialisation de l'induction de vitellogénine, et donc de la féminisation, chez la truite arc-en-ciel (Purdom *et al.*, 1994 ; Jobling *et al.*, 1996 ; Routledge *et al.*, 1998).

Ce phénomène a aussi été observé parmi les espèces marines (Lye *et al.*, 1997 ; Matthiesen *et al.*, 1998), ce qui n'est pas surprenant quand on sait que l'exposition de poissons à des concentrations aussi faibles que 1 à 10 ng/L de 17 $\beta$ -estradiol et à 0,1 ng/L de 17 $\alpha$ -éthynylestradiol suffit pour provoquer la féminisation de quelques espèces (Heberer, 2002) ou la reproduction du poisson-zèbre, *Danio rerio* (Wenzel *et al.*, 2001).

L'éthynylestradiol, composant des contraceptifs oraux ou par patch, s'est avéré être un puissant féminisant et un réducteur de la fertilisation des oeufs pour différentes espèces de poissons (Parrott, 2004). Des effets « œstrogène-like » ont été rapportés chez le poisson dans des rivières anglaises en aval de stations d'épuration (Jobling *et al.*, 1998). L'éthynylestradiol agit non seulement sur l'œstrogénicité directement médiée par les récepteurs œstrogéniques mais aussi sur les gènes stéroïdiens présents dans le cerveau et les reins des saumons juvéniles (Lyssimachou et Arukwe, 2007). Les fœtus et embryons d'amphibiens, d'oiseaux et de reptiles sont vulnérables à l'exposition environnementale aux estrogènes puisque les descendants d'animaux adultes exposés à ces contaminants peuvent présenter des anomalies de la reproduction comme une réduction de la fertilité, une altération du comportement sexuel, une baisse de l'immunité et l'apparition de cancers (Bern, 1992).

Les tests d'activité œstrogénique ont montré que les échantillons d'eau contenaient des composés à forte affinité pour les récepteurs, comme les estrogènes naturels et synthétiques mais à faible concentration alors que les échantillons de sédiments contenaient des composés à faible activité (alkylphénols, phtalates, polychlorobiphényles) mais à concentration élevée (Pillon *et al.*, 2005).

Par ailleurs, sur la base des CE<sub>50</sub>, le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol, le diéthylstilbestrol et son acétate sont considérés comme toxiques pour les algues, les invertébrés et les poissons (Hernando *et al.*, 2006). Les estrogènes peuvent être métabolisés dans les algues : l'estrone et l'estradiol sont interconvertibles aussi bien à la lumière que dans l'obscurité chez *Chlorella vulgaris* mais avec une

préférence pour l'estrone. De plus, à la lumière, 50 % de l'estradiol sont métabolisés en un produit encore inconnu (Lai *et al.*, 2002).

Le fait que des composés chimiques variés du groupe des disrupteurs endocriniens peuvent agir ensemble en combinaison sur les mêmes cibles avec des effets significatifs alors qu'individuellement ils peuvent être présents à des doses inefficaces rend la gestion des risques très difficile et en particulier la réglementation des effluents de stations d'épuration qui peuvent contenir des dizaines voire des centaines de composés susceptibles d'agir de façon combinée (Brian et Sumpter, 2007). Filby *et al.* (2007) ont d'ailleurs montré que les réponses au 17 $\alpha$ -éthynylestradiol étaient modifiées en présence de mélanges complexes comme ceux des effluents.

Aux stéroïdes synthétiques, il faut ajouter les phytohormones naturelles, par exemple les phytestrogènes des légumineuses (génistéine, daidzéine, glycitéine) qui peuvent jouer aussi un rôle de disrupteur endocrinien au même titre que des composés comme les PCB, les phtalates, les pesticides organo-halogénés et le bisphénol A (Daughton et Ternes, 1999). Il reste à prouver qu'il y a des effets synergiques ou non entre toutes ces substances ce qui est encore débattu actuellement.

Pour d'autres hormones comme les hormones thyroïdiennes, nous n'avons pas trouvé de références alors que leur lipophilie est suffisamment grande pour qu'une large part se retrouve adsorbée dans les boues des stations d'épuration ce qui n'empêche pas qu'une petite fraction puisse se retrouver dans les effluents des STEP et exercer des effets physiologiques dans le milieu aquatique. Ce n'est qu'une hypothèse, faute de données. Par contre, des eaux usées non traitées présentent des effets perturbateurs sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (retardateurs de flamme, PCB, alkylphénols,...)

Enfin et à titre prospectif, une vigilance s'impose vis-à-vis des molécules non peptidiques qui remplaceront des hormones peptidiques comme l'insuline car les résidus retrouvés dans les eaux pourraient, comme le médicament, être absorbés par voie orale et atteindre les récepteurs normalement utilisés par les hormones naturelles.

#### **5-2-2-4 Les rétinoïdes**

Le fait que la trétinoïne fasse partie des 200 médicaments les plus vendus aux USA et que, sur la base de la connaissance de leur photodégradation, on suspecte leurs produits de dégradation d'avoir encore une activité sur certains récepteurs, doit nous rendre vigilants sur les effets possibles dans l'environnement.

En effet, les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A dont les effets sur le développement de divers systèmes embryonnaires sont déjà connus en particulier chez les amphibiens pour lesquels on présume que les récepteurs de l'acide rétinoïque jouent un rôle dans les malformations des grenouilles (Maden, 1996).

#### **5-2-2-5 Les hypolipémiants**

L'acide clofibrigue diminue le taux de testotérone et dérégule les défenses anti-oxydantes chez le poisson, *Carrassius auratus*, d'après Mimeault *et al.* (2006). Le gemfibrozil et l'acide clofibrigue sont très toxiques pour les bactéries sur la base des CE<sub>50</sub>. Les régulateurs lipidiques, à l'exception du fénofibrate, sont en général non dangereux pour les invertébrés. La toxicité sur les poissons varie selon les tests et l'espèce de poisson utilisée (Hernando *et al.*, 2006). Le principal effet secondaire connu chez l'homme est l'apparition de rhabdomyolyses mais nous n'avons aucune donnée sur les animaux aux concentrations environnementales.

La phytotoxicité de statines comme l'atorvastatine et le gemfibrozil (mais aussi, par ailleurs, du tamoxifène, de l'éthinylestradiol et du sildenafil) a été évaluée par D'Abrosca *et al.* (2008) dans des conditions de laboratoire. Les auteurs ont montré que des effets pouvaient survenir à des

concentrations environnementales et même inférieures sur la composition de pigments photosynthétiques, des sucres, des acides gras et des flavonoïdes tant chez des espèces sauvages que des espèces cultivées comme *Lactuca sativa*.

#### **5-2-2-6 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Des tests de toxicité aiguë ont été réalisés sur *Daphnia magna* pour l'ibuprofène avec des EC<sub>50</sub> sur 48 h de 10-100 mg/L (Heckmann *et al.*, 2005). Les tests de toxicité chronique sur ce même organisme montrent une réduction du taux de croissance des populations sur 14 jours à des taux retrouvés dans les eaux de surface avec un mécanisme d'action qui pourrait être identique à celui observé chez les Mammifères (Heckmann *et al.*, 2007). Des effets sur la reproduction ont été observés par Flippin *et al.* (2006) sur *Oryzias latipes*.

Le déclin catastrophique des vautours à col blanc du Pakistan et de deux autres espèces par défaillance rénale serait la conséquence du fait qu'ils se nourrissaient de carcasses d'animaux inconsidérément traités et contenant des résidus de diclofénac (Oaks *et al.*, 2004). Il s'agit d'un excellent exemple des problèmes posés par des résidus de médicaments dans une chaîne alimentaire terrestre. La LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) du diclofénac pour la toxicité sur le poisson est du même ordre de grandeur que celle observée couramment dans les eaux résiduaires (Fent *et al.*, 2006).

L'indométhacine provoque une diminution de la taille des gonades par rapport à des poissons témoins à la concentration de 360 ng/L, concentration qui est observée dans quelques effluents de stations d'épuration mais qui est très supérieure à celle rencontrée en moyenne dans les eaux de surface (Metcalf *et al.*, 2003 ; Comeau *et al.*, 2004)

Globalement, sur la base des CE<sub>50</sub>, les anti-inflammatoires comme le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène ou le kétoprofène sont considérés comme très toxiques pour les bactéries et toxiques pour les invertébrés et les algues (Hernando *et al.*, 2006), mais les valeurs sont très variables d'une espèce à l'autre d'un même groupe taxonomique (CE<sub>50</sub> variant de 2 à 224 mg/L sur les invertébrés pour le diclofénac).

#### **5-2-2-7 Les $\beta$ -bloquants**

La toxicité des  $\beta$ -bloquants est très hétérogène vis-à-vis des algues et des invertébrés : le propranolol est le seul à montrer une toxicité pour les algues et le propranolol et le métoprolol ont des effets variables selon les différentes espèces des mêmes groupes taxonomiques, ce qui complique l'interprétation globale des résultats (Hernando *et al.*, 2006). La LOEC du propranolol pour le zooplancton et pour les organismes benthiques sont proches des valeurs maximales trouvées dans les effluents des stations d'épuration (Fent *et al.*, 2006).

#### **5-2-2-8 Les antidépresseurs**

Les inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine (IRSS) représentent une classe d'antidépresseurs très largement prescrite, notamment des médicaments comme la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>), la sertraline (Zoloft<sup>®</sup>), la paroxétine (Deroxat<sup>®</sup>) ou la fluvoxamine (Floxyfral<sup>®</sup>). Or des études réalisées par Fong (1988a) ont montré le rôle physiologique de la sérotonine chez les bivalves. Cette amine est commune aux vertébrés et invertébrés. Les IRSS empêchent la recapture de la sérotonine au niveau des synapses par des enzymes de transport, ce qui augmente les effets de la neurotransmission de la sérotonine (Couper et Leise, 1996). Chez les mollusques, la sérotonine joue un rôle dans un grand nombre de fonctions physiologiques : fonction de reproduction (maturation des oocytes et influence sur la parturition), rythme cardiaque, battement des cils, induction de la métamorphose larvaire et stimulation de diverses hormones.

Fong *et al.* (1998a) ont constaté qu'avec la fluoxétine, à des concentrations de  $10^{-7}$  M, les moules mâles atteignent leur maturité sexuelle alors que, pour les femelles, la maturité était obtenue à  $10^{-6}$  M. Avec la fluvoxamine, le comportement reproducteur apparaît dès les concentrations de  $10^{-9}$  M chez les mâles et  $10^{-7}$  M chez les femelles, ce composé étant le plus efficace de la série. La paroxétine est par contre le moins efficace et donc le moins nocif de ces antidépresseurs puisque le comportement reproducteur n'est obtenu qu'à partir de concentrations de  $10^{-6}$  M chez les mâles et qu'aucun effet induit n'est remarqué chez les femelles. Dans une autre étude, Fong *et al.* (1998b) ont démontré que la fluvoxamine induit la parturition chez des palourdes à des concentrations de 1 nM, ce qui renforce les effets de 10  $\mu$ M de sérotonine de cinq fois au moins ! De même, Kulkarni *et al.* (1992) ont montré que des concentrations de  $7,74 \cdot 10^{-7}$  M renforcent de manière significative l'effet de la sérotonine chez les écrevisses, en augmentant la sécrétion de l'hormone stimulante de l'ovaire, ce qui se traduit par des oocytes plus grands avec une augmentation des quantités de vitellogénine.

#### **5-2-2-9 Les tranquillisants**

Des risques éventuels pour les différents composants biotiques ne sont pas décrits.

#### **5-2-2-10 Les anticonvulsivants**

La persistance de la carbamazépine est liée à sa capacité de bioconcentration élevées (BCF = 15,36 chez les daphnies, d'après Jones *et al.* (2002).

D'après les données publiées et rassemblées par Hernando *et al.* (2006), la carbamazépine est considérée comme très toxique ( $CE_{50} < 1\text{mg/L}$ ) pour les bactéries, les algues et les invertébrés testés mais non toxique pour les espèces de poissons testés. Nous n'avons pas de données sur les effets à long terme.

#### **5-2-2-11 Les médicaments des troubles de l'érection**

Cette classe de médicaments comporte le Viagra® (citraate de sildenafil) qui est l'un des médicaments les plus vendus sans prescription par internet mais aussi d'autres spécialités proches comme le Cialis® et le Lévitra®. Les effets potentiels sur la faune sont totalement inconnus. Le Viagra inhibe une phosphodiésterase qui régule la concentration de la guanosine mono-phosphate cyclique (GMP), elle-même responsable indirectement de la détente des muscles et de l'augmentation de l'écoulement sanguin. L'inhibition de cette phosphodiésterase commune à de nombreuses espèces animales non ciblées par l'usage peut être source de préoccupation (Bion, 2005).

Il n'y a aucune donnée publiée sur la nocivité environnementale.

#### **5-2-2-12 Les analgésiques et antipyrétiques**

Nous n'avons retrouvé aucune donnée sur leurs effets ou leur nocivité sur les composantes environnementales, bien que le paracétamol, par exemple, soit présent dans les effluents des stations d'épuration.

#### **5-2-2-13 Les produits de contraste et les radionucléides**

La persistance des produits de contraste iodés organiques dans l'environnement pourrait faire craindre des effets sur l'environnement mais il semble que ces dérivés ne présentent pas de bioaccumulation et ont une toxicité assez faible puisque Steger-Hartmann *et al.* (1998 et 2000) n'ont trouvé aucune toxicité sur les bactéries (*Vibrio fisheri*), les algues (*Scenedesmus subspicatus*), sur les crustacés (*Daphnia*) et les poissons (*Danio rerio*, *Leuciscus idus melanotus*) après exposition à plus de 10 g/L !

Quant aux radionucléides, nous n'avons pas de données sur leur nocivité pour les composantes environnementales.

#### 5-2-2-14 Les autres composés

Les bronchodilatateurs comme la terbutaline et le salbutamol ont été parfois détectés dans les effluents de STEP mais à des concentrations inférieures à 200 ng/L (Hirsch *et al.*, 1999). Aucune étude sur la toxicité à long terme de ces produits ne semble rapportée dans la littérature.

La fenfluramine, également sympathomimétique, stimule la formation de 5-hydroxy-tryptamine et, par ce mécanisme, la production d'hormones stimulant les gonades avec accélération de la maturation testiculaire chez le crabe (Sarojini *et al.*, 1993) ainsi que les hormones stimulant les ovaires avec une augmentation de la production de vitellogénine sans que l'on puisse en évaluer les conséquences (Kulkarni *et al.*, 1992). Mais la présence de ce médicament dans les eaux n'est pas mentionnée dans la littérature.

Des drogues illicites ont aussi été retrouvées dans les environnements aqueux comme la cocaïne (Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2007) et les amphétamines. Elles peuvent, en raison de leur activité, générer des effets délétères sur la faune sauvage.

#### 5-2-2-15 Toxicité des principales classes de médicaments sur les groupes taxonomiques les plus sensibles de l'environnement aquatique

Nous rapportons dans le tableau X un résumé de divers tests d'écotoxicité aiguë, effectués sur des organismes vivants pour certaines catégories de médicaments à des concentrations de l'ordre du mg / L soit très au-delà des concentrations observées habituellement dans les eaux. Par ailleurs, les données relatives aux effets à long terme des résidus médicamenteux sont très parcellaires (Derksen, 2000) et ne permettent pas de faire un tableau comparatif pour les espèces concernées.

**Tableau 10 :** Toxicité aiguë de certaines classes de médicaments sur les groupes taxonomiques les plus sensibles de l'environnement aquatique (d'après Derksen, 2000).  
CE<sub>50</sub> = Concentration Efficace pour 50 % des individus de l'espèce testée.

Classe de médicaments	Extrêmement toxique	Très toxique	Toxique	Nocif	Non toxique
CE <sub>50</sub>	(< 0,1mg/L)	(0,1-1 mg/L)	(1-10 mg/L)	(10-100 mg/L)	> 100 mg/L
Analgésiques			Crustacés	Crustacés, poissons	
Antibiotiques	Micro-organismes	Algues			
Antidépresseurs		Crustacés			
Anticonvulsivants			Cnidaires		Crustacés, poissons
Cardio-vasculaires		Crustacés			
Cytostatiques		Micro-organismes		Crustacés, poissons	

## 5-3 Les risques pour l'homme

### 5-3-1 Généralités

#### 5-3-1-1 La nocivité

Les données issues des dossiers d'AMM correspondent aux doses efficaces et toxiques et sont destinées à évaluer des effets à court ou moyen terme avec des doses thérapeutiques. Quant aux relations doses-effets, elles concernent surtout l'efficacité thérapeutique. Les données sont individuelles pour chaque principe actif, ne correspondent généralement pas à des effets à long terme ou à faibles doses sur la durée de la vie. On dispose de moins de données encore relatives aux mélanges éventuels.

#### 5-3-1-2 Les expositions humaines

Pour faire une synthèse sur les expositions de l'homme par l'environnement et évaluer les risques correspondants, il faut prendre en considération les diverses voies d'exposition et de pénétration :

- l'inhalation peut être considérée comme négligeable, sauf en tant que risque professionnel en milieu clos comme cela peut être le cas pour les anesthésiques volatils,
- le contact cutané-muqueux est vraisemblablement négligeable, sauf pour les risques professionnels dans les professions de l'élevage, du traitement des eaux résiduaires, des boues ou des sédiments,
- l'absorption des eaux destinées à la consommation humaine est sans doute le cas le plus facile à étudier : en considérant les concentrations des molécules identifiées et en tenant compte des indices et de la durée de consommation, il est possible d'évaluer les doses journalières ou vie entière qui sont absorbées en moyenne par une population,
- la consommation d'aliments contaminés du fait des traitements des animaux (viandes, lait et produits laitiers et dérivés) ou de la contamination des végétaux suite à la pollution des sols par les eaux, les animaux traités ou les boues. Mais il est certain que nous ne disposons pas de données issues d'une surveillance spécifique des aliments potentiels de l'homme. Pour mieux évaluer les risques pour l'homme, il faudrait donc des données analytiques relatives à ces différents milieux et des connaissances sur le « panier de la ménagère » pour les aliments.

#### 5-3-2 Les risques pour l'homme pour quelques classes thérapeutiques

Les risques pour l'homme liés à l'absorption éventuelle de petites doses de résidus de médicaments pendant la vie entière sont totalement inconnus. La présence de mélanges de ces résidus dans l'eau du robinet, certes à des concentrations extrêmement faibles, montre qu'il y a des voies directes d'absorption et des effets, peut-être synergiques, qu'il faudrait surveiller, notamment pour les populations les plus sensibles comme les enfants ou les femmes enceintes. Il existe très peu de cas identifiés de contamination d'eau du robinet mais il ne faut pas oublier que dans beaucoup de régions du monde, les eaux ne sont pas, mal ou peu traitées. En l'état actuel des connaissances, il semble que, même en absorbant deux litres d'eau du robinet par jour pendant toute la vie, la dose cumulée, suite à une contamination, ne dépasse pas la quantité d'une prise unique thérapeutique, à l'exception de cinq principes actifs pour lesquels le rapport entre la dose cumulée sur 70 ans et la dose thérapeutique est supérieure à 1: le clenbutérol (25,5), le cyclophosphamide, le salbutamol, le 17 $\alpha$ -éthinyloestradiol (2,5) et la terbutaline (2,1) alors que pour la plupart des médicaments retrouvés dans les eaux, ce rapport est compris entre 10<sup>-4</sup> et 10<sup>-9</sup> (Joyeux, 2006). **Mais nous ignorons les apports liés aux éventuels transferts alimentaires.** Aucun bilan complet des apports de résidus de médicaments à l'homme n'a été réalisé, ce qui empêche d'évaluer les risques réels pour la population. Dorne *et al.* (2006) estiment

que l'évaluation des risques pour l'homme de l'absorption de médicaments aux faibles doses environnementales devrait faire l'objet d'une priorité scientifique et de recherches pluridisciplinaires.

### **5-3-2-1 Les anticancéreux**

Le fait de retrouver des composés dont la toxicité est relativement élevée dans les eaux de surface, les eaux souterraines et même, plus rarement, dans l'eau du robinet nécessite d'évaluer les risques réels, mais nous n'avons pas trouvé de publications traitant ce sujet hormis celle de Joyeux (2006) qui rapporte les démarches d'extrapolation des données expérimentales obtenues à doses élevées vers les doses faibles d'exposition et, notamment, celle de Rulis (1989). Celui-ci a utilisé une extrapolation linéaire qui relie à l'origine la dose tumorale 50 (TD<sub>50</sub>) de chaque substance étudiée. A partir des pentes dose-effet ainsi calculées, il devient possible de déterminer les doses d'exposition qui correspondent à un cancer en excès pour 1 million (10<sup>-6</sup>) de sujets ; ces doses se distribuent selon une loi normale à partir de laquelle la probabilité qu'une substance cancérigène prise au hasard dépasse, à une dose donnée, le niveau de risque fixé (10<sup>-6</sup>) peut être déterminée. Ces travaux ont été affinés par Munro *et al.* (1996) et ont permis de montrer qu'une exposition à 1,5 µg par jour d'une substance chimique de toxicité non connue, aurait 96 % de chances de ne pas induire un excès de risque supplémentaire de cancer de l'ordre de 1 pour 1 million d'individus (10<sup>-6</sup>). Pour une exposition à 0,15 µg par jour, cette probabilité serait de 99 %. Or les quantités de résidus pris individuellement sont de plusieurs ordres de grandeur inférieures à cette dose.

Néanmoins, cette approche probabiliste ne prend pas en compte les interactions éventuelles entre médicaments mais aussi entre médicaments et autres substances agissant sur les mêmes cibles (Joyeux, 2006) ce qui serait un facteur plutôt aggravant du risque. De plus, nous pensons que ces études ne prennent pas non plus en compte les possibilités de réparation des lésions provoquées par des substances mutagènes ou cancérigènes ce qui est un facteur minorant le risque. En fait, ce qui importe c'est de connaître l'ordre de grandeur du risque, ne serait-ce que pour savoir si le risque est important au plan sanitaire et, éventuellement, s'il est gérable d'un point de vue des assurances.

L'évaluation des risques pour l'homme de l'exposition à quatre produits pharmaceutiques dont le cyclophosphamide a été faite aussi par Schulman *et al.* (2002) qui prennent comme base la méthodologie de l'USEPA pour estimer les critères de qualité de l'eau pour ces produits, en estimant les expositions humaines par les eaux contaminées, y compris par l'intermédiaire de l'accumulation dans les poissons. Ils comparent les indices de risque pour les effets cancérigènes et non cancérigènes et aboutissent à la conclusion d'une absence de risque appréciable pour l'homme pour chacun de ces composés mais ils déplorent aussi le faible nombre de données dans la littérature et les limites de la méthode qui ne tient pas compte des interactions entre les produits.

Les rejets des médicaments anticancéreux relèvent essentiellement de la responsabilité des établissements de soins qui sont actuellement les plus concernés dans la gestion de ces déchets hospitaliers. Une prévention très stricte doit aussi être mise en place par les usagers lors des traitements ambulatoires qui sont de plus en plus nombreux et les usagers en médecine vétérinaire dans les villes.

### **5-3-2-2 Les antibiotiques**

#### **5-3-2-2-1 Nocivité directe**

Ce sont les personnes qui travaillent dans les élevages qui courent les plus grands risques d'antibiorésistance comme le montrent les enquêtes réalisées par Piddock (1996 et 1998) avec la résistance aux quinolones et par Van den Bogaard *et al.* (1997) avec la résistance aux glycopeptides : en effet, les fréquences de ces antibiorésistances sont plus grandes parmi les éleveurs que parmi les populations vivant en zone urbaine. Dans une étude de Levy *et al.*, datant déjà de 1976, une semaine de supplémentation par la tétracycline destinée à des poulets avait suffi pour faire apparaître la résistance de tous les *Escherichia coli* isolés des fèces mais ils ont aussi observé que 31 % des

fermiers présentaient des souches d'*E. coli* résistantes à la tétracycline quatre à six mois après introduction de cette pratique.

Un des risques pour l'homme est l'ingestion de résidus d'antibiotiques par les poissons et les coquillages commercialisés avec le risque d'altérer la flore intestinale normale ce qui augmenterait la sensibilité aux infections bactériennes et le risque de sélection de bactéries antibiorésistantes (Grave *et al.*, 1996 et 1999 ; Alderman et Hastings, 1998 ; McDermott *et al.*, 2002 ; Greenless, 2003 ; Cabello, 2004 ; Saliers *et al.*, 2004). Cette ingestion, qui concerne aussi les viandes, peut également générer des problèmes d'allergie et de toxicité qui sont difficiles à diagnostiquer en l'absence d'information préventive. Les mêmes problèmes d'allergie et de toxicité peuvent aussi apparaître chez les ouvriers qui manipulent ces poissons dans les fermes piscicoles où ces antibiotiques sont au contact cutané, intestinal et pulmonaire (Alderman et Hastings, 1998 ; Cabello, 2004 et 2006).

L'ingestion d'antibiotiques par l'eau du robinet est également possible puisqu'une étude italienne a montré que la tylosine y est présente à des teneurs de 0,6 à 1,7 ng/L (Zuccato *et al.*, 2000).

Christensen (1998) a évalué les risques pour la pénicilline V : il a calculé que l'absorption journalière pour l'homme dans un scénario local était de  $6,06 \cdot 10^{-5}$  mg / kg de poids corporel / jour, soit  $4,2 \mu\text{g}$  par jour pour un homme de 70 kg ou  $86 \mu\text{g}$  / jour en considérant une absence de biodégradation (scénario conservateur). En se basant sur l'affirmation que 10 UI de pénicilline, soit  $5,9 \mu\text{g}$ , sont nécessaires pour provoquer une réaction allergique, il conclut que la pénicilline ne devrait pas poser de risque significatif pour l'homme par exposition indirecte environnementale. Cela n'empêche pas que le problème général de l'antibiorésistance persiste comme pour tous les antibiotiques.

#### 5-3-2-2 Nocivité indirecte

Un des problèmes posés est celui de la sécurité alimentaire car il peut se produire une colonisation du tube digestif humain par des bactéries résistantes à certains antibiotiques (Moubarek *et al.*, 2003). Mais le risque le plus important, voire le danger principal, de l'utilisation des antibiotiques dans l'alimentation des animaux ne provient pas des résidus ingérés par le consommateur mais bien de la sélection de bactéries résistantes susceptibles de se transmettre à l'homme par l'alimentation ou du transfert de gènes de résistance à l'homme. Moubarek *et al.* (2003) rappellent qu'au Danemark, deux patients sont morts d'une infection à *Salmonella*. Typhimurium DT104, cette souche bactérienne provenant d'une viande de porc contaminée : des observations similaires ont été faites pour *Campylobacter*. En effet, aux États-Unis, l'utilisation de fluoroquinolones a sélectionné un réservoir de *Campylobacter jejuni* résistants et une augmentation parallèle des infections acquises à *Campylobacter* résistants aux quinolones s'est développée (Smith *et al.*, 1999).

La mise en évidence du fait que les bactéries résistantes aux antibiotiques et que les déterminants de cette résistance passent de l'environnement aquatique à l'environnement terrestre a déjà eu pour résultante une restriction drastique de l'usage des antibiotiques en aquaculture dans de nombreux pays. Ces restrictions ont inclu une augmentation des contrôles de prescriptions d'antibiotiques et une presque totale disparition de leur usage à titre prophylactique (Markestad *et al.*, 1997 ; Lillehaug *et al.*, 2003 ; Angulo *et al.*, 2004 ; Cabello, 2004 ; Goldberg et Naylor, 2005 ; Sorum, 2006). Les quinolones qui sont des antibiotiques efficaces dans les affections humaines, ont été totalement bannies en aquaculture du fait qu'elles ont la capacité d'engendrer des résistances croisées mais aussi en raison de leur durée de vie prolongée dans les sédiments liée à leur faible biodégradabilité (Hansen *et al.*, 1992 ; Samuelson *et al.*, 1992 et 1994 ; Jacoby, 2005). Ces quinolones sont actuellement réservées à l'homme.

Il est souhaitable que des contrôles de la qualité des aliments permettent une diminution des expositions humaines à ces antibiotiques.

### 5-3-2-3 Les dérivés hormonaux

Le développement humain peut être affecté par la présence de substances estrogéniques. Les estrogènes sont la clé de la vie reproductive de la femme depuis la puberté jusqu'à la ménopause. Or les mêmes produits chimiques qui affectent la faune sauvage peuvent affecter aussi le développement des organes féminins et la lactation et jouer un rôle dans l'apparition de la fibrose utérine et de l'endométriose (Mc Lachlan *et al.*, 2006).

Au Danemark, Christensen (1998) a calculé les quantités de 17 $\beta$ -estradiol et de ses métabolites excrétés naturellement dans l'environnement par les femmes aux diverses périodes de leur vie et par les animaux femelles, ainsi que, sur la base des ventes annuelles de 45 kg, celles liées aux formes médicamenteuses et à la métabolisation en résultant. Il a établi ensuite la part des sources environnementales : ces données ne représentant que 5 % des émissions naturelles, il n'a donc pas pris en compte l'utilisation médicamenteuse du 17 $\beta$ -estradiol pour les évaluations de risque. Par contre, il a conservé la part du 17 $\alpha$ -éthynylestradiol utilisé dans les contraceptifs oraux pour lequel le métabolisme conduit à des dérivés hydrosolubles, en tenant compte du fait que ces conjugués peuvent être hydrolysés au cours des traitements bactériens dans les STEP. Il a aussi tenu compte d'une accumulation qui peut se produire chez le poisson et qui représente une part de 93 % de l'exposition au niveau régional et de 80 % au niveau local ; l'eau ne représente que 5-6 % de l'apport, les légumes racines 12 % et les légumes feuilles 3 %. Sur ces bases, l'estimation de la dose journalière d'exposition humaine au niveau régional s'est avérée être de 1,37 mg 10<sup>-7</sup> / kg de poids corporel / jour. Elle est un peu plus élevée dans le scénario local, à 6,32 mg 10<sup>-7</sup> / kg / jour soit 44 ng par jour pour une personne de 70 kg. La différence entre les hormones naturelle (E2) et synthétique (EE2) est que cette dernière est plus biodisponible par voie orale malgré des mécanismes d'action identiques. La production d'E2 est d'environ 6  $\mu$ g par jour chez le garçon pré-pubère et de 45-48  $\mu$ g par jour chez l'homme adulte (10 à 15 % dans le testicule et 85 à 90 % dans les tissus périphériques). L'estimation la plus pessimiste d'ingestion journalière d'EE2 de 0,085  $\mu$ g / j est très en deçà de ces valeurs endogènes et Christensen (1998) conclut à l'improbabilité que l'EE2 contribue à un effet néfaste chez l'homme. Mais il ne faut pas oublier que des effets hermaphrodites ont été mis en évidence chez le poisson aux doses environnementales et que l'homme n'est pas la seule cible.

### 5-3-2-4 Les autres médicaments

Il existe très peu de données relatives à l'évaluation des risques pour l'homme du fait de son exposition environnementale aux autres médicaments. Il est donc absolument nécessaire de développer les recherches dans ce domaine.

## 5-4 Les difficultés de l'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement

Pour la première des composantes de l'évaluation des risques, l'identification des dangers, c'est-à-dire la nocivité intrinsèque, nous disposons de données sur les substances médicamenteuses mais essentiellement à des doses thérapeutiques pour l'homme et de très peu ou pas de données aux doses environnementales. La connaissance des mécanismes d'action du médicament peut être un élément important dans la caractérisation des risques pour évaluer des effets potentiels sur des espèces non ciblées : encore faut-il que les modes d'action soient connus ou disponibles !

Pour la deuxième composante, l'évaluation des dangers, qui fait appel aux connaissances des relations doses-effets, nous n'avons pratiquement pas d'éléments car, dans les études réalisées sur les médicaments, les doses correspondent généralement à des concentrations trop élevées par rapport aux teneurs environnementales et les effets étudiés sont des effets aigus ou subaigus alors que les risques environnementaux sont surtout de long terme. Cette connaissance des relations dose-effet est donc très imparfaite : la complexité et l'hétérogénéité des données rapportées dans la littérature pour les différentes classes médicamenteuses avec des réponses qui diffèrent selon les méthodes, les conditions des tests, le temps d'exposition, montre que la prise en considération d'un seul essai biologique pour obtenir des informations éco-toxicologiques cohérentes ne permet pas de fournir une image réaliste et

complète des risques pour l'homme et pour l'environnement. Une batterie de tests recouvrant les effets adverses pour un ensemble d'organismes représentatifs est donc nécessaire mais il faudrait les classer en fonction des mécanismes d'action et les mettre en relation avec les effets potentiels à étudier sur différentes espèces représentatives. Il ne faut pas croire que ces relations dose-effet soient faciles à établir : dans le cas de la fluoxétine, un inhibiteur de la recapture sélective de la sérotonine, Couper et Leise (1996) ont montré qu'elle induisait une métamorphose significative chez un gastéropode plus importante avec une concentration de  $10^{-6}$  qu'avec  $10^{-4}$ , ce qui montre que de simples extrapolations d'effets de fortes doses vers des doses plus faibles peuvent ne pas être pertinentes !

Pour la troisième composante, la connaissance des expositions, les méthodes d'analyse ont fait suffisamment de progrès pour couvrir à peu près tout le champ des médicaments dans l'environnement mais il faut également s'intéresser à leurs métabolites qui peuvent avoir aussi une grande importance dans l'impact sur l'environnement. La détection et le mesurage dans les eaux sont plus faciles que dans des milieux plus complexes comme les sédiments, les boues, les sols, les plantes ou les tissus animaux, en raison des effets de matrice, ce qui explique le manque crucial de données d'exposition liés aux transferts dans les végétaux ou les viandes. Nous disposons surtout de données concernant les milieux aquatiques qui ont été les plus étudiés. Il existe aussi des modèles de prédiction des concentrations environnementales comme ceux qui ont été proposés par les pays nordiques pour les eaux et, pour les produits vétérinaires, dans les sols (Wajsman et Ruden, 2006), mais ils sont utilisés seulement afin d'évaluer des PECs sans tenir compte du sort écotoxicologique de ces substances. Une des principales données manquantes pour évaluer les niveaux d'exposition réels est le taux moyen de leur biodégradation dans les boues activées mais aussi dans les divers compartiments de l'environnement. En fait, nous avons des données sur les concentrations dans quelques milieux qui représentent les niveaux d'exposition des espèces en milieu aquatique mais nous n'avons pas de données suffisantes sur l'exposition humaine. Il y a notamment un déficit réel de données par rapport à l'exposition alimentaire qui permettrait d'avoir un vrai bilan des expositions.

La présence de résidus de médicaments dans les eaux, notamment de consommation, pose la question des effets sanitaires éventuels liés à une exposition humaine. Il importe de ne pas reporter la totalité de ces effets sur « les seuls médicaments » tant les effets biologiques et les classes chimiques sont diversifiés dans l'environnement. Comme le précise Joyeux (2006), l'évaluation quantitative des risques qui se fait par comparaison à des valeurs toxicologiques de référence (VTR), pour lesquelles n'apparaît aucun effet nuisible sur la santé, est difficile pour les résidus de médicaments car les valeurs de référence ne sont pas disponibles ou ne sont pas définies sur la base d'une exposition chronique. Une approche indirecte a été développée par Webb *et al.* (2003) qui consiste à employer la plus faible dose thérapeutique journalière utilisée en médecine humaine pour 63 substances représentatives des principales classes thérapeutiques. Les consommations estimées sont basées sur l'absorption de deux litres d'eau par jour et sur le cumul de doses pendant 70 ans en utilisant, soit les concentrations observées par Ternes (2001) dans les échantillons d'eaux analysées, soit en prenant la limite de détermination des substances. Pour la très forte majorité des molécules, la dose journalière comme le cumul de doses sont très inférieurs à une seule dose thérapeutique (rapport compris entre  $10^{-4}$  et  $10^{-9}$  pour la dose journalière et rapport inférieur à un pour la dose cumulée). Mais cette exposition cumulée correspond quand même à 25,5 doses thérapeutiques journalières pour le clembutérol, à 2,5 doses pour le cyclophosphamide, le salbutamol et le  $17\alpha$ -éthinyloestradiol et à 2,1 doses pour la terbutaline. Pour Webb *et al.* (2003), l'ingestion pendant 70 ans de produits pharmaceutiques *via* l'eau potable correspondrait à 0,2 jour d'une dose thérapeutique pour plus de 90 % des médicaments qu'ils ont évalués. Mais il ne faut pas non plus oublier que les médicaments sont généralement en mélange et que les effets peuvent être additifs dans les mêmes classes thérapeutiques. Enfin, l'interaction avec les autres polluants et les sous produits de la chloration des eaux, par exemple, peut induire des effets surtout aux périodes fragiles du développement de l'embryon et de l'enfant.

Dans la mesure où les valeurs limites d'exposition sont extrapolées des observations expérimentales vers l'homme en prenant en compte des facteurs d'incertitude, par exemple de 10 ou de 100, certains auteurs comme Dorne et Renwick (2005) proposent d'utiliser une approche à l'aide de

facteurs d'ajustement spécifique prenant en compte les données toxicocinétiques et des variations interhumaines dans les enzymes de phase I et de phase II.

Une évaluation des risques environnementaux des 25 médicaments les plus utilisés en Angleterre a été publiée par Jones *et al.* (2002) mais elle est basée sur les concentrations environnementales prévisibles (PEC) et les concentrations sans effet prévisible (PNEC) qui permettent de déterminer le quotient de risque pour une substance : PEC/PNEC. Ce calcul est basé sur la connaissance de la quantité de médicaments utilisée par an, ce qui ne semble pas très facile à obtenir en France, contrairement à l'Angleterre, vu la difficulté que nous avons eue d'obtenir des données chiffrées pour ce rapport. Les PEC calculées variaient de 0,44 µg/L, pour l'acide méfénamique à 11,96 µg/L pour le paracétamol et les quotients de risque de  $2,55 \times 10^{-5}$  à 588 selon les substances. La plupart des facteurs de bioconcentration calculés dans divers organismes (*Daphnia magna*, algues vertes, *Microcystis aeruginosa*, *Onchorynchus tshawytscha*,...) étaient supérieurs à trois. Cependant les données qui ont permis d'établir ces valeurs sont très incomplètes et imprécises : les auteurs insistent sur le manque de données relatives à la biodégradation de ces médicaments, à la capacité d'adsorption ou d'absorption sur les boues, etc. La conséquence est que les valeurs des PEC calculées avec ces modèles très conservateurs sont très supérieures aux valeurs réellement observées dans les eaux ce qui fausse également les coefficients de risque. Une autre revue détaillée des risques pour l'environnement aquatique des produits pharmaceutiques a été publiée par Crane *et al.* (2006).

Jobling *et al.* (2006) ont effectué des prédictions de concentrations en estrogènes (17β-estradiol, estrone et 17α-éthynylestradiol) par modélisation sur 45 sites répartis sur 39 rivières britanniques. La charge des effluents a été calculée en multipliant les populations concernées desservies par chaque STEP par l'estimation de l'élimination naturelle des hormones estrogènes (oestrone : 13,8 µg / jour ; 17β-estradiol : 3,3 µg / jour) et des pilules contraceptives (17α-éthynylestradiol : 0,89 µg / jour) selon la méthode de Johnson et Williams (2004), les concentrations évaluées tenant compte des facteurs de dilution. Les valeurs prédites se sont avérées du même ordre de grandeur et en corrélation avec les effets disrupteurs endocriniens observés chez les poissons *in situ*.

## **6- La gestion des risques**

### **6-1 La réglementation**

#### **6-1-1 En Amérique du Nord**

Aux États-Unis, une procédure d'évaluation du risque environnemental a été développée par la Food and Drug Administration (FDA) pour les nouveaux médicaments mis sur le marché. Depuis 1995, le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) a élaboré une nouvelle directive prévoyant que « *même les anciennes spécialités pharmaceutiques devraient être soumises à cette réglementation lors de leur renouvellement afin de minimiser l'impact éventuel des médicaments sur l'environnement* » ....

#### **6-1-2 Dans l'Union Européenne et en France**

Différentes dispositions sont actuellement en vigueur tant au titre du droit national que du droit communautaire, introduisant le cas échéant des obligations issues de la ratification d'instruments internationaux.

Les dispositions concernent l'encadrement :

- des conditions d'autorisation de mise sur le marché
- des conditions d'utilisation en vue de préserver la santé publique et l'environnement
- des activités de production
- de l'élimination des déchets et de la gestion des effluents

### **6-1-2-1 Les conditions d'autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Le droit communautaire introduit des dispositions ayant pour objet la protection de l'environnement.

Ainsi le Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence Européenne des Médicaments prévoit des dispositions à l'article 5 relatif aux médicaments à usage humain et l'article 31 relatif aux médicaments à usage vétérinaire qui font le lien avec la procédure de la directive 2001/18/CE s'agissant de l'évaluation des risques environnementaux des produits contenant des OGM.

La Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, article 8, paragraphe 3g) dispose que doivent être fournis différents renseignements et documents et notamment : « *s'il y a lieu, [des] explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi que l'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement* ».

De même la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, article 12, paragraphe 3g) dispose que doivent être fournis différents renseignements et documents et notamment : « *s'il y a lieu, [des] explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, ainsi que l'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale et pour les plantes* ».

Comme aux USA, une procédure d'évaluation du risque environnemental a été développée par l'Agence Européenne des Médicaments pour les nouveaux médicaments mis sur le marché communautaire. Cette procédure fait l'objet de la note explicative « *On the environmental assessment of medicinal products for human use* » (réf. EMEA/CHMP/SWP/4447/00).

### **6-1-2-2 La prévention des risques biotechnologiques**

Le protocole de Cartagène sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la Diversité Biologique (Montréal, 29 janvier 2000) a pour objectif de contribuer « *au transfert, à la manipulation et à l'utilisation sans danger des organismes vivants modifiés...qui peuvent avoir des effets défavorables sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, compte tenu également des risques pour la santé humaine, en mettant plus précisément l'accent sur les mouvements transfrontières* ».

L'article 5 dispose que le « *Protocole ne s'applique pas aux mouvements transfrontières d'organismes vivants modifiés qui sont des produits destinés à l'homme relevant d'autres accords internationaux pertinents* ».

Le protocole s'applique aux médicaments vétérinaires.

La Directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixe les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.

En ce qui concerne certains produits de diagnostic, on peut aussi signaler la Recommandation de la Commission du 8 juin 2000 concernant l'application de l'article 36 du traité Euratom relatif à la

surveillance des taux de radioactivité dans l'environnement en vue d'évaluer l'exposition de l'ensemble de la population.

Les États membres sont normalement conviés à élaborer des stratégies d'échantillonnage et à assurer les mesures dans les différents milieux (particules en suspension dans l'air, eaux de surface, eaux destinées à la consommation humaine, lait, régime mixte).

### **6-1-2-3 Les activités de production**

Il y a lieu de se référer à la réglementation relative aux installations classées relevant du Code de l'Environnement.

La fabrication de produits pharmaceutiques (244A), la fabrication de médicaments (244C) et la fabrication d'autres produits pharmaceutiques (244D) regroupent les activités de l'industrie des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.

Par ailleurs, les dispositions du Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, prévoient l'articulation, à l'article 2, paragraphe 5a, entre ce règlement et les dispositions spécifiques aux médicaments à usage humain ou vétérinaire : *« les dispositions des titres II, V, VI, et VII ne sont pas applicables dans la mesure où une substance est utilisée dans des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire relevant du champ d'application du règlement (CE) n° 726/2004, de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires et de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».*

On peut noter que sont applicables, notamment, les dispositions des titres suivants :

- le titre III qui concerne les échanges de données et la prévention des essais inutiles,
- le titre IV qui concerne l'information à l'intérieur de la chaîne d'approvisionnement,
- le titre VIII qui concerne les restrictions applicables à la fabrication, à la mise sur le marché et à l'utilisation de certaines substances et préparations dangereuses et de certains articles dangereux.

### **6-1-2-4 Les effluents et leurs impacts sur les milieux naturels**

La Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau introduit à l'article 10 *« l'approche combinée pour les sources ponctuelles et diffuses »* en conviant les États membres à *« veiller à la mise en place et/ou la mise en œuvre :*

- a) des contrôles d'émissions fondés sur les meilleures techniques disponibles, ou*
- b) des valeurs limites d'émissions pertinentes, ou*
- c) en cas d'incidences diffuses, des contrôles, y compris, le cas échéant, de meilleures pratiques environnementales ».*

L'annexe VIII de cette Directive établit une liste indicative des principaux polluants, notamment *« les substances et préparations, ou leurs produits de décomposition, dont le caractère cancérigène ou mutagène ou les propriétés pouvant affecter les fonctions stéroïdogénique, thyroïdienne ou reproductive ou d'autres fonctions endocriniennes dans ou via le milieu aquatique ont été démontrés ».*

Les valeurs limites d'émission et normes de qualité environnementales sont fixées sur le fondement de différentes directives (annexe IX).

### **6-1-2-5 Les déchets**

Outre les dispositions prises dans le cadre de la gestion des médicaments inutilisés (cf. le paragraphe 6-2 ci-dessous), il y lieu de rappeler que la Convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières de déchets dangereux et de leur élimination adoptée le 22 mars 1989, est entrée en vigueur le 5 mai 1992.

Cette Convention, entre autres dispositions, introduit l'importation avec consentement éclairé préalable de l'Etat d'importation (article 6), définit le trafic illicite (article 9) et établit des règles de coopération internationale (article 10).

La notification à l'État importateur comprend le mode d'élimination selon une nomenclature des opérations débouchant ou non sur une possibilité de récupération, de recyclage, de réutilisation, de réemploi direct ou de toute autre utilisation de déchets.

La coopération internationale a notamment pour but d'échanger des informations, d'encourager la gestion écologiquement rationnelle des déchets, l'harmonisation des normes et pratiques techniques, la surveillance des effets de la gestion des déchets dangereux sur la santé humaine et l'environnement.

Les flux de déchets comprennent plusieurs catégories, dont les déchets cliniques provenant de soins médicaux dispensés dans des hôpitaux, centres médicaux et cliniques (Y1), les déchets issus de la production et de la préparation de produits pharmaceutiques (Y2) et les déchets de médicaments et produits pharmaceutiques (Y3).

Cette convention a été approuvée par la Décision 93/98/CEE du Conseil et a fait l'objet de différents règlements communautaires depuis l'adoption du Règlement (CEE) n° 259/93 du Conseil concernant la surveillance et le contrôle des transferts de déchets à l'intérieur, à l'entrée et à la sortie de la Communauté européenne.

Les différents instruments ci-dessus, bien que ne faisant pas l'objet d'un bilan exhaustif, illustrent la démarche de prévention des autorités. La protection de l'environnement et donc l'établissement de mesures propres à réduire ou à prévenir la présence de substances dangereuses dans les milieux naturels a une portée très large incluant les substances actives des médicaments.

A mesure que le droit évolue, un rapprochement des exigences s'opère entre les activités qui relèvent de l'industrie chimique et celles qui relèvent de l'industrie pharmaceutique.

### **6-1-3 Comparaison des réglementations en Europe et aux États-Unis**

Les approches des réglementations sont assez semblables comme indiqué dans le tableau XI. Il subsiste une imperfection commune aux deux législations en ce qui concerne l'évaluation du risque écologique qui ne prend pas en compte l'impact des médicaments ayant le même type de récepteurs.

**Tableau XI :** Comparaison des réglementations en Europe et aux États-Unis pour l'évaluation du risque environnemental des médicaments (Houeto, 2002)

UNION EUROPÉENNE		ÉTATS-UNIS	
Évaluation du risque	Conclusion	Évaluation du risque	Conclusion
$PEC_{SW} < 0,01 \mu g/l$	Pas de risque majeur pour l'environnement aquatique	$EIC < 1 \mu g/l$	Pas de risque majeur pour l'environnement
$PEC_{SW} > 0,01 \mu g/l$	Tests de toxicité aiguë sur espèces aquatiques (poissons, bactéries, crustacés algues) : PNEC ( $LC_{50}$ , $EC_{50}$ , NOEC)	$EIC > 1 \mu g/l$	Tests de dégradation et de dilution
$PEC_{SW} / PNEC_W < 1$	Pas de risque majeur pour l'environnement aquatique	$EEC < NOEC$ (espèces aquatiques et terrestres, $EC_{50}$ )	Pas de risque majeur pour l'environnement aquatique

$EC_{50}$  = Concentration Efficace pour 50 % des individus de l'espèce testée ;

$EIC$  = Expected Introduction Concentration ;

$EEC$  = Effective Environmental Concentration =  $EIC$  - perte de médicament par dégradation et dilution ;

$LC_{50}$  = Concentration Létale pour 50 % des individus de l'espèce testée ;

$NOEC$  = No Observed Effect Concentration ;

$PEC$  = Predicted Environmental Concentration ;

$PEC_{SW}$  =  $PEC$  Soil Pore Water ;

$PNEC$  = Predicted No Effect Concentration .

## 6-2 La gestion des déchets médicamenteux des ménages - Le système Cyclamed

En 2003, Jones *et al.* ont publié un article dans lequel ils insistent sur la nécessité de cibler des actions sur la réduction ou l'élimination des problèmes environnementaux des médicaments à la source avec le développement d'un affichage plus clair d'informations sur les emballages et de meilleurs conseils pour les rejets de composés pharmaceutiques par les patients et par les professions médicales. S'il est prouvé que les résidus de médicaments peuvent être des polluants à problème, la collaboration entre l'industrie pharmaceutique, les professions médicales et environnementales deviendra une nécessité et sera bénéfique pour les différentes parties.

En France, le système CYCLAMED s'inscrit pleinement dans cette perspective de réduction à la source des pollutions. En rapportant ses MNU au pharmacien d'officine, le patient a la garantie de leur élimination respectueuse de l'environnement, par incinération avec récupération d'énergie. Ceci évite de voir les MNU jetés à la poubelle et rejoindre encore trop souvent une décharge ou, pis encore, jetés dans les toilettes avec la pollution des eaux qui en résulte. Les conclusions de l'enquête de l'IGAS sur les perturbations du fonctionnement de CYCLAMED vont dans le sens d'une meilleure récupération et d'un traitement par incinération des médicaments récoltés.

Le succès d'une action de récupération et de destruction des médicaments réside dans une harmonie de l'ensemble des professionnels de la santé : médecins, pharmaciens, vétérinaires, chirurgiens dentistes, infirmières, industriels,... pour fixer des règles claires, systématiques et compréhensibles par l'ensemble de la population et des praticiens de la santé.

### 6-3 Les stations de traitement des eaux résiduaires

L'épuration des eaux usées urbaines se déroule après la collecte dans des réseaux unitaires ou séparatifs des eaux pluviales. Il faut garder à l'esprit que le nombre de pays disposant de stations d'assainissements (STEP) est très faible et que, même dans les pays économiquement développés, la fiabilité des installations n'est pas toujours garantie surtout dans les petites communautés. Même si de très grands efforts financiers et des progrès technologiques ont été accomplis, la France a été condamnée, par deux fois, par la Cour européenne de justice pour ses manquements à la directive européenne sur les eaux résiduaires : en 2004 pour avoir mal identifié les zones sensibles et en 2005 pour n'avoir pas donné à la Commission tous les éléments d'information concernant le respect de la directive par les agglomérations visées par l'échéance du 31 décembre 1998. Des villes de métropole et des territoires comme les archipels de Polynésie ne sont pas assez équipés en systèmes d'assainissement fiables et efficaces.

Notons également qu'il existe de vastes zones d'assainissement individuel ou autonome lorsqu'il n'est pas possible de raccorder des habitats dispersés à un réseau collectif et ces micro-installations produisent des effluents de qualité sommaire, très variable et non contrôlée.

Les stations d'assainissement ont été conçues pour retirer des eaux des masses de contaminants naturels ou anthropiques caractérisés par des paramètres analytiques globaux tels que l'azote total, le phosphore total, la demande chimique en oxygène (DCO), la demande biologique en oxygène (DBO) ou les matières en suspensions (MES). L'objectif à atteindre est de protéger les ressources superficielles recevant les effluents afin de limiter la consommation d'oxygène, les apports en éléments nutritifs pour les bactéries, les algues ou les cyanobactéries et ne pas perturber la diffusion de la lumière ni déposer de métaux lourds dans les sédiments. Le rejet doit être le moins toxique possible pour la faune et la flore et ne pas induire de bouleversement écologique tel que l'eutrophisation.

Rien dans les cahiers des charges ne spécifie aux STEP de devoir garantir l'élimination spécifique de molécules ciblées sachant que les égouts (malheureusement encore appelés tout à l'égout) recueillent tout ce que les populations, les établissements de soins, les locaux industriels ou municipaux, les commerces et petites industries peuvent y déverser.

La liste des substances indésirables serait ainsi beaucoup trop longue et le contrôle impossible à réaliser d'autant que les concentrations individuelles détectées se situent parfois à des niveaux très faibles au sein d'une matrice organique très chargée.

Les filières de traitement comportent des étapes de floculation-précipitation, des passages dans des bassins de boues bactériennes activées capables de consommer les molécules biodégradables en produisant de la biomasse. Selon les conditions d'oxygénation, il est possible de dégrader des molécules organiques carbonées, les différentes formes de l'azote (ammoniacque, nitrates, nitrites) et les dérivés du phosphore. Après avoir récupéré les boues produites, l'eau est rejetée dans le milieu le plus généralement sans désinfection afin de ne pas générer de sous-produits indésirables. De leur côté, les boues sont déshydratées et utilisées, lorsque leur niveau de contamination le permet, en épandage agricole où elles achèveront leur décomposition. D'autres filières utilisent des filtres granulaires supports sur lesquels prolifèrent les biomasses bactériennes qui dégradent les substances indésirables dans l'eau qui percole. L'élimination des contaminants de l'eau est donc extrêmement variable selon leur biodégradabilité, leurs caractéristiques d'hydrophobicité ou de volatilité. Concernant l'élimination des paramètres globaux, les rendements fixés par les directives européennes se situent entre 80 et 95 %. Les concentrations résiduelles sont donc proportionnelles aux charges entrantes.

Il est donc impossible de généraliser des conclusions en terme de devenir des médicaments, des pesticides, des plastifiants ou des hydrocarbures... dans leur globalité et il faut examiner les molécules ou les familles de molécules au cas par cas. Par ailleurs, si la substance a été retirée de l'eau, elle peut subsister adsorbée ou absorbée dans les boues et il conviendrait de vérifier l'absence de contamination avant épandage afin de ne pas polluer le terrain receveur, la flore et la faune locales.

Le coût engendré par une optimisation des STEP pour l'élimination de traces de molécules indésirables est considérable et pourrait conduire à réaliser des filières technologiques proches de celles utilisées en production d'eau potable ce qui est économiquement irréaliste.

De nouveaux types de traitements sont en développement notamment pour des objectifs de réutilisation des eaux usées pour les zones de pénurie d'eau douce. Ces unités comportent des bioréacteurs à membrane dans lesquels, après biodégradation sur biofiltre ou par boues activées, l'eau est filtrée sur des unités de microfiltration ou d'ultrafiltration. Toutefois, ces deux types de filtration ne permettent pas de retenir des petites molécules mais peuvent permettre d'améliorer les rendements de biodégradation en augmentant les temps de contact entre l'eau et les biomasses.

Aujourd'hui, le premier effort à consentir est :

- de réaliser une collecte la plus large possible des rejets et de réduire les fuites des réseaux,
- de limiter les rejets liés aux déversoirs d'orage qui rejettent directement dans le milieu les eaux usées non traitées dans les cas d'orage afin de protéger la STEP,
- d'équiper les sites ne disposant pas d'une unité d'épuration,
- de fiabiliser et mettre aux normes européennes la totalité des unités existantes avec un système d'assurance de qualité.

Le coût, déjà considérable pour la collectivité, serait encore aggravé s'il était indispensable de rajouter des étapes technologiques destinées à éliminer des traces de mélanges de polluants ciblés.

Les médicaments ne constituent pas une exception parmi les milliers d'autres molécules cibles et la prévention passe donc par une stratégie visant à limiter les rejets de composés jugés comme les plus dangereux pour l'environnement et pour la Santé Publique. Ceci nécessite une analyse du risque très complète incluant l'impact environnemental et sanitaire des molécules mises sur le marché et une analyse de la balance bénéfice-risque pour les actions envisagées.

Des expériences ont été menées dans des établissements de soin pour équiper des toilettes séparant les solides des liquides afin de traiter spécifiquement et localement les urines pour ne pas rejeter les résidus dans les égouts. Technologiquement, des solutions existent mais, encore une fois, la balance coût/bénéfice devra éclairer les décideurs.

#### **6-4 Les installations de production d'eau potable**

La production d'eau potable est réalisée à partir d'eaux superficielles ou souterraines. Toutes les eaux sont concernées puisque se développent dans le monde des unités de désalement d'eau de mer.

Les eaux superficielles sont le réceptacle final de toutes les pollutions et sont largement contaminées par des pesticides, des solvants, des hydrocarbures, des détergents, des métaux et autres plastifiants. Dans ce mélange très complexe, reflet de la diversité de la chimie moderne, les résidus de médicaments ou de produits de diagnostic ne représentent qu'une fraction.

Comme pour l'assainissement des eaux usées, de très nombreuses communautés humaines ne disposent d'aucune unité de traitement et lorsque qu'elles existent, l'efficacité et la fiabilité sont dépendantes des moyens économiques disponibles, des contrôles de qualité effectués, de la motivation des acteurs et de la formation professionnelle des opérateurs de terrain.

La France dispose d'un système de double contrôle de la qualité des eaux de consommation humaine assurée, d'une part, par les services déconcentrés du ministère chargé de la santé et, par ailleurs, par l'autosurveillance du producteur.

Les eaux potables doivent répondre aux normes européennes transcrites en droit français dans le Code de la Santé Publique. Si les textes spécifient que l'eau de consommation humaine ne doit contenir aucun élément chimique ou microbiologique nuisible à la santé, aucun médicament ne figure dans la liste des paramètres à analyser.

Lorsque la ressource est de grande qualité comme ce peut être le cas pour quelques eaux souterraines privilégiées, les unités sont réduites à un simple pompage avant distribution parfois même sans chloration. Dans les zones fortement contaminées, les unités de traitement ont, normalement, déjà mis en place des filières capables de réduire la pollution par les molécules les plus classiquement retrouvées comme les pesticides, les hydrocarbures polycycliques ou les polychlorobiphényles. Pour retirer ces molécules il n'existe que des procédés basés sur la biodégradation (biofilms fixés, contact avec la boue), l'oxydation (ozone, rayonnements ultra-violets, chlore, catalyseurs), l'adsorption (charbon actif, résines), l'aération (aération forcée des molécules très volatiles) et la rétention (filtration sur membrane). Diverses combinaisons sont possibles.

L'eau est d'abord débarrassée de ses éléments solides les plus grossiers par une grille, puis des biomasses naturelles consomment l'ammoniacque par passage sur support filtre et l'eau est ensuite additionnée de coagulants et floculants. Dans de nombreux pays, le chlore est utilisé en tête de filière pour éliminer l'ammoniacque ce qui conduit à mettre en contact le chlore très réactif avec les matières organiques de l'eau brute conduisant à la formation de sous-produits halogénés. On fabrique un floc qui va se déposer dans des décanteurs et former de la boue en co-précipitant des métaux et quelques molécules organiques. L'eau, déjà éclaircie, sera ensuite filtrée sur du sable ou un mélange de sable et d'anthracite. Dans la majorité des cas dans le monde, le traitement est alors terminé et l'eau est distribuée après avoir été désinfectée généralement par chloration.

Dans les usines les plus modernes, un affinage est réalisé par action de l'ozone très oxydant capable de détruire des molécules organiques puis par filtration sur du charbon actif en grains qui adsorbe à sa surface les composés indésirables peu polaires. Dans certains cas, du charbon actif en poudre peut être additionné en cours de traitement. Après toutes ces étapes, l'eau est débarrassée de la quasi-totalité des indésirables et sera désinfectée et distribuée généralement avec un résidu de chlore. Encore une fois, le comportement des médicaments ne peut être généralisé et selon la structure et les caractéristiques de la molécule, elle sera susceptible ou non de franchir les étapes.

Le contact avec l'ozone ou le chlore peut induire la production de sous-produits ou de métabolites de dégradation auxquels il convient de prêter attention pour en évaluer les effets biologiques potentiels.

De nouveaux types de traitement se sont développés au cours de la dernière décennie. Il s'agit essentiellement des traitements membranaires qui utilisent toute une gamme de membranes minérales ou organiques :

- la plus grossière, la **microfiltration** permet de retenir les particules et bactéries mais ne retient pas les médicaments qui ne seraient pas fixés à des particules,
- il en va de même pour l'**ultrafiltration** plus fine sauf s'il lui est adjoint du charbon actif en poudre qui va fixer les polluants et être retenu par la membrane,
- la **nanofiltration**, procédé plus onéreux permet de retenir une grande proportion de micropolluants en fonction de la taille de la molécule et de ses caractéristiques de charge: elle nécessite une reminéralisation partielle de l'eau,
- enfin, la technologie la plus évoluée utilise des membranes d'**osmose**, utilisée pour le dessalement de l'eau de mer. Dans ce cas la quasi-totalité des contaminants est retirée mais l'eau est également débarrassée de ses sels minéraux ce qui la rend trop pure, et nécessite de la reminéraliser.

Les unités de production d'eau potable se débarrassent de leurs déchets constitués par des boues qui sont généralement mises en décharge et les concentrats de membrane qui sont renvoyés vers les stations d'assainissement avec leurs masses de polluants.

Cette escalade de technologies destinées à traiter les contaminations induit un coût que devra assumer le consommateur. L'urgence est donc grande de savoir réduire les apports en contaminants dans les ressources. Nous retrouvons ainsi la même préoccupation de prévention que pour le traitement des eaux usées.

### **6-5 Le surveillance spécifique des substances médicamenteuses dans les milieux**

La plupart des évaluations ne reposent à ce jour que sur des mesurages de concentrations qui relèvent de campagnes de prélèvements ponctuels qui ne donnent qu'un aperçu relatif de la contamination. Une amélioration de la connaissance des niveaux moyens d'exposition est l'apport d'échantillonnages intégrés à l'aide d'échantillonneurs passifs (Togola et Budzinski, 2007).

Bruchet *et al.* (2006) pensent, à juste titre, qu'il est impossible de doser les 4 000 molécules actives médicamenteuses et qu'il est nécessaire de choisir des molécules indicatrices pour l'évaluation des risques. C'est ce qu'ils ont fait dans le cadre du projet Poséidon avec huit substances représentatives pour lesquelles il a fallu quand même mettre au point cinq méthodes différentes d'analyse (combien en faudrait-il pour l'ensemble des molécules et à quel coût !). Des analyses plus complètes des mêmes échantillons effectués ultérieurement dans un autre laboratoire ont montré que l'iopromide n'était probablement pas le bon témoin car il ne représentait que 1 % de l'ensemble des agents de contraste effectivement présents, alors que le sulfaméthoxazole serait un bon indicateur car aucun autre antibiotique n'apparaît lorsqu'il est absent des échantillons.

La prédiction des concentrations dans divers milieux est aussi une approche intéressante mais certainement difficile : en effet, il faut noter que les concentrations prédites dans les boues de STEP sont de plusieurs ordres de grandeur supérieures à celles qui y sont effectivement mesurées (Stuer-Lauridsen *et al.*, 2000), c'est dire tous les progrès qui restent à accomplir !

Il serait sans doute nécessaire d'évaluer la faisabilité de créer des indicateurs comme il en existe dans le domaine de la pollution atmosphérique.

### **6-6 L'évaluation globale de l'écotoxicité à l'aide de tests biologiques globaux**

L'évaluation des risques environnementaux a fait l'objet de principes généraux et de guides par la FDA (FDA 1998) et, pour l'Union Européenne (EC 1996), par l'EMEA (European Medicines Evaluation Agency) qui sont basés sur les concentrations environnementales prévisibles (PEC) et sur les concentrations prévisibles sans effet (PNEC) en utilisant des tests de toxicité standardisés. Certains auteurs, comme Hernando *et al.* (2006), rapportent les données de toxicité aiguë pour les différentes classes de médicaments qui pourraient être utilisées à des fins d'évaluation des risques. Il

faut quand même préciser que nous ne disposons d'aucune donnée de toxicité pour les espèces du compartiment terrestre et qu'aucun rapport PEC/PNEC n'a été calculé.

Même si des campagnes ponctuelles de grande envergure ont été réalisées par exemple aux USA avec 95 composés dans 139 cours d'eau de 30 États (Kolpin *et al.*, 2002), les molécules médicamenteuses, leurs métabolites et produits de dégradation sont beaucoup trop nombreux pour réaliser des analyses systématiques, en plus d'autres classes très nombreuses de substances qui sont aussi présentes dans les eaux. Il est préférable d'évaluer les risques à l'aide de tests globaux qui prennent en compte des effets pertinents mais qui ne sont pas forcément spécifiques des seuls médicaments.

Par ailleurs, mesurer les concentrations de substances médicamenteuses, ne signifie pas mesurer ou évaluer les risques surtout à long terme sauf si l'on connaît bien les relations doses-effets, ce qui n'est pas le cas actuellement.

### **6-6-1 Méthodes de priorisation des produits pharmaceutiques**

Besse et Garric (2008) ont publié récemment une méthodologie de priorisation des produits pharmaceutiques basée sur trois étapes :

- 1- une classification en classes d'exposition (6 classes de IA à IV selon l'importance de l'exposition) de 120 molécules et 30 métabolites basée sur l'utilisation des PEC avec et sans fraction excrétée ;
- 2- une classification cas par cas basée utilisant toutes les données biologiques disponibles, données écotoxicologiques, pharmacologiques, physico-chimiques, et sur les mécanismes d'action ;
- 3- une priorisation parmi les molécules ayant des structures chimiques et des mécanismes d'action semblables.

Ils ont ainsi retenu 40 molécules-mères (dont 21 déjà trouvées dans l'environnement aquatique) et 11 métabolites. Parmi les molécules retenues correspondant à la situation française, figurent sept composés sélectionnés sur la base de leur PEC > 100 ng/L (allopurinol, aténolol, metformine, oxazépam, métronidazole, tramadol, et ranitidine) tandis que les 33 autres ont été sélectionnés selon la méthodologie décrite. Parmi ces derniers, figurent :

- 12 antibiotiques : amoxicilline, pipéracilline, (pénicillines)  
doxycycline (tétracyclines)  
ceftriaxone (céphalosporines)  
ofloxacin et ciprofloxacine (fluoroquinolones)  
clarithromycine (macrolides)  
fosfomycine (phosphonide)  
pristinamycine  
sulfaméthoxazole, triméthoprim (sulfonamides)  
vancomycine (glycopeptide)
- 3 AINS : diclofénac, ibuprofène, ketoprofène, naproxène
- 2 anti-ischémiques : buflomédil, naftidrofuryl
- 2 régulateurs lipidiques : bézafibrate, pravastatine
- 2 anti-dépresseurs : fluoxétine, sertraline
- 1 antipyrétique : paracétamol
- 1 antifongique : amphotéricine B
- 1 corticoïde : prednisolone
- 1 anti-arythmique : amiodarone
- 1  $\beta$ -bloquant : propranolol

- 1 antagoniste angiotensine 2 : losartan
- 1 anti-convulsivant : carbamazépine
- 1 anti-psychotique : cyamémazine
- 1 veinotonique : diosmine
- 1 diurétique : furosemide
- 1 anti-convulsivant : acide valproïque

Cette approche est intéressante pour sélectionner les molécules à étudier en priorité mais elle ne porte que sur la présence de ces molécules dans les eaux sans tenir compte de la contamination des autres milieux comme les sols.

### **6-6-2 Les difficultés de l'extrapolation des études pharmacocinétiques utilisés en clinique au comportement environnemental des médicaments**

Jjemba (2006) a classé 81 médicaments en fonction des proportions de composés parents excrétés : il n'y avait de données disponibles que pour 60 d'entre eux. Plus de la moitié des composés évalués avaient une excrétion faible ( $\leq 0,5\%$ ) ou modérément faible (6-39%) mais les proportions excrétées étaient négativement corrélées avec les concentrations environnementales aquatiques ce qui suggère, évidemment, que les composés ayant une faible proportion de produit parent excrétée ont aussi une faible biodégradabilité. De plus les paramètres habituellement utilisés comme la solubilité, le  $\log K_{ow}$  et le  $pK_a$  pour prédire l'évaluation environnementale des composés persistants ne sont pas corrélés avec les concentrations excrétées dans l'environnement ou avec leurs concentrations. Ceci montre qu'il est difficile d'extrapoler les données physiques utilisées pour les études pharmacocinétiques en clinique au comportement environnemental comme l'a fait la FDA (Jjemba, 2006). Pour cet auteur, l'étude d'un potentiel écotoxicologique doit se baser sur la toxicité chronique, la biodisponibilité et la durée d'exposition des organismes non-cibles.

### **6-6-3 L'évaluation de la nocivité**

Plusieurs types de bio-essais ont été proposés :

#### **6-6-3-1 Les études de mortalité sur poissons, algues et daphnies**

Elles ont montré leurs limites (Henschel *et al.*, 1997) même si ces tests sont toujours utilisés dans l'évaluation de l'écotoxicité aiguë ( $EC_{50}$ ) des produits pharmaceutiques (Clevers, 2003). Stuer-Lauridsen *et al.* (2000) ont rapporté les données bibliographiques des études concernant le « top 20 » des médicaments avec leurs  $EC_{50}$  sur les différents organismes testés. Mais les conséquences à long terme ne peuvent pas être évaluées avec ce type d'étude et, de plus, les effets synergiques ne sont pas envisagés. De même Ferrari *et al.* (2003a et b) rapportent des valeurs de  $EC_{50}$ , NOEC, LOEC qui correspondent à des concentrations de plusieurs ordres de grandeur supérieures à celles effectivement retrouvées dans les eaux.

#### **6-6-3-2 Les tests d'écotoxicité sur des organismes d'eau douce**

Ils sont en cours d'évaluation sur rotifère, microcrustacé et poisson-zèbre, mais les concentrations utilisées sont supérieures d'un à trois ordres de grandeur à celles rencontrées dans l'environnement (Garric *et al.*, 2006). Ces tests permettent néanmoins de classer les substances par rapport à la réponse obtenue: risque faible pour la lévofloxacine et élevé pour la clarithromycine selon les tests sur bactéries, algues et crustacés (Yamashita *et al.*, 2006) par exemple.

Une revue critique des bioessais d'écotoxicité chronique sur micro-organismes, algues, plantes supérieures, invertébrés, poissons et amphibiens a été publiée par Crane *et al.* (2006).

### **6-6-3-3 Les tests d'impact sur le développement des invertébrés**

Il s'agit de tests comme le modèle « Hydre » proposé par Vasseur et Pachura (2006), mais des études complémentaires sont nécessaires pour connaître ses performances comme indicateur ou prédicteur des anomalies pouvant affecter des organismes plus évolués.

### **6-6-3-4 Les modèles cellulaires ichthyens**

Des modèles comme les cultures d'hépatomes ou de cellules gonadiques RTG-2, ont été utilisés pour évaluer la toxicité et les mécanismes d'action des médicaments. Sont couramment étudiés : la cytotoxicité, les interactions avec les cytochromes P450, les effets anti-estrogéniques, le stress oxydant et la génotoxicité. S'ils présentent tous certains avantages comme l'existence de corrélations avec les tests de toxicité *in vivo* (Fent, 2007), ils ont également tous des limites d'utilisation, notamment en ce qui concerne leur sensibilité aux concentrations retrouvées dans les eaux (Laville *et al.*, 2006).

### **6-6-3-5 Les tests de phytotoxicité**

Il s'agit de tests sur des plantes cultivées (laitue, carotte, tomate) ou des plantes sauvages (*Avena fatua*, *Amaranthus retroflexus*, *Lolium perenne*, *Taraxacum officinale*, *Chenopodium album*) et des essais sur le métabolisme de la laitue (*Lactuca sativa*) comme ils ont été appliqués par D'Abrosca *et al.* (2008) pour évaluer l'atorvastatine, le gemfibrozil, le tamoxifène, l'éthinyl-estradiol et le sildénafil.

### **6-6-3-6 Les essais multi- générationnels**

Ils ont pour objectif d'observer les effets sur la reproduction : ils sont recommandés pour l'évaluation des composés modulateurs endocriniens car les tests globaux sont insuffisants. Des tests permettant d'évaluer de tels effets multi-générationnels agonistes et antagonistes des récepteurs estrogéniques sur *Daphnia magna* ont été proposés par Clubbs et Brooks (2007) ;

### **6-6-3-7 Les tests d'activité estrogénique ou thyroïdienne**

Ils peuvent être utilisés pour des échantillons d'eau et de sédiments (Pillon *et al.*, 2005 ; Gomes *et al.*, 2003 ; Jugan *et al.*, 2007). Ces essais peuvent être réalisés *in vitro* ou *in vivo*, y compris sur l'animal entier :

#### **6-6-3-7-1 Les essais *in vitro***

Ils ont l'avantage d'être rapides, peu coûteux, réalisables à de faibles concentrations toxiques et sont capables d'évaluer des effets synergiques, additifs ou antagonistes sur la base d'un mode d'action. Il est aussi possible d'incorporer une étape de métabolisation qui permet d'évaluer l'activité agoniste des métabolites. Le modèle courant en terme de mécanisme d'action fait appel à la liaison avec le récepteur ER ou TR, or cette liaison n'est pas le seul facteur à l'origine des effets puisque la force de liaison et la durée d'occupation du site récepteur entrent aussi en compte. De plus ces essais présentent des limites :

- détermination imprécise de l'effet disrupteur perturbateur stéroïdien ou thyroïdien ;
- faible corrélation entre les divers essais *in vitro* (par exemple le test ER-CALUX est 20 fois plus sensible à l'E2 que le test à la levure recombinante) ;
- interférence des matrices : par exemple, lors de la préparation des échantillons d'effluents ou de sédiments, l'extraction peut entraîner des substances qui s'avèrent toxiques pour les cellules de l'essai ;

Malgré ces inconvénients, ces méthodes *in vitro* restent utilisées pour le criblage de l'activité estrogénique des composés chimiques par rapport au produit de référence l'E2 ;

#### **6-6-3-7-2 Les tests sur animal entier**

Ils utilisent des changements phénotypiques comme l'expression de protéines spécifiques ou les effets sur le poids des organes. Par exemple l'induction de la vitellogénine (une protéine du jaune d'œuf normalement identifiée chez les seules femelles fertiles), chez les poissons mâles est une réponse reconnue de la présence de substances estrogéniques. Les études des cycles de vie sont tout à fait pertinentes pour déterminer l'effet disrupteur endocrinien sur les biota des eaux usées ou des sédiments. Elles permettent d'évaluer directement l'impact de concentrations réalistes de composés estrogéniques d'un milieu sur les composants vivants de leur propre environnement. Ces méthodes donnent des résultats qui intègrent assez bien la réalité environnementale. Ces tests ont déjà été réalisés sur poissons (truite, flétan, gardon) pour les eaux d'égouts ou des effluents de l'industrie de la pâte à papier (Gomes *et al.*, 2003).

#### **6-6-3-8 Autres approches**

##### **6-6-3-8-1 L'étude des relations quantitatives entre la structure et l'activité (QSAR, ECOSAR)**

Elle pose des problèmes puisque les évaluations ont été réalisées à partir de données de toxicité aiguë et qu'il y a des difficultés d'extrapolation aux doses environnementales (Worrall et Thomsen, 2003 ; Sanderson et Thomsen, 2007). De plus, la prédiction d'effets chroniques s'avère difficile du fait du faible nombre de données pour alimenter les modèles prédictifs (Crane *et al.*, 2006). Mais ces études présentent l'intérêt de hiérarchiser les substances et de dégager des molécules prioritaires (Sanderson *et al.*, 2004).

##### **6-6-3-8-2 Le couplage d'outils**

Ces couplages peuvent concerner les études QSAR, les démarches « génomiques » et l'approche probabilistique : la toxicogénomique et ses méthodes proches, la protéomique, la transcriptomique, la métabolomique, peuvent aider à définir les mécanismes et à identifier les biomarqueurs en combinaison avec d'autres informations toxicologiques (Dorne *et al.*, 2006).

##### **6-6-3-8-3 L'utilisation de modèles théoriques**

En prenant pour exemple les disrupteurs endocriniens, Sumpter *et al.* (2006) estiment que la mesure directe des effets sur le terrain est une approche qui est à la fois onéreuse et dévoreuse de temps : il est donc préférable de recourir à des modélisations qui permettent de prédire les concentrations dans les eaux et les effets estrogéniques individuels puis en mélange sur le poisson puisque de nombreuses données sur les relations doses-effets sont disponibles dans la littérature. La limite de l'exercice est qu'ils n'utilisent que le test d'induction de la vitellogénine comme réponse estrogénique mais cette approche semble prometteuse.

L'utilisation de modèles incluant des données pharmacologiques et toxicologiques ainsi que des données de sécurité pour les Mammifères, permettent d'extrapoler les réponses, par exemple, chez le poisson (Huggett *et al.*, 2003)

##### **6-6-3-8-4 L'évaluation prédictive sur la base des mécanismes d'action**

Fent *et al.* (2006) ont fait une revue de la littérature sur les mécanismes d'action moléculaire des AINS, des  $\beta$ -bloquants, des antiépileptiques et antidépresseurs ainsi que des cytostatiques et des hypolipémiants qui pourraient être pertinents pour les études relatives aux toxicités aiguë et chronique

pour les espèces aquatiques. Il serait ainsi possible de regrouper les médicaments en fonction de ces mécanismes d'action et de proposer des tests adéquats.

Dorne *et al.* (2006) ont par ailleurs publié un article sur les différences et les similitudes dans l'évaluation des risques des médicaments pour l'homme et pour l'environnement, en prenant notamment en compte les métabolismes régulés par les CYP qui sont ubiquitaires, ce qui permet de mieux intégrer les interactions positives ou négatives entre composés ayant les mêmes cibles biologiques.

#### **6-6-3-8-5 Le couplage avec des techniques complémentaires d'identification et de dosage**

Un tel couplage de ces essais avec des techniques d'identification et de dosage des substances elles-mêmes peut être particulièrement intéressant. Gomes *et al.* (2003) donnent des exemples de méthodologies de couplage qui ont permis de mettre en évidence non seulement l'activité estrogénique mais aussi des composés chimiques responsables comme l'androstérone, l'E2, EE2 à côté de phtalates ou de nonyl-phénol.

#### **6-7 Les mesures de prévention dans les industries chimique et pharmaceutique**

Les procédés traditionnels de traitement biologique des eaux résiduaires industrielles et urbaines pour en éliminer les substances médicamenteuses ont fait la preuve de leurs limites. Pour éliminer les composés médicamenteux des eaux destinées à l'alimentation, il est donc indispensable de traiter la problématique en amont à l'aide de techniques physiques comme l'osmose inverse ou la nano-filtration ou encore à l'aide d'adsorption sur charbons actifs qui sont des méthodes assez efficaces mais très coûteuses pour des eaux d'égouts. Les concentrats obtenus par ces techniques peuvent ensuite être traités avec peu de transfert de résidus vers l'environnement. Quant à la régénération du charbon actif, non seulement elle est efficace, mais elle permet de récupérer un adsorbant assez onéreux. Ces techniques sont parfois insuffisantes comme cela a été décrit dans la littérature et des traitements complémentaires d'oxydation par l'ozone par exemple peuvent augmenter très nettement l'efficacité de l'épuration. Cette oxydation est réservée au traitement des eaux potables et peut générer des sous-produits indésirables. C'est ainsi qu'une élimination presque complète de la carbamazépine, du diazépam, du diclofénac et de l'acide clofibrique a été obtenue par Gebhardt et Schröder (2007) en associant un traitement biologique avec des étapes additionnelles d'oxydation par l'ozone et l'eau oxygénée mais les auteurs n'excluent pas que ce traitement puisse provoquer la formation de sous-produits nocifs pour l'homme et une augmentation de la biotoxicité sur la biocénose ce qu'il faut toujours vérifier. Il faut donc noter tout l'intérêt de la mise en œuvre d'essais « globaux » pour juger de l'efficacité réelle de ces étapes chimiques.

Certaines firmes ont mis au point les méthodes analytiques permettant d'analyser les produits fabriqués dans les affluents et les effluents de la station de traitement de leurs eaux résiduaires (Van de Steene *et al.*, 2008)

#### **6-8 Les mesures de prévention dans les établissements de soins**

Elles sont liées aux réglementations décrites dans les paragraphes ci-dessus. Les déchets visés par ces réglementations sont essentiellement les produits chimiques à base de ou contenant des substances dangereuses (incluant les cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction) et les médicaments cytotoxiques et cytostatiques. La démarche de prévention mise en place par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Parvy, 2008) est réalisée en quatre temps : (1) un inventaire et une identification des dangers et des risques avec analyse des processus d'utilisation, (2) l'identification des déchets dangereux et la prise en compte des dangers associés, (3) la mise en œuvre de la procédure de tri avec information et formation des personnels et (4) la mise en place des filières d'élimination, de suivi et d'évaluation. Les médicaments anticancéreux et les médicaments dont le principe actif est CMR, les autres médicaments, les emballages contaminés font l'objet d'une élimination en filière

spéciale. Pour les produits radioactifs, selon la période longue ou courte de l'élément, la filière Andra ou un protocole de décroissance avant rejet sera utilisée. L'incinération avec traitement des fumées est assurée à 1 100 °C pour la filière CMR et les médicaments anticancéreux (incinérateurs pour produits dangereux), et à 850 °C pour les autres médicaments (incinérateurs pour déchets ménagers et assimilés). Les questions non résolues concernent le classement des excréta humains et leur traitement.

La réglementation actuelle impose aussi un certain nombre de contrôles d'autorisation de déversement en fonction des concentrations en MES, DCO, DBO, azote global, phosphore total, SEC, détergents, AOX, phénols, hydrocarbures totaux, Al, Ag, Cd, Cr VI, Cr total, Cu, Fe, Hg, Pb, Zn, nitrites et nitrates, dont la plus grande partie ne concerne pas les établissements de soins. Or les médicaments ne font pas l'objet de ces autorisations de rejet.

L'IARC a évalué trois méthodes de traitement des effluents hospitaliers générés par des centres anticancéreux pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le melphalan. L'utilisation d'hypochlorite à 5,25 % s'est avérée la plus efficace par comparaison avec l'eau oxygénée à 30 % et au réactif de Fenton puisque les trois composés sont complètement dégradés et qu'aucune activité mutagène ne persiste (Hansel *et al.*, 1997). Ce traitement est également efficace sans laisser d'activité mutagène pour six anthracyclines : aclarubicine, daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine, pirarubicine (Castegnaro *et al.*, 1997)

### **6-9 Les mesures de prévention dans les élevages industriels animaux et piscicoles**

L'une des premières mesures prise dans certains pays pour les élevages de poissons est la limitation et l'interdiction d'utiliser des antibiotiques utiles en thérapeutique pour humaine et, en particulier, l'utilisation comme promoteurs de croissance. Mais d'autres mesures limitatives devraient être prises en relation entre les vétérinaires et les éleveurs pour le bétail. Que faire notamment des purins, fumiers et lisiers provenant d'animaux traités ? Faut-il et peut-on les incinérer pour ne pas contaminer les sols et les chaînes alimentaires. La crise énergétique actuelle conduira sans doute à développer la fermentation méthanique à la source et il faudra s'interroger sur le devenir des produits chimiques au cours et après le processus de méthanisation.

Enfin, il est recommandé par l'Office International des Épizooties d'aider les pays en voie de développement à la mise en place d'un système d'enregistrement des médicaments vétérinaires, du contrôle des importations et de la qualité des médicaments vétérinaires (Moubareck *et al.*, 2003)

### **6-10 Les mesures pour maîtriser la résistance aux antibiotiques**

Il est nécessaire de limiter l'usage des antibiotiques et de surveiller l'apparition des résistances. Pour ce faire, un certain nombre d'organismes peuvent intervenir :

- au niveau du programme mixte OMS/FAO, la commission du *Codex Alimentarius* met en œuvre des normes alimentaires pour protéger la santé des consommateurs notamment dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques,
- au niveau européen, le Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine est responsable de l'évaluation du risque alimentaire. Le Comité Scientifique de l'Alimentation Animale a réduit la liste des antibiotiques autorisés comme additifs : alors qu'elle comprenait encore 11 substances en 1996, elle n'en comporte plus que quatre non utilisés en médecine humaine : trois ionophores (avilamycine, salinomycine, monensin) et un glycolipide (flavophosphololipol) ;
- en France, l'épidémiologie-surveillance est assurée par le réseau RESAPATH sous la responsabilité de l'AFSSA pour les filières bovine, avicole et porcine. Chez l'homme, plusieurs réseaux sont impliqués dont l'Institut national de Veille Sanitaire pour la surveillance des maladies infectieuses et des toxi-infections d'origine alimentaire ;

- L'ONERBA, (Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) fédère l'ensemble de ces réseaux de surveillance.

## 7- Perspectives et nécessité de programmes d'action, d'études et de recherche

Comme pour de nombreuses autres familles de polluants de l'environnement, l'analyse des risques liés à la présence de résidus de médicaments n'est actuellement pas assez complète, ce qui nécessite un travail de recherche pluridisciplinaire.

Les travaux doivent apporter des éléments contribuant à structurer les différentes étapes de la démarche d'analyse des risques.

Compte tenu des données que nous avons recueillies et des nombreuses connaissances qui manquent pour évaluer des risques tant pour les diverses composantes de l'environnement que pour l'homme, il faut se poser la question de savoir ce qu'il faut privilégier dans l'immédiat : études, recherches ou actions ?

Un ordre de priorité pourrait être proposé :

**7-1 Restreindre autant que possible la dissémination environnementale** des médicaments en pesant sur l'ensemble de la chaîne conception - usages - résidus. C'est cette action de prévention à la source qui doit être prioritaire et qui peut se mettre assez facilement en place avec information adaptée.

**7-2 Établir une base de données actualisée des quantités de médicaments mis sur le marché** comportant les tonnages de médicaments utilisés ainsi que des **listes prioritaires** de molécules à rechercher dans les compartiments environnementaux pour orienter le développement de méthodes d'analyses et de systèmes de capteurs et d'analyseurs automatiques

**7-3 Surveiller la qualité des milieux environnementaux** au regard des médicaments et dérivés ce qui nécessite de:

- définir des indicateurs chimiques et/ou pharmacologiques, si possible, pour simplifier la surveillance, autant que possible,
- surveiller d'éventuels effets environnementaux in situ, avec néanmoins la limite de non spécificité des médicaments,
- étudier les biotransformations des médicaments dans les milieux naturels et les systèmes biotechnologiques de traitement des eaux, des boues ou des sédiments,
- étudier les niveaux de contamination des aliments « sensibles » pour l'homme,

**7-4 Évaluer les expositions potentielles des êtres humains**, à partir des données analytiques obtenues, étape essentielle à tout début d'évaluation des risques, et essayer de les croiser avec les données toxicologiques ou éco-toxicologiques disponibles pour les classes pharmacologiques les plus sensibles *a priori*.

Des programmes analytiques et le développement de trousse de diagnostic, de capteurs intégrateurs ou d'analyseurs peuvent permettre d'affiner les connaissances sur les sources, la nature et les quantités des molécules pertinentes,

**7-5 Développer**, dans le cadre des dossiers AMM, **des approches évaluatives des effets potentiels des résidus médicamenteux sur des écosystèmes** ou des espèces représentatifs de l'environnement.

Les industries pharmaceutiques, cosmétiques et de produits de diagnostic se trouvent maintenant contraintes de prendre en compte, dans les processus décisionnels de développement de leurs molécules, l'impact environnemental.

La connaissance des effets nécessite de développer l'éco-pharmaco-toxicologie afin de savoir extrapoler, à partir des données très complètes de toxicologie des dossiers d'AMM, l'impact toxique des résidus de médicaments. La très grande difficulté réside dans le fait que les teneurs environnementales sont très faibles, que la liste des molécules, leur diversité et leurs effets sont très différents, que les médicaments sont mélangés aux autres polluants et que les organismes sont exposés durant de longues périodes. L'impact biologique doit être étudié vis-à-vis des différents organismes aquatiques, terrestres ou aériens. Les éventuels effets additifs, synergiques ou antagonistes entre polluants rendent encore plus complexe cette évaluation.

L'impact des résidus d'antibiotiques sur une éventuelle dissémination de bactéries antibiorésistantes reste aussi à évaluer.

#### **7-6 Procéder à une approche globale d'évaluation des risques pour l'environnement et pour l'homme à partir des données précédentes.**

#### **7-7 Développer de nouvelles technologies ou de nouveaux procédés dans le cadre d'une aide à la gestion déchets (solides ou liquides), pour réaliser des traitements à la source et permettre un saut technologique pour les stations d'épuration spécifiques afin de leur permettre, à un coût socialement acceptable, d'éliminer les traces de mélanges de nano et micropolluants les plus indésirables.**

### **Conclusions**

Ce rapport, non exhaustif, a pour objectif d'être utile tant pour les praticiens du monde médico-pharmaceutique que pour les chercheurs, les pouvoirs publics et finalement pour les consommateurs. Il devrait permettre de prendre conscience d'un problème émergent qui pourrait avoir des conséquences à long terme pour l'environnement et peut-être pour l'homme. Les consommateurs ont pris conscience, maintenant, de la gravité des conséquences environnementales et sanitaires liées aux produits phytosanitaires ou aux hydrocarbures. Certains médicaments sont présents dans l'environnement à des concentrations parfois identiques à celles de certains de ces polluants jugés plus classiques. Il est donc devenu très important de se préoccuper des rejets de résidus de médicaments dans la nature, d'en évaluer les impacts et les risques, d'autant plus qu'en raison de leur émission continue, ils doivent être considérés comme des produits « pseudo-persistants ».

Les médicaments ont prouvé toute leur utilité dans le traitement des maladies humaines et animales ou dans leur prévention mais les malades peuvent en évacuer sous forme inchangée ou de métabolites présentant également une activité biologique. Par ailleurs, il semble qu'une partie trop importante des médicaments prescrits soit inutilisée. Nous disposons donc d'un levier qui permet, à la source, de réduire les émissions dans l'environnement. Quant à la partie non utilisée, il est indispensable de rendre plus efficaces les filières de récupération avec incinération finale afin d'éviter sa dissémination dans l'environnement. Il serait souhaitable d'atteindre un objectif de 75 à 80 %. Il est certain que, collectivement, les usagers eux-mêmes, les professions pharmaceutiques et l'ensemble des professions médicales doivent faire tous les efforts nécessaires dans cette action de prévention. Les médicaments à usage vétérinaire sont aussi indispensables pour les traitements et la prévention des maladies animales mais ils représentent un risque encore plus direct pour l'environnement car ils sont éliminés directement sur les sols ou dans l'eau par les animaux d'élevage et peu d'attention a été accordée aux conséquences sur les chaînes alimentaires et l'environnement. Une meilleure utilisation des médicaments à usage humain ou vétérinaire devrait passer par la formation permanente des professionnels de santé, médecins, pharmaciens, vétérinaires, industriels, des professionnels de l'eau, des éleveurs... et par une formation initiale des étudiants correspondants.

Pour faire les bilans des rejets de substances médicamenteuses dans l'environnement, il est indispensable de connaître les quantités fabriquées de chaque molécule or il s'avère qu'il est très difficile d'obtenir ces chiffres de la part des industriels. Pourtant, au moins pour les nouveaux produits, cette connaissance est indispensable pour évaluer les PEC dans l'environnement, par bassin versant. Il sera nécessaire que les agences comme l'AFSSAPS, l'AFSSA et l'AFSSET les rassemblent régulièrement chaque année et les rendent accessibles aux chercheurs, aux professionnels et aux usagers.

En ce qui concerne les établissements hospitaliers, les rejets atmosphériques semblent faibles mais aucune évaluation n'a été réalisée. Les rejets les plus préoccupants sont ceux qui concernent les anti-cancéreux, certains antibiotiques et les produits de contraste qui sont rejetés dans les eaux usées des hôpitaux. En effet, les anticancéreux comme les platines ou le cyclophosphamide sont très difficiles à détruire dans les stations d'épuration et ils ont donc la possibilité de se répartir dans tout l'écosystème alors que ce sont des produits mutagènes, cancérigènes et toxiques pour la reproduction. Ces produits devraient être totalement éliminés des rejets à l'aide de techniques qu'il faut encore mettre au point ou optimiser, par exemple après recueil des urines et fèces, concentration avec des techniques d'osmose inverse puis incinération. Néanmoins il faut prendre aussi en considération l'augmentation des traitements ambulatoires qui remplacent une pollution ponctuelle par une pollution diffuse moins maîtrisable dans tout le réseau d'égout ou *via* les fosses septiques. N'oublions pas non plus que le vieillissement de la population et l'accroissement de l'incidence des cancers ne feront qu'augmenter les quantités d'antinéoplasiques utilisées.

Les élevages représentent une autre source d'émission ponctuelle de médicaments. Le principal problème rencontré est celui des antibiotiques qui se justifient, certes, en cas de maladie infectieuse mais qui ont des conséquences importantes sur les équilibres biologiques notamment lors de leur utilisation à des doses infra-thérapeutiques à des fins de promotion de la croissance. De nombreux pays ont interdit cette utilisation qui peut engendrer des antibiorésistances notamment avec des antibiotiques utilisés par ailleurs pour le traitement des infections humaines. D'autre part, la présence d'antibiotiques dans le tube digestif des animaux sélectionne une flore antibiorésistante qui peut être diffusée dans les sols, les eaux ou les sédiments pouvant modifier ainsi leur fonctionnalité, les équilibres écologiques et les risques infectieux pour les diverses espèces. Cette transmission se fait aussi à l'homme par l'alimentation, réduisant ainsi ses possibilités de traitement. La vigilance doit être d'autant plus grande qu'il a été démontré que les gènes de cette antibiorésistance pouvaient passer du milieu aqueux au milieu terrestre et de ces milieux à l'homme.

La limitation des « intrants » dans l'environnement n'est pas la seule action à mener. Il importe aussi, dans toute la mesure du possible, d'optimiser le fonctionnement des stations d'épuration des eaux résiduaires, surtout hospitalières. Il n'y a que peu d'essais, à notre connaissance, d'optimisation des procédés à mettre en œuvre pour mieux détruire les médicaments et leurs métabolites présents dans l'environnement aquatique. Cette problématique concerne également tous les autres nano- ou micropolluants tels que les plastifiants, les solvants, les pesticides, les retardateurs de flamme, les produits cosmétiques,... Une recherche systématique devrait être menée dans ce sens. Mais il importe aussi de connaître les éventuels produits de dégradation et d'en évaluer la toxicité pour éviter de rejeter dans les effluents des produits aussi ou encore plus toxiques que les molécules-mères. L'exemple de la formation d'estrone à partir du 17- $\beta$ estradiol est assez typique. Certaines méthodes sont peut-être plus coûteuses que d'autres mais il serait utile que les méthodes les plus efficaces soient utilisées pour traiter les rejets des sources ponctuelles à haut risque comme le sont les hôpitaux, les élevages de poissons ou les élevages fermiers.

Les boues des stations d'épuration urbaines sont une autre source de préoccupation car, avec l'autorisation d'usage pour amender des terres agricoles, il peut se produire un transfert des résidus médicamenteux dans les sols et donc aussi dans les végétaux cultivés ou chez les animaux qui paissent dans les prairies. Il serait sage de limiter ces transferts d'autant plus que bien d'autres substances y sont concentrées. Supposons, comme les données de la littérature permettent de le faire, que le rendement moyen actuel d'élimination des médicaments soit d'environ 60 %. Cela signifie que 40 %

des contaminants se retrouvent dans les effluents des STEP et que les 60 % soient retenus, sous une forme totalement inconnue : molécule mère, molécules filles suite à la dégradation, produits de dégradation totale... ? En supposant que 25 % de ces produits retenus restent dans les boues inchangés ou sous une forme plus ou moins métabolisée. Le bilan à ce niveau serait donc de 15 % des médicaments encore actifs dans les boues et à supposer que 50 % des boues fassent l'objet d'un épandage agricole, cela voudrait dire que 7,5 % de tous les médicaments rejetés dans les eaux se retrouveraient dans le milieu terrestre, ce qui est considérable ! C'est une hypothèse grossière mais il faudra bien faire une évaluation de ce type beaucoup plus précise, basée sur les analyses des boues pour évaluer les risques pour les écosystèmes terrestres et pour l'homme et les animaux par l'intermédiaire des transferts dans les sols et les plantes comestibles.

La surveillance des milieux implique l'analyse des médicaments et de leurs métabolites. Elle permet d'établir la spécificité du problème. Les médicaments de très nombreuses classes thérapeutiques ont déjà été détectés et mesurés grâce à des méthodes de plus en plus précises et dont les limites de détection ont été repoussées à des niveaux très satisfaisants. Néanmoins les métabolites, en général beaucoup plus hydrophiles que les molécules-mères, sont plus difficiles à extraire et sont très peu étudiés. Il existe donc vraisemblablement une sous-estimation de l'évaluation des quantités présentes dans les eaux et des risques correspondants pour l'environnement et pour l'homme. Un autre problème est celui de l'identification et du dosage des molécules médicamenteuses dans les milieux plus complexes où elles peuvent se trouver comme les sols, les purins, les sédiments, les boues, les plantes en raison de leurs matrices organique et minérale. Le problème analytique doit être important car il y a une absence quasi-totale de données alimentaires qui empêche de réaliser une évaluation de l'exposition humaine. Le manque de données précises sur les apports alimentaires empêche de mener une évaluation de risque et focalise l'attention sur les apports liés à l'eau alors que les filières de traitement sont performantes en France. De telles études sont coûteuses mais indispensables.

L'évaluation des effets est en réalité un exercice extrêmement difficile en raison de la diversité des molécules et donc des mécanismes d'action, d'autant plus que les effets ne sont pas spécifiques d'une molécule. Ils sont souvent communs à de nombreuses familles de produits chimiques, comme la perturbation endocrinienne qui est commune à des hormones médicamenteuses certes, mais aussi aux hormones naturelles, aux phytohormones, aux PCB, aux phtalates, aux pesticides organophosphorés ou au bisphénol A... Dans ce cas, l'utilisation de tests qui permettent de mesurer l'effet de mélanges de substances est indispensable, avec des limites de spécificité médicamenteuse. Sachant qu'il existe un grand nombre d'effets pour de nombreuses familles de molécules, il est impossible de mesurer tous ces effets individualisés. Les nombreux mécanismes d'action possibles et d'effets secondaires des médicaments, font que le nombre total de tests d'effets biologiques, par ailleurs non spécifiques des médicaments, serait trop élevé pour mener une surveillance des milieux et des rejets à un coût acceptable. Les interprétations sont également difficiles lorsqu'on souhaite anticiper un effet chronique pour de très faibles doses absorbées. Il est alors indispensable d'établir une stratégie d'ordre prioritaire pour la mise en place de ces tests. De plus, pour beaucoup de substances, la connaissance des mécanismes d'action et des effets attendus sur les écosystèmes est embryonnaire pour ne pas dire inexistante. Le manque de connaissances sur les effets et les mécanismes d'action des médicaments sur les composants de l'environnement devrait inciter les pouvoirs publics à aider la recherche pluridisciplinaire sur ce thème et les chercheurs à travailler ensemble de façon pragmatique dans les deux directions que sont la caractérisation chimique et l'approche d'un criblage consensuel pour évaluer les effets toxiques aux faibles doses. Actuellement, on dispose de très peu de données sur les effets des résidus de médicaments sur les écosystèmes et des travaux de recherche sont devenus indispensables.

Il faudra catalyser un effort concerté entre les chimistes environnementaux et les écotoxicologues pour surveiller les niveaux de contamination, l'efficacité des stations d'épuration et mieux établir les conséquences environnementales de la présence de résidus de médicaments et en déterminer l'origine. Il est nécessaire d'élucider le spectre des effets physiologiques potentiels sur les espèces qui ne sont pas les cibles habituelles des médicaments et en particulier les espèces aquatiques. Face à une exposition permanente, ce n'est pas la connaissance des effets aigus qui importe, c'est celle

des effets subtils y compris multi-générationnels qui manquent totalement. De tels effets subtils ne peuvent pas être détectés par les approches statistiques habituelles basées sur les moyennes et la valeur de p comme le dit justement Weiss (1998). Ils sont même souvent considérés comme une adaptation des espèces aux pollutions engendrées par l'homme.

Il serait réaliste de cibler les interventions sur des produits prioritaires, soit en fonction des quantités de médicaments fabriquées en prenant par exemple les 200 plus vendus dans le monde, en Europe ou en France, soit en sélectionnant ceux qui présentent une (éco)toxicité particulière.

Quant à la réglementation, elle doit prendre en compte non seulement les effets potentiels pour l'homme qui sont évalués actuellement comme assez faibles (mais l'évaluation ne tient pas compte des apports par l'alimentation qui sont inconnus) mais aussi et surtout pour les composantes des écosystèmes d'autant plus que des effets comme les perturbations endocriniennes ont déjà été démontrées chez le poisson aux concentrations rencontrées dans les eaux, bien que les médicaments ne soient pas seuls en cause, *a priori*.

Il importe qu'un débat s'installe entre les chercheurs, les instances réglementaires, les industriels, les utilisateurs de médicaments pour limiter les impacts environnementaux pour lesquels les médicaments ne sont pas faits et pour continuer à garder leur efficacité dans le traitement des maladies humaines et animales.

***Rapport validé par l'Académie nationale de Pharmacie le 2 juillet 2008***

# Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie

L'Académie nationale de Pharmacie rappelle que les médicaments apportent une contribution majeure à l'amélioration de la santé des populations humaines et à l'accroissement de l'espérance de vie ainsi qu'à la qualité des soins mais, alertée par les publications scientifiques nationales et internationales, elle exprime sa préoccupation sur les conséquences environnementales de leur utilisation humaine, mais aussi animale.

## CONSTAT DE LA CONTAMINATION

Grâce aux progrès de l'analyse physico-chimique, la présence de traces de substances médicamenteuses et de leurs dérivés ou métabolites a été largement établie à l'échelle mondiale en particulier dans les eaux superficielles et souterraines, dans les eaux résiduaires, dans les boues des stations d'épuration utilisées en épandage agricole et dans les sols. Ces résidus s'ajoutent aux nombreuses substances non médicamenteuses liées aux activités humaines, également présentes dans l'environnement telles que les produits phytosanitaires, détergents, hydrocarbures, métaux, etc.

Selon les substances médicamenteuses et les différentes catégories d'eau, les concentrations retrouvées varient dans une gamme allant du nanogramme par litre dans les eaux superficielles douces ou marines, les eaux souterraines et les eaux destinées à la consommation humaine, jusqu'au microgramme, voire à plusieurs centaines de microgrammes par litre dans les effluents et les eaux résiduaires, avec des variations spatio-temporelles dépendant des activités humaines. La situation est très inégale selon les pays en fonction de leur développement socio-économique, de l'accès de leurs populations aux soins et de leurs réglementations.

Deux catégories de sources d'émission peuvent ainsi être identifiées :

- les sources d'**émissions diffuses** consécutives aux rejets de substances médicamenteuses et de leurs dérivés dans les urines et les fécès de la population humaine et des animaux de compagnie et d'élevage ou aux déchets des usagers,
- les sources d'**émissions ponctuelles** liées aux rejets de l'industrie chimique fine, de l'industrie pharmaceutique, des établissements de soins, des élevages industriels animaux et piscicoles ou aux épandages des boues de stations d'épuration. Les rejets des établissements de soins représentent une situation particulière en raison du nombre de malades traités, de la quantité et de la diversité des médicaments utilisés notamment des anticancéreux, des anesthésiques, des antibiotiques, des produits de diagnostic, de contraste ou des produits radioactifs.

## ORIGINES DE LA CONTAMINATION

La présence de résidus de substances médicamenteuses dans les eaux est liée à des rejets émis tout au long de leur **cycle de vie** depuis la fabrication des principes actifs ou des spécialités pharmaceutiques, leur utilisation en milieu hospitalier ou ambulatoire, leurs utilisations vétérinaires ou nutritionnelles à des fins d'élevage animal, y compris la pisciculture, jusqu'à la gestion des médicaments de l'armoire à pharmacie des particuliers, à la collecte et la destruction des médicaments non utilisés (MNU).

Cette présence dans les différents compartiments de l'environnement résulte d'un ensemble de caractéristiques propres à chaque substance : quantité fabriquée, métabolisation chez l'homme et l'animal, propriétés physico-chimiques et biodégradabilité de la substance et de ses métabolites dans l'eau, les sols et les chaînes alimentaires.

## LES DIFFICULTÉS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES CORRESPONDANTS

Pour procéder à l'**évaluation qualitative et quantitative des risques** d'une substance, il faut disposer de trois catégories de données : sa nocivité intrinsèque, la connaissance des relations dose-effet et l'estimation des expositions, s'agissant aussi bien des populations humaines que des écosystèmes.

La nocivité intrinsèque pour l'homme des substances médicamenteuses est assez bien connue dans le cadre de leur utilisation, c'est-à-dire à des doses thérapeutiques. Toutefois les effets de faibles doses sur des périodes longues, en mélanges avec d'autres substances médicamenteuses ou non, sont mal connus et particulièrement difficiles à étudier.

On sait que certaines substances médicamenteuses peuvent avoir un impact significatif sur la flore et la faune, notamment en matière d'antibiorésistance ou de modulation endocrinienne qui **peuvent** survenir à doses faibles. Cependant de tels impacts écologiques, à faibles concentrations et surtout en association ont été insuffisamment évalués à ce jour.

L'éventualité de risques sanitaires pour l'homme, dus à l'exposition des populations aux résidus de substances médicamenteuses, n'est pas encore suffisamment documentée et leur présence dans les eaux superficielles et souterraines voire dans l'eau du robinet, peut inquiéter. L'exposition à de tels résidus par des eaux destinées à la consommation humaine dépend à la fois de la qualité des ressources utilisées et de l'efficacité de leur traitement de potabilisation.

Des traces de substances médicamenteuses appartenant à une quarantaine de classes thérapeutiques ont été détectées dans les eaux superficielles à la sortie des stations d'épuration en France mais aussi sur tous les continents. Il a été démontré que le taux de destruction ou de rétention dans les boues des eaux résiduaires des stations d'assainissement était très variable selon les classes thérapeutiques et, dans une même classe, selon les substances (de 30 à plus de 90 %). Il a été aussi mis en évidence que des stations d'épuration pouvaient transformer certaines substances et leur redonner une forme biologiquement active. De plus, toutes les substances présentes dans les boues d'épuration peuvent théoriquement être transférées à l'homme après épandage sur les sols *via* les plantes alimentaires et/ou les animaux d'élevage mais ce risque d'exposition est insuffisamment documenté..

## UNE RÉGLEMENTATION ENCORE INSUFFISANTE

L'impact environnemental des médicaments est déjà pris en considération par la réglementation européenne existante ou en préparation pour les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Néanmoins, cette réglementation n'envisage pas toutes les conséquences écologiques, notamment à long terme, des rejets de résidus de ces substances médicamenteuses et de leurs dérivés métabolites ou autres.

## DES ENJEUX IMPORTANTS

Une meilleure connaissance du cycle de vie des substances médicamenteuses dans l'environnement est indispensable pour mieux suivre les conséquences de leurs utilisations et de leurs rejets. Les enjeux de ces connaissances concernent non seulement la protection de l'environnement et en particulier le bon état des milieux aquatiques et des ressources en eau, mais aussi la santé publique. Un autre enjeu est celui de l'amélioration, mais aussi du coût des technologies de traitement des eaux résiduaires industrielles ou urbaines et des eaux destinées à la consommation humaine.

## RECOMMANDATIONS

Pour ces raisons, l'Académie nationale de Pharmacie formule les recommandations suivantes selon trois axes :

### LIMITER ET CONTRÔLER LES REJETS

- 1 **Optimiser la fabrication** par l'industrie chimique de substances actives à usage médicamenteux, la fabrication des médicaments eux-mêmes par l'industrie pharmaceutique, ainsi que **la collecte et la destruction** des médicaments non utilisés, en vue de **limiter au maximum les rejets** dans l'environnement de substances biologiquement actives et, plus particulièrement :
  - 1.1- pour l'industrie de chimie pharmaceutique, **utiliser les technologies les plus respectueuses de l'environnement** dans ses unités de Recherche et de Production,
  - 1.2- sur les sites de production chimique et pharmaceutique, poursuivre et amplifier les efforts de **certification environnementale**,
  - 1.3- mettre en place des stratégies de prévention (usages, décontamination, etc.) pour **minimiser les rejets** de substances médicamenteuses et de leurs métabolites, en particulier **dans les établissements de soins et dans les élevages, mais aussi dans le cadre familial**,
  - 1.4- **anticiper** les conséquences environnementales éventuelles des **nouvelles technologies** comme celles utilisant les **nanoparticules** au service des médicaments,
- 2 Renforcer la surveillance environnementale des rejets des industries chimique et pharmaceutique, des établissements de soins, des élevages industriels et piscicoles, de toutes les activités pouvant être à l'origine de rejets de substances médicamenteuses ou de leurs résidus et **améliorer les traitements de ces rejets ponctuels**,
- 3 Développer des programmes d'optimisation de **l'efficacité des stations d'épuration** des eaux résiduaires et de traitement des eaux potables afin qu'elles soient mieux adaptées au problème des résidus de substances médicamenteuses,

### ÉVALUER LES RISQUES LIÉS AUX REJETS

- 4 Renforcer la **prise en compte**, dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché, des **impacts environnementaux** aigus et chroniques des médicaments,
- 5 Développer des programmes de **recherche fondamentale et finalisée** sur les risques pour l'homme et pour l'environnement liés aux résidus des substances médicamenteuses présentes dans les eaux et dans les sols, ainsi que dans les denrées végétales et animales,
- 6 Prendre en compte les effets liés à la multiplicité des substances présentes dans les rejets en développant des **tests globaux de toxicité**, en particulier pour les substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction,

### DÉVELOPPER DES ACTIONS DE FORMATION ET D'ÉDUCATION

- 7 Sensibiliser tous les étudiants qui se destinent à la chimie pharmaceutique et aux professions de santé par une **formation** concernant le problème des résidus de substances médicamenteuses dans l'environnement,
- 8 À titre de rappel, **éviter** par principe, **toute surconsommation** de substances médicamenteuses à usage humain ou vétérinaire, qui ne peut qu'aggraver la contamination environnementale,
- 9 Développer le rôle des pharmaciens d'officine dans la **sensibilisation et l'éducation** thérapeutique et environnementale **du public**.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Aarestrup FM, Kruse H, Tast E, Hammerum AM, Jensen LB, Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from boilers and pigs in Denmark, Finland and Norway, *Microb Drug Resist*, 2000, **6**, 63-70

ACRO (Association pour le Contrôle de la Radioactivité de l'Ouest), Etude de la répartition des radionucléides artificiels émetteurs gamma entre une station d'épuration et son milieu environnant, *L'ACRONIQUE du Nucléaire*, 2001, **53**, 7-19 (in Adam *et al.*, 2006)

Adam C, Debayle C, Carel D, Cavalié I, Les produits radiopharmaceutiques dans les effluents hospitaliers et domestiques, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 254-260

ADEME, L'élimination par incinération des déchets liés à l'utilisation des médicaments anticancéreux - Bilan et synthèse des actions R & D, Connaître pour agir, 1999, ADEME Éditions

ADEME, Elimination des déchets générés par les traitements anticancéreux. Bilan des études R et D, Guide et Recommandations. Connaître pour agir, 2004, ADEME éditions

AFSSA, 2008, voir Chevance A et Moulin G

AFSSAPS, Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1992-2002, 4<sup>ème</sup> édition, mai 2004

AFSSAPS, Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - Chiffres-clés 2006, 3<sup>ème</sup> édition, septembre 2007

Aga DS, Goldfish R, Kulshrestha P, Application of ELISA in determining the fate of tetracyclines in land-applied livestock wastes, *Analyst*, 2003, **128**, 658-662

Aherne GW, English J, Marks V, The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in river samples, *Ecotoxicol Environ Saf*, 1985, **9**, 79-83

Aherne GW et Briggs R, The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment, *J Pharm Pharmacol*, 1989, **41**, 735-736

Aksu Z et Tunc O, Application of biosorption for Penicilline G removal: comparison with activated carbon, *Process Biochem*, 2005, **40**, 831-847

Al-Ahmad A, Dashner FD, Kümmerer K, Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G, and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria, *Arch Environ Contam Toxicol*, 1999, **37**, 158-163

Alder AC, Golet E, Hartmann A, Ibric S, Koller T, Widmer RM, Occurrence of the antibiotic ciprofloxacin in wastewaters determined by solid-phase extraction and HPLC, SETAC annual meeting, 1998 (in Giger W, 2000)

Alderman DJ et Hastings TS, Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance - potential for consumer health risks, *Int J Food Sci Technol*, 1998, **33**, 139-155

Allen Y, Matthiessen P, Scott AP, Haworth S, Feist S, Thain JE, The extent of estrogenic contamination in the UK estuarine and marine environment, *Sci Total Environ*, 1999a, **233**, 5-20

Allen Y, Scott AP, Matthiessen P, Haworth S, Thain JE, Feist S, Survey of estrogenic activity in United Kingdom estuarine and coastal waters and its effects on gonadal development of the flounder (*Platichthys flesus*), *Environ Toxicol Chem*, 1999b, **18**, 1791-1800

Alzieu C et Romana LA, Les médicaments : nouveaux contaminants de l'environnement marin ?, Environ Risques Santé, 2006, **5**, 320-324

Andreozzi R, Marotta R, Praéxus NA, Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment, Chemosphere, 2003, **50**, 1319-1330

Angulo FJ, Nargund VN, Chiller TC, Evidence of an association between use of antimicrobial agents in food animals and antimicrobial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequence of such resistance, J Vet Med, 2004, **51**, 374-379

Aravindakshan J, Paquet V, Gregory M, Dufresne J, Fournier M, Marcogliese DJ, Consequences of xenestrogen exposure on male reproductive function in spottail shiners (*Notropis hudsonius*), Toxicol Sci, 2004, **78**, 156-165

Arcand-Hoy LD, Nimrod AC, Benson WH, Endocrine- modulating substances in the environment: estrogenic effects of pharmaceutical products, Int J Toxicol, 1998, **17**, 139-158

Ashton D, Hilton M, Thomas KV, Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom, Sci Total Environ, 2004, **333**, 167-184

Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM, Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* on danish poultry and pig farms, Prev Vet Med, 1997, **31**, 95-112

Balaguer P, François F, Comunale F, Reporter cell lines to study the estrogenic effects of xenestrogens, Sci Total Environ, 1999, **233**, 47-56

Baronti C, Curini R, d'Ascenzo G, Dicorcia A, Gentili A, Samperi R, Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water, Environ Sci Technol, 2000, **34**, 5059-5066

Bau M et Dulski P, Anthropogenic origin of positive gadolinium anomalies in river waters, Earth Planet Sci, 1996, **143**, 245-255

Baus C, Vorkommen von iodierten Röntgenkontrastmitteln und ihr Verhalten bei der Trinkwasseraufbereitung. Proceedings of the DVGW technology centre for water. Karlsruhe, Germany, 2002, **18**, 13-30

Belfroid AC, Vander Horst A, Vethaak AD, Schâfer AJ, Rijs GB, Wegener J, Cofino WP, Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste in The Netherlands, Sci Total Environ, 1999, **225**, 101-108

Bendz D, Paxéus NA, Ginn TR, Loge FJ, Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden, 2005, J Hazard Mater, 2005, **122**, 195-204

Berger K, Petersen B, Buening-Pfaue H, Persistence of drugs occurring in liquid manure in the food chain, Arch Lebensmittel Hyg, 1986, **37**, 99-102

Bern H, The fragile fetus. in: Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife / human connection. Colborn T and Clement C, Princeton Scientific Publishing Co., NJ, 1992, 9-15

Besse JP et Garric J, Human pharmaceuticals in surface waters. Implementation of a prioritization methodology and application to the french situation, Toxicol Lett, 2008, **176**, 104-123

Bion Y, Contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments, Diplôme d'État de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry, 24 juin 2005, pp98

Bisson M, Rose M, Dujardin R, Gardedieu M, Bailleul S, Villey C, Gabarda-Oliva D, Lambré C, Quantitative analysis of antineoplastic drug residue in emanations from incineration at 850 °C, European Respiratory Society, Annual Congress, Sweden, 1996, 7-11<sup>th</sup> September, 221

Bisson M, Strub MP, Ferrieres C, Gabarda-Oliva D, Characterization by both analytical and genotoxicological approaches of the gas effluents and clinkers produced by a specific incinerator for infectious wastes during the incineration of cytostatic drugs, 2007, Toxicol Lett, **172S**, S 112-113

Bound JP et Voulvoulis N, Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom, Environ Health Perspect, 2005, **113**, 1705-1711

Boxall AB, Blackwell P, Cavallo R, Kay P, Tolls J, The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems, Toxicol Lett, 2002, **131**, 19-28

Boxall AB, Fogg LA, Blackwell PA, Kay P, Pemberton EJ, Croxford A, Veterinary medicines in the environment, Rev Environ Contam Toxicol, 2004, **180**, 1-91

Boxall AB, Fogg LA, Baird DJ, Lewis C, Telfer TC, Kolpin D, Gravell A, Targeted monitoring study for veterinary medicines in the UK environment. 2005, Final Report to the UK Environmental Agency

Branchereau V, Fauchon N, Thibert S, Perturbateurs endocriniens et résidus médicamenteux dans les rivières d'Ile de France, TSM, 2006, **12**, 69-78

Breton R et Boxall A, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: regulatory drivers and research needs, QSAR Comb Sci, 2003, **22**, 399-409

Brian JV et Sumpter JP, Mixtures of chemicals in water: implications for chemical regulation and environmental policy, J Water Law, 2007, **18**, 62-65

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, **12**, 43-51

Brun GL, Bernier M, Losier R, Doe K, Jackman P, Lee HB, Pharmaceutically active compounds in atlantic canadian sewage treatment effluents and receiving waters and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity, Environ Toxicol Chem, 2006, **25**, 2163-2176

Bruno DW, An investigation into oxytetracycline residues in atlantic salmon, *Salmo salar* L.J. fish, Fish Dis, 1989, **12**, 77-86

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

Buser HR, Poiger T, Müller MD, Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. Environ Sci Technol, 1998a, **32**, 3449-3456

Buser HR, Müller MD, Theobald N, Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in North sea, Environ Sci Technol, 1998b, **32**, 188-192

Buser HR, Poiger T, Müller MD, Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewaters, Environ Sci Technol, 1999, **33**, 2529-2535

Cabello FC, Antibiotics and aquaculture. An analysis of their potential impact upon the environment, human and animal health in Chile, Foundation Terram. Analisis de Politicas Publicas, 2003, N°17, pp1-16, [http://www.terram.cl/docs/App17\\_Antibioticos\\_y\\_Acuicultura.pdf](http://www.terram.cl/docs/App17_Antibioticos_y_Acuicultura.pdf)

Cabello FC, Antibiotics and aquaculture in Chile: implications for human and animal health, Rev Med Chil, 2004, **132**, 1001-1006

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

Carballa M, Omil F, Lema JM, Lompart M, Garcia-Jares C, Rodriguez I, Gomez M, Ternes T, Behaviour of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant, Water Res, 2004, **38**, 2918-2926

Cargouët M, Mouatassim A, PerdizD, Tamisier-Karolak SL, Levi Y, Assesment of river contamination by estrogenis compounds in Paris area, Sci Total Environ, 2004, **324**, 55-66

Carlson K, Yang S, Cha JM, Doesken K, Davis J, Antibiotics in animal waste lagoons and manure stockpiles, Colorado State Univ Agronomy News, 2004, **24**, 3

Castegnaro M, De Méo M, Laget M, Michelon J, Garren L, Sportouch MH, Hansel S, Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: six anthracyclines: iadarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin and daunorubicin, Arch Occup Environ Health, 1997, **70**, 378-384

Castegnaro M et Hansel S, Les médicaments anticancéreux dans les effluents hospitaliers et domestiques, Environ Risques Santé, 2006, **5**, 266-274

Chee-Sanford JC, Aminov RI, Krapak IJ, Garrigues- Jeanjean N, Mackie RI, Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities, Appl Environ Microbiol, 2001, **67**, 1494-1502

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, pp 38

Christensen AM, Ingerslev F, Baun A, Ecotoxicity of mixtures of antibiotics used in aquacultures, Environ Toxicol Chem, 2006, **25**, 2208, 2215

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

Clara M, Strenn B, Gans O, Martinez E, Kreuzinger N, Kroiss H, Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants, Water Res, 2005, **39**, 4797-4807

Cleuvers M, Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects, Toxicol Lett, 2003, **142**, 185-194

Clubbs RL et Brooks LW, *Daphnia magna* responses to a vertebrate estrogen receptor agonist and antagonist: a multigenerational study, Ecotoxicol Environ Saf, 2007, **67**, 385-398

Comeau FL, Brun GL, Surette C, Losier R, Measuring acidic and neutral pharmaceuticals in surface waters by GC-MS and HPLC-MS analysis, Proceedings, 31<sup>th</sup> Annual aquatic Toxicity Workshop, Charlottetown, PE, Canada, 2004, October 24-27, pp70

Corpet DE, Mécanismes de la promotion de croissance des animaux par les additifs alimentaires antibiotiques, Rev Méd Vét, 2000, **151**, 99-104

Couper JM, and Leise EM, Serotonin Injections Induce Metamorphosis in Larvae of the Gastropod Mollusc *Ilyanassa obsoleta*, Biol Bull, 1996, **191**, 178-186.

Coyne R, Hiney M, Smith P, Transient presence of oxytetracycline in blue mussels (*Mytilus edulis*) following its therapeutic use at a marine atlantic salmon farm, Aquaculture, 1997, **149**, 175-181

Crane M, Was C, Boucard T, Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals, Sci Total Environ, 2006, **367**, 23-41

D'Abrosca B, Fiorentino A, Izzo A, Cefarelli G, Pascarella MT, Uzzo P, Monaco P, Phytotoxicity evaluation of five pharmaceutical pollutants detected in surface water on germination and growth of cultivated and spontaneous plants, J Environ Sci Health, 2008, **43**, 285-294

Daughton CG, Emerging pollutants and communicating the science of environmental chemistry and mass spectrometry: pharmaceuticals in the environment, Am Soc Mass Spectrom, 2001, **12**, 1067-1076

Daughton CG et Ternes T, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents or subtle change? Environ Health Perspect, 1999, **107 suppl. 6**, 907-938

Dealda MJ, Diazcruz S, Petrovic M, Barcelo D, Liquid chromatography –tandem mass spectrometry of selected emerging pollutants (steroid sex hormones, drugs, and alkylphenolic surfactants) in the environment, J Chromatogr A, 2003, **1000**, 503-506

Derksen JGM, Milieueffecten van Humane Geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. RIZA/RIWA -rapport 2000.051; Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling, Lelystad, The Netherlands, 2000

Desbrow C, Routledge EJ, Brighty GG, Sumpter JP, Waldock M, Identification of estrogenic chemicals in STW effluents. 1. Chemical fractionation and *in vitro* biological screening, Environ Sci Technol, 1998, **32**, 1549-1558

Dorne JL et Renwick AG, The refinement of uncertainty / safety factors in risk assessment by the incorporation of data on toxicokinetic in humans, Toxicol Sci, 2005, **86**, 20-26

Dorne JL, Skinner L, Frampton GK, Spurgeon DJ, Ragas AM, Human and environmental risk assessment of pharmaceuticals: differences, similarities, lessons from toxicology, Anal Bioanal Chem, 2006, doi 10.1007/s00216-006-0963-7

Dorne JL, Ragas AM, Frampton GK, Spurgeon DS, Lewis DF, Trends in human risk assessment of pharmaceuticals, Anal Bioanal Chem, 2006, doi 10.1007/s00216-006-0961-9

Drewes JE, Heberer T, Rauch T, Reddersen K, Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse, Water Sci Technol, 2002, **46**, 73-80

Ducluzeau R, L'utilisation des antibiotiques en agriculture et les dangers pour le consommateur, Antibiotiques, 2000, **2**, 76-85

EC, Technical guidance document in support of the Commission Directive 93/667/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission regulation (EC) 1488/94 on risk substances, European Chemical Bureau, Ispra, Italy, 19<sup>th</sup> April 1996, part 1, 2 and 3.

Elbaz-Poulichet F, Seidel JL, Othoniel C, Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of southern France, *Water Res*, 2002, **36**, 1102-1110

EMA, Guidance on Environmental Risk assessment of medicinal products for human use. CPMP/SWP/4447/00 draft. London: European agency for the Evaluation of Medicinal Products. Available <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>

Falter R et Wilken RD, Determination of carboplatinum and cisplatinum by interfacing HPLC with ICP-MS using ultrasonic nebulization, *Sci Total Environ*, 1999, **225**, 167-176

FDA, Guidance for Industry – Environmental assessment of human drugs and biologics applications, FDA, CDER/CBER, CMC 6, rev 1, 1998, Rockville, MD

Feitosa-Felizzola J, Temine B, Chiron S, Evaluating on-line solid-phase extraction coupled to liquid chromatography - ion trap mass spectrometry for reliable quantification and confirmation of several classes of antibiotics in urban wastewaters, *J Chromatogr A*, 2007, **1164**, 95-104

Feldmann DF, Zuehlke S, Heberer T, Occurrence, Fate and assessment of polar metamizole (dipyrone) residues in hospital and municipal wastewater, *Chemosphere*, 2008, **71**, 1754-64 doi:10.1016/j.chemosphere.2007.11.032

Fenet H, Gomez E, Leclerc M, Casellas C, Devenir des médicaments dans l'environnement, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 243-247

Fent K, Weston AA, Caminada D, Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aquat Toxicol*, 2006, **76**, 122-159

Fent K, Permanent fish cell cultures as important tools in ecotoxicology, *Altex* 24, special issue, 2007, 26-28

Ferrari B, Paexus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J, Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazépine, clofibric acid and diclofenac, *Ecotoxicol Environ Saf*, 2003a, **55**, 359-370

Ferrari B, Paxeus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J, Erratum to "Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazépine, clofibric acid, and diclofenac," *Ecotoxicol Environ Saf*, 2003b, **56**, 450-450

Ferreira CSG, Nunes BA, de Melo Henriques-Almeida JM, Guilhermino L, Acute toxicity of oxytetracycline and florfenicol to the microalgae *Tetraselmis chuii* and to the crustacean *Artemia parthenogenetica*, *Ecotoxicol Environ Saf*, 2007, **67**, 452-458

Filby AL, Neuparth T, Thorpe KL, Owen R, Galloway TS, Tyler CR, Health impacts of estrogens in the environment, considering complex mixture effects, *Environ Health Perspect*, 2007, **115**, 1704-1709

Flippin JL, Huggett D, Foran CM, Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in japanese medaka, *Oryzias latipes*, *Aquat Toxicol*, 2006, **76**, 193-204

Folmar LC, Denslow ND, Rao V, Chow M, Crain DA, Enblom J, Vitellogenin induction and reduced testosterone concentrations in feral male carp (*Cyprinus carpio*) captured near a major metropolitan sewage treatment plant, *Environ Health Perspect*, 1996, **104**, 1096-1101

Folmar LC, Denslow ND, Kroll K, Orlando EF, Enblom J, Marcino J, Altered serum sex steroids and vitellogenin induction in walleye (*Stizostedion vitreum*) collected near a metropolitan sewage treatment plant, Arch Environ Contam Toxicol, 2001, **40**, 392-398

Fong PP, Zebra mussel spawning is induced in low concentration of putative serotonin reuptake inhibitors, Biol Bull, 1998a, **194**, 143-149

Fong PP, Huminski PT, D'Urso LM, Induction of potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatinum*) by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), J Exp Zool, 1998b, **280**, 260-264

Garric J et Ferrari B, Les substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques: présence, comportement et impact, TSM, 2004, **99**, 47-58

Garric J, Ferrari B, Mons R, Vollat B, Impact des médicaments sur les organismes aquatiques d'eau douce, Environ Risques Santé, 2006, **5**, 290-295

Gartiser S, Brinker L, Erbe T, Kümmerer K, Willmund R, Contamination of hospital wastewater with hazardous compounds as defined by §7a WHG, Acta Hydrochim, 1996, **24**, 90-97

Gebhardt W et Schröder HF, Liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry for the follow-up of the elimination of persistent pharmaceuticals during wastewater treatment applying biological wastewater treatment and advanced oxidation, J Chromatogr A, 2007, **1160**, 34-43

Gercken J et Sordyl H, Intersex in feral marine and fresh water fish northeastern Germany, Mar Environ Res, 2002, **54**, 651-655

Giger W, Emerging chemical drinking water contaminants, Identifying future drinking water contaminants, 2000, The National Academy Press

Giuliani F, Koler T, Wügler FE, Widmer RM, Detection of genotoxic activity in native hospital waste by the umuC test, Mut Res, 1996, **368**, 49-57

Göbel A, Mc Ardell CS, Joss B, Siegrist H, Giger W, Fate of sulfonamide, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies, Sci Total Environ, 2007, **372**, 361-371

Goldburg RJ, Elliott MS, Naylor RL, Marine aquaculture in the United States: Environmental impacts and policy options. 2001, Arlington, VA, USA, PEW Oceans Commission

Goldburg R et Naylor R, Future seascapes, fishing, and fish farming. Frontiers in Ecology and the Environment, 2005, **3** 21-28.

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

Golet EM, Strehler A, Alder AC, Giger W, Determination of fluoroquinolone antibacterial agents and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction, Anal Chem, 2002, **74**, 5455- 5462

Golet EM, Xifra I, Siegrist H, Alder A, Giger W, Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil, Environ Sci Technol, 2003, **37**, 3243-3249

Gomes RL, Scrimshaw MD, Lester JN, Determination of endocrine disrupters in sewage treatment and receiving waters, Trends Anal Chem, 2003, **22**, 697-707

Gomes RL, Deacon HE, Lai KM, Birkett JW, Scrimshaw MD, Lester JN, An assessment of the bioaccumulation of estrone in *Daphnia magna*, Environ Toxicol Chem, 2004, **23**, 105-108

Gomez E, Fenet H, Pillon A, Rosain D, Balaguer P, Casellas C, Substances entrant dans la formulation de cosmétiques et perturbations endocrines, Environ Risques Santé, 2006, **5**, 275-279

Gomez MJ, Martinez Bueno MJ, Lacorte S, Fernandez-Alba AR, Aguëra A, Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the mediterranean coast, Chemosphere, 2007, 993-1002

Grave K, Markestad A, Bangen M, Comparison in prescribing patterns of antibacterial drugs in salmonid farming in Norway during the periods 1980-1988 and 1989-1994, J Vet Pharmacol Ther, 1996, **19**, 184-191

Grave K, Lingaas E, Bangen M, Ronning M, Surveillance of the overall consumption of antibacterial drugs in humans, domestic animals and farmed fish in Norway in 1992 and 1996, J Antimicrob Chemother, 1999, **43**, 243-252

Greenless KJ, Animal drug human food safety toxicology and antimicrobial resistance - the square peg, Int J Toxicol, 2003, **22**, 131-134

Haack BJ et Andrews RE Jr, Isolation of Tn916-like conjugal elements from swine lot effluent, Can J Microbiol, 2000, **46**, 542-549

Halling-Sorensen B, Nielsen SN, Lanrky PF, Ingerslev F, Holten Lützhof HC, Jorgensen SE, Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review, Chemosphere, 1998, **36**, 357-393

Hamscher G, Pawelzick HT, Hoper H, Nau H, Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilisation with liquid manure, Environ Toxicol Chem, 2005, **24**, 861-868

Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, De Méo M, Milhavet JC, Laget M, Duménil G, Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan, Int Arch Occup Environ Health, 1997, **69**, 109-114

Hansen PK, Lunestad BT, Suelsen OB, Effects of oxytetracycline, oxolinic acid and flumequine on bacteria in an artificial fish farm sediment, Can J Microbiol, 1992, **39**, 1307-1312

Harshbarger JC, Coffey MJ, Young MY, Intersexes in Mississippi river shovelnose sturgeon sampled below Saint Louis, Missouri, USA, Mar Environ, 2000, **50**, 247-250

Hartemann P, Approche pour l'évaluation des effets émergents des résidus de médicaments dans les eaux, Environ Risques Santé, 2006, **5**, 307-310

Hartmann A, Alder AC, Koller T, Widmer RM, Identification of fluoroquinone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater, Environ Toxicol Chem, 1998, **17**, 377-382

Hassanin A, Kawuhara S, Nurhidayat P, Tsukamoto Y, Ogawa K, Hiramatsu K, Gonadosomatic index and testis morphology of common carp (*Cyprinus carpio*) in rivers contaminated with estrogenic chemicals, J Vet Med Sci, 2002, **64**, 921-926

Haya K, Burrige LE, Chang BD, Environmental impact of chemical wastes produced by the salmon aquaculture industry, ICES J Mar Sci, 2000, **58**, 492-496

Heberer T, Dünnbier RC, Stan HJ, Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant? *Fresenius Environ Bull*, 1997, **6**, 438-443

Heberer T et Stan HJ, Determination of clofibrac acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage river and drinking water, *Int J Environ Anal Chem*, 1997, **67**, 113-124

Heberer T, Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water, *J Hydrol*, 2002a, **266**, 175-189

Heberer T, Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data, *Toxicol Lett*, 2002b, **131**, 5-17

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

Heberer T et Feldmann D, Corrigendum to "Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazépine in municipal sewage effluents – Modeling versus measurements, *J Hazard Materials*, 2005, **B127**, 249

Hecker M, Tyler CR, Hoffmann M, Maddix S, Karbe L, Plasma biomarkers in fish provide evidence for endocrine modulation in the Elbe river, Germany, *Environ Sci Technol*, 2002, **36**, 2311-2321

Heckmann LH, Connon R, Hooper HL, Maund SJ, Hutchinson TH, Sibly RM, Callaghan A, Molecular and population stress responses of *Daphnia magna* exposed to ibuprofen. In SETAC Europe 15<sup>th</sup> Annual Meeting, Lille, France, 22-26 May 2005, pp 308-309

Heckmann LH, Callaghan A, Hooper HL, Connon R, Hutchinson TH, Maund SJ, Sibly RM, Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: effects on life history traits and population dynamics, *Toxicol Lett*, 2007, **172**, 137-145

Hecktoen H, Berge JA, Hormazabal V, Yndestad M, Persistence of antibacterial agents in marine sediments, *Aquaculture*, 1995, **133**, 175-184

Henschel KP, Wenzel A, Diedrich M, Flidner A, Environmental hazard assessment of pharmaceuticals, *Regul Toxicol Pharmacol*, 1997, **25**, 220-225

Hernandez C, Fernandez LA, Bataller M, Lopez A, Veliz E, Ledea O, Alvarez C, Besada V, Cyclophosphamide degradation by ozone under advanced oxidation process conditions, IOA 17<sup>th</sup> World Ozone Congress, Strasbourg, 2005, VI.3.2-1-11

Hernando MD, Mezcuca M, Fernandez-Alba AR, Barcelo D, Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments, *Talanta*, 2006, **69**, 334-342

Hignite C et Azarnoff DL, Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent, *Life Sci*, 1977, **20**, 337-341

Hilton MJ et Thomas KV, Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *J Chromatogr A*, 2003, **1015**, 129-141

Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz KL, Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, *Sci Total Environ*, 1999, **225**, 109-118

Holm JV, Rügge K, Bjerg PL, Christensen TH, Occurrence and distribution of pharmaceuticals organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill, *Environ Sci Tech*, 1995, **29**, 1415-1420

Holten-Lützhof HC, Halling-Sorensen B, Jorgensen SE, Algal toxicity of antibacterial agents applied in danish fish farming, *Arch Environ Contam Toxicol*, 1999, **36**, 1-6

Houeto P, Envirovigilance: Réglementation Européenne et Evaluation du risque Environnemental des médicaments, AFSSAPS, Direction de l'Évaluation des Médicaments et Produits Biologiques, Juin 2002.

Huggett DB, Cook JC, Ericson JF, Williams RT, A theoretical model for utilizing mammalian pharmacology and safety data to prioritize potential impacts of human pharmaceuticals to fish, *Hum Ecol Risk Assessment*, 2003, **9**, 1789-1799

IGAS, Enquête sur le dispositif de recyclage des médicaments "Cyclamed", Inspection Générale des Affaires Sociales, rapport 2005-001, janvier 2005, pp 64

IMS Health, 2008, IMS retail drug monitoring. Tracking 13 key global pharma markets, 12 months to december 2006, IMS Health, 7 Harewood avenue, London, UK

Ingerslev F, Halling-Sorensen B, Biodegradability of metronidazole, olaquinox, and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil-manure-slurries, *Endotoxicol Environ Saf*, 2001, **48**, 311-320

Jacobsen P et Berglund L, Persistence of oxytetracycline in sediments from fish farms, *Aquaculture*, 1988, **70**, 365-370

Jacoby GA, Mechanisms of resistance to quinolones, *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, *supp 2*, S120-S126

Janex-Habibi ML, Bruchet A, Ternes T, Effets des traitements d'eau potable et d'épuration des eaux usées sur les résidus médicamenteux. Résultats du projet Poséidon, *TSM*, 2004, **11**, 59-67

Jjemba PK, Excretion and ecotoxicity of pharmaceuticals and personal care products in the environment, *Ecotoxicol Environ Saf*, 2006, **63**, 113-130

Jobling S, Sheahan D, Osborne JA, Mathiessen P, Sumpter JP, Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals, *Environ Toxicol Chem*, 1996, **15**, 194-202

Jobling S, Nolan M, Tyler CR, Brighty G, Sumpter JP, Widespread sexual disruption in wild fish, *Environ Sci Technol*, 1998, **32**, 2498-2506

Jobling S, Beresford N, Nolan M, Rodgers-Gray T, Brighty GC, Sumpter JP *et al*, Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (*Rutilus rutilus*) living in rivers that receive treated sewage effluents, *Biol Reprod*, 2002a, **66**, 272-281

Jobling S, Coey S, Whitmore JG, Kime DE, Van Look KJ, McAllister BG, Wild intersex roach (*Rutilus rutilus*) have reduced fertility, *Biol Reprod*, 2002b, **67**, 515-524

Jobling S, Williams R, Johnson A, Taylor A, Gross-Sorokin M, Nolan M, Tyler CR, van Aerle R, Santos E, Brighty G, Predicted exposures to estrogens in UK rivers correlate with widespread disruption in wild fish populations, *Environ Health Perspect*, 2006, **114**, *suppl 1*, 32-39

Johnson AC, Belfroid A, Di Corcia A, Estimating steroid estrogen inputs into activated sludge treatment works and observation on their removal from the effluent, *Sci Total Environ*, 2000, **256**, 163-173

Johnson AC et Williams RJ, A model to estimate influent and effluent concentrations of estradiol, estrone and ethinylestradiol at sewage treatment works, *Environ Sci Technol*, 2004, **38**, 3649-3658

Johnson AC, Keller V, Williams RJ, Young A, A practical demonstration in modelling diclofenac and propranolol river water concentrations using a GIS hydrology model in a rural UK catchment, *Environ Pollut*, 2007, **146**, 155-165

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN, Human pharmaceuticals in the aquatic environment. A review, *Environ Technol*, 2001, **22**, 1383-1394

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN, Aquatic environmental assessment of the top 25 english prescription pharmaceuticals, *Water Res*, 2002, **36**, 5013-5022

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN, Potential impact of pharmaceuticals on environmental health, *Bull WHO*, 2003a, **81**, 768-769

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN, Analytical method development for the simultaneous determination of five human pharmaceuticals in water and wastewater samples by gas chromatography-mass spectrometry, *Chromatographia*, 2003b, **58**, 471-477

Jones OAH, Lester JN, Voulvoulis N, Pharmaceuticals: a threat to drinking water?, *Trends Biotechnol*, 2005, **23**, 163-167

Jordan A et Frank H, Trifluoroacetate in the environment. Evidence for sources other than HCF/HCFCs, *Environ Sci Technol*, 1999, **33**, 522-527

Jorgensen SE, Halling-Sorensen B, Drugs in the environment, editorial, *Chemosphere*, 2000, **40**, 691-699

Joss A, Keller E, Alder AC *et al.* Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment, *Water Res*, 2005, **39**, 3139-3152

Joss A, Siegrist H, Giger W, Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies, *Sci Total Environ*, 2007, **372**, 361-371

Joyeux M, Résidus médicamenteux et risques sanitaires d'origine hydrique, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 301-306

Jugan ML, Lévy-Bimbot M, Pomeance M, Tamisier-Karolak S, Blondeau JP, Levi Y, A new bioluminescent cellular assay to measure the transcriptional effects of chemicals that modulate the alpha- & thyroid hormone receptor. *Toxicol in vitro*, 2007, **21**, 1197-1205

Junco TT, Martin MG, Toledo LP, Gomez PL, Barrasa JLM, Identification and antibiotic resistance of fecal enterococci isolated from waters samples, *Int J Hyg Environ Health*, 2001, **203**, 363-368

Kahl MD, Makynen EA, Kosian PA, Ankley GT, Toxicity of 4-Nonylphenol in a life-cycle test with the midge *Chironomus tentans*, *Ecotoxicol Environ Saf*, 1997, **38**, 155-160

Kalsch W, Biodegradation of the iodinated X-ray contrast media diatrizoate and iopromide, *Sci Total Environ*, 1999, **225**, 143-153

Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale RM, Guwy AJ, Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry, *J Chromatogr A*, 2007, **1161**, 132-145

Kavanagh RJ, Balch GC, Kiparissis Y, Niimi AJ, Sherry J, Tinson C, *et al*, Endocrine disruption and altered gonadal development in white perch (*Morone americana*) from the lower Great Lakes region, *Environ Health Perspect*, 2004, **112**, 898-902

Kemper N, Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment, *Ecological Indicators*, 2008, **8**, 1-13

Kennedy DG, Cannavan A, Mc Cracken RJ, Regulatory problems caused by contamination, a frequently overlooked cause of veterinary drug residues, *J Chromatogr A*, 2000, **882**, 37-52

Kerry J, Coyne R, Gilroy D, Hiney M, Smith P, Spatial distribution of oxytetracycline and elevated frequencies of oxytetracycline resistance in sediments beneath a marine salmon farm following oxytetracycline therapy, *Aquaculture*, 1996, **145**, 31-39

Koenraad PM, Hazeleger WC, Van der Laan, Beumer RR, Rombouts FM, Survey of *Campylobacter spp* in sewage plants in the Netherlands, *Food Microbiol*, 1994, **10**, 514-517

Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT, Pharmaceuticals, hormones, and organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance, *Environ Sci Technol*, 2002, **36**, 1202-1211

Komori K, Tanaka H, Okayasu Y, Yasojima M, Sato C, Analysis and occurrence of estrogen in wastewater in Japan, *Water Sci Technol*, 2004, **50**, 93-100

Kools SAE, Moltmann JF, Knacker T, Estimating the use of veterinary medicines in the European Union, *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008, **50**, 59-65

Korner W, Spengler P, Bolz U, Schuller W, Hanf V, Metzger JW, Substances with estrogenic activity in effluents of sewage treatment plants in southwestern Germany, 2. Biological analysis, *Environ Toxicol Chem*, 2001, **20**, 2142-2151

Krapac IG, Koike S, Meyer MT, Snow DD, Chou SF, Mackie RI, Roy WR, See-Chandford JC, Long-term monitoring of the occurrence of antibiotic residues and antibiotic resistance in groundwater near swine confinement facilities, Report of the CSREES Project 2001-35102-10774 (*in Kemper*, 2008)

Kulkarni GK, Nagabhushanam R, Amaldoss G, Jaiswal RG, Fingerman M, *In vivo* stimulation of ovarian development in the red swamp crayfish *Procambarus clarkii* (Girard) by 5-hydroxytryptamine, *Invert Reprod Develop*, 1992, **21**, 231-240

Kümmerer K, Steger-Hartmann T, Meyer M, Biodegradability of the antitumor agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and sewage, *Water Res*, 1997, **31**, 2705-2710

Kümmerer K, Helmers E, Hubner P, Mascart G, Milandri M, Reinthaler F, Zwakenberg M, European hospital as a source for platinum in the environment in comparison with other sources, *Sci Total Environ*, 1999, **225**, 155-165

Kümmerer K, Al-Ahmad A, Bertram B, Wieszler M, Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry, *Chemosphere*, 2000, **40**, 767-773

Kümmerer K et Helmers E, Hospitals as a source of of gadolinium in the aquatic environment, *Environ Sci Technol*, 2000a, **34**, 573-577

Kümmerer K (Ed.) *Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks*, 2001, 265 pp, ISBN 3-540-41067-8, 3<sup>rd</sup> ed., 2008, 522pp, ISBN 978-3-540-746636-8, Springer, Germany

Kuspis DA et Krenzelok EP, What happens to expired medications? A survey of community medication disposal, *Vet Human Toxicol*, 1996, **38**, 48-49

L'Abée-Lund T M et Sørum H, Class 1 integrons mediate antibiotic resistance in the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* worldwide, *Microbiol Drug Resist*, 2001, **7**, 263-72

Laenge R, Steger-Hartmann T, Schweinfurth H, The environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the overall EU regulatory affairs process, *Reg Toxicol Pharmacol*, 2006, **45**, 223-228

Lai KM, Scrimshaw MD, Lester JN, Biotransformation and bioconcentration of steroid estrogens by *Chlorella vulgaris*, *Appl Environ Microbiol*, 2002, **68**, 859-864

Laville N, Aït-Aïssa S, Casellas C, Porcher JM, Application de modèles *in vitro* à l'étude des effets des médicaments chez les poissons, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 284-289

Le TX et Muneke Y, Residues of selected antibiotics in water and mud from shrimp ponds in mangrove areas in Viet Nam, *Mar Pollut Bull*, 2004, **49**, 922-929

Le TX, Muneke Y, Kato S, antibiotic resistance in bacteria from shrimp farming in mangrove areas, *Sci Total Environ*, 2005, **349**, 95-105

Leclerc H, Mizon F, Eaux d'alimentation et bactéries résistantes aux antibiotiques. Incidence sur les normes. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 1978, **26**, 137-146

LEEM, L'industrie des médicaments en France. Réalités économiques 2007, LEEM éditeur, d'après GERS et statistiques douanières

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

Levy SB, FitzGerald GB, Maccone AB, Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of tetracycline-supplemented feed on a farm, *New Eng J Med*, 1976, **295**, 583-588.

Lillehaug A, Lunestad BT, Grave K, Epidemiology of bacterial diseases in Norwegian aquaculture- a description based on antibiotic prescription data for the ten-year period 1991 to 2000, *Dis Aquat Org*, 2003, **13**, 71-84

Lindqvist N, Tuhkanen T, Kronberg L, Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewage and in receiving waters, *Water Res*, 2005, **39**, 2219-2228

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, **367**, 544-558

Löffler D et Ternes TA, Determination of acidic pharmaceuticals, antibiotics and ivermectin in river sediment using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J Chromatogr A*, 2003, **1021**, 133-144

- Lopez de Alda MJ et Barcelo D, Use of solid-phase extraction in various of its modalities for sample preparation in the determination of estrogens and progestogens in sediment and water. *J Chromatogr A*, 2001, **938**, 145-153
- Lye CM, Frid CJJ, Gill ME, McCormick D, Abnormalities in the reproductive health of the flounder *Platichthys flesus* exposed to effluent from a sewage treatment works, *Mar Pollut Bull*, 1997, **34**, 34-41
- Lyssimachou AL et Arukwe A, Alteration of brain and internal StAR protein, P450scc, and Cyp11 $\beta$ mRNA levels in atlantic salmon after nominal waterborne exposure to synthetic pharmaceutical estrogen ethynylestradiol, *J Toxicol Environ Health, Part A*, 2007, **70**, 606-613
- MacKeon DM, Calabrese JP, Bissonnette GK, Antibiotic resistant Gram negative bacteria in rural groundwater supplies, *Water Res*, 1995, **29**, 1902-1908
- Maden M, Retinoic acid in development and regeneration, *J Biosciences*, 1996, **21**, 299-312
- Markestad A et Grave K, Reduction of antibacterial drug use in Norwegian fish farming due to vaccination, *Fish Vaccinol*, 1997, **90**, 365-369
- Massa S, Armuzzi R, Trovatelli F, Resistance to antibiotics in Gram negative non-fermentative bacteria isolated from natural mineral waters, *Ann Microbiol Enzimol*, 1995, **45**, 159-163
- Matsui S, Takigami H, Matsuda T, Taniguchi N, Adachi J, Kawami H, Estrogen and estrogen mimics contamination in water and the role of sewage treatment, *Water Sci Technol*, 2000, **42**, 173-179
- Matthiessen P, Allen YT, Allchin CR, Feist SW, Kirby MF, Law RJ, Scott AP, Thain JE, Thomas KV, Estrogenic disruption in flounders (*Plathichthys Flesus*) from United Kingdom estuarine and marine waters, Science series technical report N°107, 1998, Center for Environment, Fisheries and Aquaculture Science (CEFAS), UK
- Mc Dermott PF, Zhao S, Wagner DD, Simjee S, Walker RD, White DG, The food safety perspective of antibiotic resistance, *Anim Biotechnol*, 2002, **13**, 71-84
- Mc Lachlan JA, Simpson E, Martin M, Endocrine disrupters and female reproductive health, *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabol*, 2006, **20**, 63-75
- Metcalf CD, Koenig BG, Bennie DT, Servos M, Ternes TA, Hirsch R, Occurrence of acidic and basic drugs in the effluents of canadian sewage treatment plants, *Environ Toxicol Chem*, 2003, **22**, 2872-2880
- Mimeault C, Trudeau VL, Moon TW, Waterborne gemfibrozil challenges the hepatic antioxidant defense system and down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor beta (PPAR $\beta$ ) mRNA levels in male goldfish (*Carassius auratus*), *Toxicology*, 2006, **228**, 140-150
- Minier C, Caltot, G, Leboulanger F, Hill EM, An investigation of the incidence of intersex fish in Seine maritime and Sussex regions, *Analisis*, 2000, **28**, 801-806
- Montiel A, Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 296-300
- Moubarek C, Bourgeois N, Doucet-Populaire F, L'utilisation des antibiotiques en pratique vétérinaire et ses risques pour la santé humaine, *Environ Risques Santé*, 2003, **2**, 97-104
- Mückter H, Antibiotika-Rückstände im Trinkwasser, 2006, 47, Arbeitstagung des Arbeitsgebiets Lebensmittelhygiene, Garmisch-Patenkirchen (*in Kemper*, 2008)

Munoz-Aguayo J, Lang KS, La Para TM, Gonzales G, Singer RS, Evaluating the effects of chlortetracycline on the proliferation of antibiotic resistant bacteria in a simulated river water ecosystem, *Appl Environ Microbiol*, 2007, *in press*

Naghashkar NJ et El-Din MG, Aqueous pharmaceutical degradation by advanced oxidation processes: a review (Part I), IOA 17th World Ozone Congress, Strasbourg, 2005, VI.1 ;4(a) 1-10

Naghashkar NJ et El-Din MG, Aqueous pharmaceutical degradation by advanced oxidation processes: a review (Part II), IOA 17<sup>th</sup> World Ozone Congress, Strasbourg, 2005, VI.1.4(b) 1-10

Naylor R et Burke M, Aquaculture and ocean resources: raising tigers of the sea. *Ann Rev Environ Resources*, 2005, **30**, 185-218

Niven SJ, Snape J, Hetheridge M, Evans M, McEvoy J, Sutton PG, Investigations of the origins of estrogenic Aring aromatic steroids in UK sewage treatment works effluents, *Analyst*, 2001, **126**, 285-287

Nolan M, Jobling S, Brighty GC, Sumpter JP, Tyler CR, A histological description of intersexuality in the roach, *J Fish Biol*, 2001, **58**, 160-176

Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJI, Arshad M, Mahmoud S, All A, Khan AA, Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan, *Nature*, 2004, **427**, 630-633

Oleksy-Frezel J, Wishnack S, Jekel M, Application of ion-chromatography for the determination of the organic group parameters AOCI, AOB<sub>r</sub> and AOI in water, *Fresenius Anal Chem*, 2000, **366**, 89-94

OMS, Principes directeurs applicables aux dons de médicaments, révision 1999, [www.who.int/medicines/library/par/who-edm-par-1999-4/who-edm-par-99-4.shtml](http://www.who.int/medicines/library/par/who-edm-par-1999-4/who-edm-par-99-4.shtml)

Paillier FM, Prise en compte de l'impact des médicaments sur l'environnement par les industries pharmaceutiques, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 311-314

Parrott J, Lifecycle exposures of fathead minnows to pharmaceutical drugs and municipal wastewater effluent. *Proceedings, Enviroanalysis 2004, Fifth Biennial International conference on monitoring and Measurement in the environment*, Toronto, ON, Canada, May 17-20, pp 97-100 (*in Brun et al.*, 2006)

Parveen S, Lukasik J, Scott TM, Tamplin ML, Portier KM, Sheperd S *et al.*, Geographical variation in antibiotic resistance profiles of *Escherichia coli* isolated from swine, poultry, beef and dairy cattle farm water retention ponds in Florida, *J Appl Microbiol*, 2006, **100**, 50-57

Parvy P, Médicaments et environnement à l'AP-HP, Communication personnelle à la commission Santé - Environnement de l'Académie nationale de Pharmacie, 19 juin 2007

Pedersen JA, Soliman M, and Suffet IH, Human pharmaceuticals, hormones and personal care product ingredients in runoff from agricultural fields irrigated with treated wastewater, *J Agric Food Chem*, 2005, **53**, 1625-1632

Piddock LJV, Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? *J. Antimicrobiol Chemother*, 1996, **38**, 1-3

Piddock L J V, Fluoroquinolone resistance: Overuse of fluoroquinolones in human and veterinary medicine can breed resistance, *Brit Med J*, 1998, **317**, 1029

Pierini E, Famiglioni G, Mangani F, Cappiello A, Fate of enrofloxacin in swine sewage, *J Agricult Food Chem*, 2004, **52**, 3473-3477

Pillon A, Boussioux AM, Escande A, Ait-Aïssa A, Gomez E, Fenet H, Ruff M, Moras D, Vignon F, Duchesne MJ, Casellas C, Balaguer P, Binding of estrogenic compounds to recombinant estrogen receptor -[Alpha]: application to environmental analysis, *Environ Health Perspect*, 2005, **113**, 278-284

Pillon A, Servant N, Vignon F, Balaguer P, Nicolas JC, *In vivo* bioluminescence imaging to evaluate estrogenic activities of endocrine disrupters, *Anal Biochem*, 2005, **340**, 295-302

Purdom CE, Hardiman PA, Bye VA, Eno NC, Tyler CR, Sumpter JP, Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works, *Chem Ecol*, 1994, **8**, 275-285

Putschew A, Wischnack S, Jekel M, Occurrence of triiodinated X-ray contrast agents in the aquatic environment, *Sci Total Environ*, 2000, **255**, 129-134

Rabiet M, Togola A, Brissaud F, Seidel JL, Budzinski H, Elbaz-Poulichet F, Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in surface and ground waters of a medium-sized mediterranean catchment, *Environ Sci Technol*, 2006, **40**, 5282-5288

Rabolle M et Spliid N, Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil, *Chemosphere*, 2000, **40**, 715-722

Reddersen K et Heberer T, Formation of an artifact of diclofenac during acidic extraction of environmental water samples, *J Chromatogr A*, 2003, **1011**, 221-226

Rhodes G, Huys G, Swings J, McGann P, Hiney M, Smith P, Pickup RW. Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between aeromonads in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance determinant tet A, *Appl Environ Microbiol*, 2000a; **66**, 3883-3890.

Rhodes G, Saunders JR, Pickup RW, Detection and distribution of insertion sequence 1 (IS1)-containing bacteria in the freshwater environment, *FEMS Microbiol Ecol*. 2000b, **34**, 81-90

Rijkers GT, Teunissen AG, van Oosteron R, van Muiswinckel WB, The immune system of cyprinid fish: the immunosuppressive effect of the antibiotic oxytetracycline in carp (*Cyprinus carpio* L.), *Aquaculture*, 1980, **19**, 177-189

Roberts PH et Thomas KV, The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment, *Sci Total Environ*, 2006, **356**, 235-246

Rodriguez I, Carpinteiro J, Quintana JB, Carro AM, Lorenzo RA, Cela R, Solid-phase microextraction with on-fiber derivatization for the analysis of anti-inflammatory drugs in water samples, *J Chromatogr A*, 2004, **1024**, 1-8

Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP, Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, **153**, 12-19

Routledge EJ, Sheahan D, Desbrow C, Brighty GC, Waldock M, Sumpter JP, Identification of estrogenic chemicals in STW effluents.2: *In vivo* responses in trout and roach, *Environ Sci Technol*, 1998a, **32**, 1559-1565

Rulis AM, Establishing a threshold of regulation. *in*: Risk assessment in setting national priorities. Bonin & Stevenson (Eds) Plenum Press, NY, 1989.

Sacher F, Lange FT, Brauch HJ, Blankenhorn I, Pharmaceuticals in ground waters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany, *J Chromatogr A*, 2001, **938**, 199-210

Salyers AA, Gupta A, Wang Y, Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes, *Trends Microbiol*, 2004, **12**, 412-316

Samuelsen OB, Lunestad BT, Husevag B, Holleland T, Ervik A, Residues of oxolinic acid in wild fauna following medication in fish farms, *Dis Aquat Org*, 1992, **12**, 111-119

Samuelsen OB, Lunestad BT, Ervik A, Fjeldes S, Stability of antibacterial agents in an artificial marine aquaculture sediment studied under laboratory conditions, *Aquaculture*, 1994, **126**, 283-290

Sanden H, Johnson DJ, Reistma T, Brain RA, Wilson CJ, Solomon KR, Ranking and prioritization risks of pharmaceuticals in surface waters, *Regul Toxicol Pharmacol*, 2004, **39**, 158-183

Sanderson H, Johnson DJ, Wilson CJ, Brain RA, Solomon KR, Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening, *Toxicol Lett*, 2003, **144**, 383-395

Sanderson H, Johnson DJ, Reitsma T, Brain RA, Wilson CJ, Solomon KR, Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters, *Regul Toxicol Pharmacol*, 2004, **39**, 158-183

Sanderson H et Thomsen M, Ecotoxicological Quantitative Structure Activity relationships for pharmaceuticals, *Bull Environ Contam Toxicol*, 2007, **79**, 331-335

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, *Environ Health Perspect*, 2007, doi:1289/ehp.9770 (available at <http://dx.doi.org/>)

Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA, A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics, *Chemosphere*, 2006, **65**, 725-759

Sarojini R, Nagabhusanam R, Fingerman M. *In vivo* evaluation of 5-hydroxytryptamine stimulation of the testes in the fiddler crab, *Uca pugnator*: A presumed action on the neuroendocrine system, *Comp Biochem Physiol, Part C: Comp Pharmacol Toxicol*, 1993, **106**, 321-325

Schulman LJ, Sargent EV, Naumann BD, Faria EC, Dolan DG, Wargo JP, A human health risk assessment of pharmaceuticals in the aquatic environment, *Hum Ecol Risk Assessment*, 2002, **8**, 657-680

Schwartzenbach RP, Escher BI, Fenner K, Hofstetter TB, Johnson CA, von Gunten U, Wehrli B, The challenge of micropollutants in aquatic systems, *Science*, 2006, **313**, 1072- 1081

Schwartzbrod J, Block JC, Collomb J, Surface water *Salmonellae*: serotypes and antibiotic resistance. *Arch Roum Pathol Exp Microbiol*, 1983, **42**, 179-189

Sedlak DL et Pinkston KE, Factors affecting the concentrations of pharmaceuticals released to the aquatic environment, *Water Res*, 2001, **35**, 56-64

Seiler RL, Zaugg SD, Thomas JM, Howcroft DL, Caffeine and pharmaceuticals as indicators of wastewater contamination in wells, *Ground Water*, 1999, **37**, 405-410

Seitz W, Trinkle A, Weber WH, Maier D, Jiang JQ, Lloyd BJ, Maier M, Ozonation removal efficiency and degradation studies of iodinated X-ray contrast media in drinking water treatment, IOA 17<sup>th</sup> World Ozone Congress, Strasbourg, 2005, VI.3.2.1-9

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

Sengelov G, Agerso Y, Halling-Sorensen B, Baloda SB, Andersen JS, Jensen LB, Bacterial antibiotic resistance levels in danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry, *Environ Int*, 2003, **28**, 587-595

Seveno NA, Kallifidas D, Smalla K, van Elsas JD, Collard JM, Karagouni AD, Wellington EMH, Occurrence and reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment, *Rev Med Microbiol*, 2002, **13**, 15-27

Shore LS, Gurevita M, Shemesh M, Estrogen as an environmental pollutant, *Bull Environ Contam Toxicol*, 1993, **51**, 361-366

Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund JH, *et al.* Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999, **340**, 1525-1532

Sorum H, Farming of atlantic salmon- an experience from Norway, *Acta Vet Scand*, 2000, **93**, 129-134

Sorum H et L'Abée-Lund TM, Antibiotic resistance in food-related bacteria – a result of interfering with the global web of bacterial genetics, *Int J Food Microbiol*, 2002, **78**, 43-56

Sorum H, Antimicrobial drug resistance in fish pathogens. In *Antimicrobial resistance in Bacteria of animal origin*, Aarestrup FM ed, Washington DC, USA, American Society for Microbiology Press, 2006, pp213-238

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, **83**, 57-68

Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Schecker J, Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid phase extraction and GC/MS, *J Chromatogr A*, 1996, **726**, 179-184

Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Hartmann A, Biological degradation of cyclophosphamid and its occurrence in sewage water, *Ecotoxicol Environ Saf*, 1997, **36**, 174-179

Steger-Hartman T, Länge R, Schweinfurt H, Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln, *Vom Wasser*, 1998, **91**, 185-194

Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen LP, Holten-Lützhof, Halling-Sorensen B, Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use, *Chemosphere*, 2000, **40**, 783-793

Stumpf M, Ternes TA, Wilken R-D, Silvana Vianna R, Baumann W, Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil, *Sci Total Environ*, 1999, **225**, 135-141.

Sumpter JP, Johnson AC, Williams RJ, Modeling effects of mixtures of endocrine disrupting chemicals at the river catchment scale, *Environ Sci Technol*, 2006, **40**, 5478-5489

Tabak HH et Bunch RL, Steroid hormones as water pollutants. I: Metabolism of natural and synthetic ovulation-inhibiting hormones by microorganisms of activated sludge and primary settled sewage, *Dev Ind Microbiol*, 1970, **11**, 367-376

Tabak HH, Bloomhuff RN, Bunch RL, Steroid hormones as water pollutants. II: Studies on the persistence and stability of natural urinary and synthetic ovulation-inhibiting hormones and treated wastewaters, *Dev Ind Microbiol*, 1981, **22**, 497-519

Tauber R, Quantitative analysis of pharmaceuticals in drinking water from ten canadian cities, 2003, Enviro-Test Laboratories, Xenos Division, Ontario, Canada (*in Jones et al.*, 2005) [http://www.ctv.ca/servlet/ArticleNews/story/CTVNews/20030209/drugs\\_water030209/](http://www.ctv.ca/servlet/ArticleNews/story/CTVNews/20030209/drugs_water030209/)

Taxe-Wuersch A, De Alencastro LF, Grandjean D, Tarradellas J, Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment, *Water Res*, 2005, **39**, 1761-1772

Teeter JS et Meyerhoff RD, Aerobic degradation of tylosin in cattle, chicken and swine excreta, *Environ Res*, 2003, **93**, 45-51

Ternes TA, Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers, *Water Res*, 1998, **32**, 3245-3260

Ternes TA, Stumpf M, Schuppert B, Heberer K, Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river, *Vom Wasser*, 1998, **90**, 295-309

Ternes TA, Stumpf M, Mueller J, Heberer K, Wilken RD, Servos M, Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants. I-Investigations in Germany, *Sci Total Environ*, 1999, **225**, 81-90

Ternes TA, Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples, *Trends Anal Chem*, 2001, **20**, 419-434

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, **938**, 175-185

Ternes TA, Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment, *in* Daughton CG, Jones-Lepp T, eds, 3 Pharmaceuticals and personal care products in the environment: scientific and regulatory issues. Symposium Series 791, American Society Washington, 2001a, pp 39-54 (*in* Garric et Ferrari, 2004)

Ternes TA, Andersen H, Gilberg D, Bonerz M, Determination of estrogens in sludge and sediments by liquid extraction and GC/MS/MS, *Anal Chem*, 2002, **74**, 3498- 3504

Thaker, Pharmaceutical data elude researchers, *Environ Sci Technol*, 2005, **139**, 193A-194A

Thiele-Bruhn S, Aust MO, Effects of pig slurry on the sorption of sulfonamide antibiotics in soil, *Arch Environ Contam Toxicol*, 2004, **47**, 31-39

Thomas KV et Hilton MJ, The occurrence of selected human pharmaceuticals compounds in UK estuaries, *Mar Pollut Bull*, 2004, **49**, 436-444

Thurman EM, Dietze JE, Scribner EA, Occurrence of antibiotics in water from fish hatcheries, US Geological Survey, Fact Sheet 120-02, 2002, revised 2003

Tixier C, Singer HP, Oellers S, Muller SR, Occurrence and fate of carbamazépine, clofibrac acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxen in surface waters, *Environ Sci Technol*, 2003, **37**, 1061-1068

Togola A et Budzinski H, Development of polar organic integrative samplers for analysis of pharmaceuticals in aquatic systems, *Anal Chem*, 2007, **79**, 6734-6741

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

Van Aerde R, Nolan M, Jobling S, Christensen LB, Sumpter JP, Tyler CR, Sexual disruption in a second species of wild cyprinid fish (the Gudgeon, *gobio gobio*) in United Kingdom freshwaters, *Environ Toxicol Chem*, 2001, **20**, 2841-2847

Van de Steene J et C, Lambert WE, Validation of a solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometric method for the determination of nine basic pharmaceuticals in wastewater and surface water samples, *J Chromatogr A*, 2008, **1182**, 153-160

Van den Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE, Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers, *New Engl J Med*, 1997, **337**, 1558-1559.

Vasseur P et Pachura S, Le modèle "Hydre" pour l'évaluation de l'impact sur le développement, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 280-283

Verma B, Headley JV, Robarts RD, Behaviour and fate of tetracycline in river and wetland waters on the canadian northern great plains, *J Environ Sci Health*, 2007, **42**, 109-117

Vethaak AD, Lahr J, Kuiper RV, GrinwisGCM, Rankouhi TR, Giesy JP, Estrogenic effects in fish in the Netherlands: some preliminary results, *Toxicology*, 2002, **181**, 147-150

Vieno NM, Tuhkanen T, Kronberg L, Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection, *J Chromatogr A*, **1134**, 101-111

Vigano L, Arillo A, Bottero S, Massari A, Mandish A, First observation of intersex cyprinids in the Po river (Italy), *Sci Total Environ*, 2001, **269**, 189-194

Virlovet G, Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement, *Environ Risques Santé*, 2006, **5**, 315-319

Volkman H, Schwartz T, Bischoff P, Kirchen S, Obst U, Detection of clinically relevant antibiotic-resistance genes in municipal wastewater using real-time PCR (Taq Man), *J Microbiol Methods*, 2004, **56**, 277-286

Von Gunten U, Huber MM, Göbel A, Joss A, Hermann N, Löffler D, Mc Ardell CS, Ried A, Siegrist H, Ternes TA, Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study, IOA 17<sup>th</sup> World Ozone Congress, Strasbourg, 2005, VI.1.5-1-7

Wajsman D et Ruden C, Identification and evaluation of computer models for predicting environmental concentrations of pharmaceuticals and veterinary products in the nordic environment, *J Exposure Sci Environ Epidemiol*, 2006, **16**, 85-97

Wang H, Dzink-Fox JL, Chen M, Levy SB, Genetic characterization of highly fluoroquinolone-resistant clinical *Escherichia coli* strains from China: role of *acrR* mutations, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, **45**, 1515-1521

- Warman PR et Thomas RL, Chlortetracycline in soil amended with poultry manure, 1981, **61**, 161-163
- Watkinson AJ, Murby EJ, Costanzo SD, Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling, *Water Res*, 2007, **41**, 4164-4176; doi:10.1016/j.watres.2007.04.005
- Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K, Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water, *Toxicol Lett*, 2003, **142**, 157-167
- Wegener HC, Antibiotics in animal feed and their role in resistance development, *Curr Opin Microbiol*, 2003, **6**, 439-445
- Weiss B, A risk assessment perspective on the neurobehavioral toxicity of endocrine disrupters, *Toxicol Ind Health*, 1998, **14**, 341-359
- Wenzel A, Schäfers C, Vollmer G, Michna H, Diel P, Research efforts towards the development and validation of a test method for the identification of endocrine disrupting chemicals, Final Report, EC Contract B6-7920/98/000015, 2001
- Wiegel S, Aulinger A, Brockmeyer R, Harms H, Löffler J, Reincke H, Schmidt R, Stachel B, Von Tumpling W, Wanke A, Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries, *Chemosphere*, 2004, **57**, 107-126
- Williams RJ, Johnson AC, Smith JLL, Kanda R, Steroid estrogen profiles along river stretches arising from sewage treatment works discharges, *Environ Sci Technol*, 2003, **269**, 1744-1750
- Worrall F et Thomsen M, Quantum vs. topological descriptors in the development of molecular models of groundwater pollution by pesticides, *Chemosphere*, 2003, **54**, 585-596.
- Yamashita N, Yasojima M, Nakada N, Miyajima K, Komori K, Suzuki Y, Tanaka H, Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms, *Water Sci Technol*, 2006, **53**, 65-72
- Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R, Presence of therapeutic drugs in the environment, *The Lancet*, 2000, **355**, 1789-179

*Secrétariat général* : 4 avenue de l'Observatoire, F-75270 PARIS Cedex 06

Tél : +33 (0)1 43 25 54 49

Fax : +33 (0)1 43 29 45 85

Courriel : [info@acadpharm.org](mailto:info@acadpharm.org)

[www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org)