

Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques

- Synthèse documentaire -

BOCALY Melissa

Mars 2010

En partenariat avec des organismes d'enseignement supérieur, l'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (Onema) et les Agences de l'eau disposent d'états de l'art synthétiques sur différents sujets liés à l'eau.

Rédigées par des élèves de l'enseignement supérieur dans le cadre de leur cursus de formation, ces synthèses sont mises en place et suivies par l'Office International de l'Eau (OIEau).

La synthèse documentaire « **Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques** » a été effectuée par Melissa BOCALY, élève d'AgroParisTech-ENGREF.

Le contenu de ce document reste sous la responsabilité de son auteur.

Courriel : melissa.bocaly@engref.agroparistech.fr

*Toute utilisation, diffusion, citation ou reproduction, en totalité ou en partie, de ce document doit se faire avec la mention expresse de l'auteur et de la mention des principaux partenaires à savoir l'établissement d'origine, l'Onema/Agences de l'eau et l'OIEau.
Ce document est libre d'utilisation pour ces partenaires.*

Impacts des substances pharmaceutiques

sur l'eau et les milieux aquatiques

Melissa BOCALY

RÉSUMÉ	3
MOTS CLES	3
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ACRONYMES	6
GLOSSAIRE	7
INTRODUCTION	8
FORCES MOTRICES ET PRESSIONS CONDUISANT A LA CONTAMINATION	9
○ DEFINITION DE SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE	9
○ FORCE MOTRICE ET PRESSIONS, FLUX ET VOIES D'APPORT DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES	9
Les rejets des systèmes d'assainissement	10
Les décharges et la réutilisation des produits des STEP	12
Les pratiques vétérinaires	12
L'industrie pharmaceutique	12
ETAT DE LA CONTAMINATION DES MILIEUX AQUATIQUES	13
○ SELECTION DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES À RECHERCHER	13
○ ECHANTILLONNAGE ET ANALYSE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES	13
Echantillonnage	13
Analyse	14
○ CONTAMINATION DES MILIEUX AQUATIQUES, LE CAS DU MILIEU MARIN ET DES SEDIMENTS	15
Le milieu marin	15
Les sédiments	17
IMPACTS DE LA CONTAMINATION	17
○ IMPACT SUR LES ECOSYSTÈMES	17
Test toxicologiques standards	17
Effets « non standards »	18
○ AUTRES IMPACTS	18
OUTILS POUR LIMITER LA CONTAMINATION DES MILIEUX AQUATIQUES PAR LES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES EN FRANCE ET EN EUROPE	20
○ OUTILS REGLEMENTAIRES	22
Évaluation du risque environnemental	22
Collecte et élimination des médicaments non utilisés et périmés	22
La Directive Cadre sur l'Eau (DCE)	23
Autres réglementations	23
○ AUTRES OUTILS	23
Mesures économiques	23
Mesures de communication et d'éducation ciblant le comportement des professionnels de la santé et des consommateurs	24
Mesures techniques	24
CONCLUSION	26
BIBLIOGRAPHIE	27

RÉSUMÉ

Les substances pharmaceutiques sont produites et consommées en très grande quantité dans le monde et plusieurs voies conduisent à leur rejet dans les eaux. Les méthodes d'échantillonnage et d'analyse de ces substances sont de plus en plus performantes et ont permis l'acquisition d'un grand nombre de données. Néanmoins, ces domaines nécessitent encore de nombreuses améliorations. Les données récoltées révèlent une contamination de l'ensemble des milieux aquatiques, y compris du milieu marin et des sédiments, par une ou plusieurs substances. La recherche montre que très peu de composés présentent un risque de toxicité aiguë ou chronique lors de la réalisation de tests standardisés. Cependant, des effets qualifiés de « non-standards » sont observés dans plusieurs études et pourraient affecter des caractéristiques importantes chez les individus de certaines espèces. Les résidus médicamenteux pourraient ainsi avoir des impacts sur les populations et la qualité physicochimique des milieux aquatiques. Pour faire face à ce risque écotoxicologique, plusieurs projets cherchent à déterminer des mesures de maîtrise de la contamination. Celles-ci consistent essentiellement en des mesures réglementaires, techniques, économiques et de communication.

MOTS CLES

Substances pharmaceutiques, contamination, milieux aquatiques, impacts, espèces, effets « non-standard », risque écotoxicologique, qualité physicochimique, mesures de maîtrise.

ABSTRACT

Pharmaceutical products are produced and consumed in huge amounts in the world and are discharged in water through many ways. Sampling and analysis methods of these molecules are more and more efficient and have enabled the acquisition of a large amount of data. Nevertheless, those fields still need many improvements. Collected data show a contamination of all kinds of water systems, including marine water and sediments, by one or several products. According to research results, only few substances show a risk of acute and chronic toxicity in standard tests. However, non-standard effects have been reported on organisms in some studies and could affect ecologically relevant characteristics such as reproduction. Pharmaceutical products could thus induce negative impacts on populations and physicochemical quality of water systems. In order to cope with this ecotoxicological risk, several projects are looking for strategies to limit the pollution of water by pharmaceutical products. Those are essentially policy tools and technical, economical and communication instruments.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'adresse mes plus sincères remerciements à Benoit Fribourg-Blanc, Expert européen sur les émissions polluantes vers l'eau à l'Office International de l'Eau (OIE) et commanditaire de la présente synthèse, qui m'a dirigée et orientée lors de mes recherches et de la rédaction de ce document et a répondu volontiers de façon claire et détaillée à toutes mes questions.

Je remercie également Bruno Lemaire membre de l'équipe pédagogique du Mastère Spécialisé Gestion de l'Eau et tuteur de ma synthèse, pour les conseils et les informations qu'il m'a apportés.

Je suis très reconnaissante également à l'équipe pédagogique en général et en particulier à Gillian Cadic, Flavie Cernesson et Sophie Richard pour le soutien qu'ils m'ont procuré.

Je tiens à remercier Annabelle Filatre, documentaliste du centre ENGREF Montpellier, pour l'aide qu'elle m'a apportée dans ma recherche de documents et la rédaction de ma bibliographie.

Pour finir je remercie sincèrement tous les professionnels qui ont pris le temps de répondre à mes questions.

LISTE DES ACRONYMES

ADEME : Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
BRGM : Bureau de Recherches Géologiques et Minières
Cemagref : Centre d'Études du Machinisme Agricole, du Génie Rural, des Eaux et des Forêts (Institut de recherche pour l'agriculture et l'environnement)
CHMP : Committee for Human Medicinal Products [Comité d'étude des Produits Médicaux à usage Humain].
CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products [Comité d'étude des Produits Médicaux à usage Vétérinaire].
DCE : Directive Cadre sur l'Eau
EMA : European Medicines Evaluation Agency [Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments]
ERA : Environmental Risk Assessment
FPEIR : Force motrice, Pression, Etat, Impact, Réponse Driver, [Pressur, State, Impact, Response]
GC : Gas Chromatography [Chromatographie en phase gazeuse]
ICPE : Installation Classée Pour la Protection de l'Environnement
IPPC : Integrated Pollution Prevention and Control [Prévention et Contrôle Intégré des Pollutions]
LC : Liquid Chromatography [Chromatographie en phase Liquide]
MEC : Measured Environmental Concentration [Concentration Environnementale Mesurée]
MES : Matières En Suspension
MNU : Médicaments Non Utilisés
MS : Mass Spectrometry (Spectrométrie de Masse)
MO : Matière Organique
NQE : Norme de Qualité Environnementale
ng/L : nanogramme par litre
ONEMA : Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques
PEC : Predicted Environmental Concentration [Concentration environnementale prédite]
PNEC : Predicted No Effect Concentration [Concentration Prédite sans Effet]
POCIS : Polar Organic Chemical Integrative Sampler [Echantillonneur intégratif de substances chimiques polaires organiques]
RAR : Risk Assessment Report [Rapport d'Evaluation du Risque]
START : Strategie zum umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser [Stratégies de Gestion des Résidus de Médicaments dans l'Eau Potable]
STEP : Station d'EPuration
µg/L : microgramme par litre

GLOSSAIRE

Antibiorésistance : Résistance aux antibiotiques ou capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques.

Assainissement : Ensemble des techniques de collecte, de transport et de traitement des eaux usées et pluviales d'une agglomération.

Bioaccumulation : Capacité des organismes à absorber et concentrer une substance dans leur organisme.

Boues de stations d'épurations : Sous-produits de traitements d'assainissement composés de résidus de bactéries et de minéraux.

Charbon activé : Poudre noire utilisée généralement pour retenir un grand nombre de composés organiques lors de la production d'eau potable.

Coagulation/floculation : Procédé de traitement de l'eau permettant aux particules en suspension de s'agglomérer entre elles (coagulation). Elles forment alors des floccs et précipitent (floculation).

Concentrations actives : Concentrations dans le milieu pour lesquelles un effet est observé chez les organismes lors d'études sur la toxicité d'une substance chimique.

Ecotoxicologie : Étude des effets des produits chimiques sur les espèces, les populations et les environnements naturels.

Epannage : Opération qui consiste à épandre de manière régulière une substance ou un produit à la surface du sol.

Hydrophile : Un composé est dit hydrophile lorsqu'il a une forte affinité pour l'eau. Il est ainsi soluble dans l'eau.

Infiltration : Processus physique par lequel l'eau pénètre dans les sols et alimente les nappes.

Lipophile : Un composé est dit lipophile lorsqu'il a une forte affinité pour les solvants organiques, les graisses. Il est ainsi peu soluble dans l'eau et se lie facilement aux matières organiques.

Matières en Suspension : Ensemble des matières solides insolubles présentes dans un liquide.

Matrice : En science de l'environnement, matière prélevée pour analyse par exemple.

Métabolite : Produit de la transformation d'une substance de l'organisme.

Nano filtration : Procédé de filtration des particules dissoutes ou en suspension dans l'eau.

Osmose inverse : Procédé de filtration des particules dissoutes ou en suspension dans l'eau.

Ozonation : Utilisation de l'ozone pour la désinfection des eaux.

Persistance : Stabilité des composés chimiques dans l'environnement.

Photolyse : Toute réaction chimique dans laquelle un composé chimique est décomposé par la lumière.

Réaction de Fenton : Réaction d'oxydation avancée permettant de lutter contre les micropolluants organiques présents dans les eaux usées.

Ruissellement : Phénomène d'écoulement des eaux à la surface des sols.

Sédiment : Dépôts continentaux ou marins, qui proviennent de l'altération ou de la désagrégation des roches préexistantes, ou du transfert par érosion des particules de sol ou débris présents à la surface des sols (déchets, matières organiques...) et que transportent fleuves, glaciers ou vents.

Solubilité : La quantité maximale de moles de ce composé que l'on peut dissoudre ou dissocier, à une température donnée, dans un litre de solvant.

Synergie : Action conjuguée de deux ou plusieurs substances actives se traduisant par un effet de leur mélange supérieur à celui qui devrait résulter de l'addition de leurs effets individuels.

Toxicité aiguë : La Toxicité aiguë est la toxicité induite par l'administration d'une dose unique et massive de substance(s) toxique(s).

Toxicité chronique : Effet à long terme pouvant être relié à un changement dans la croissance, le métabolisme, la reproduction et la résistance aux maladies ou conduisant à la mort d'un organisme et dû à la présence dans son milieu d'une ou plusieurs substances.

INTRODUCTION

Les substances pharmaceutiques sont des molécules utilisées dans le but d'induire un effet biologique favorable à la santé dans l'organisme animal ou humain. Leur importante utilisation est à l'origine d'une contamination généralisée des milieux aquatiques par un large spectre de molécules. Elles peuvent être considérées comme des polluants persistants du fait de leur rejet continu dans l'environnement et, parfois de leurs propriétés intrinsèques. Par ailleurs, bien que le risque réel pour l'homme et l'environnement demeure difficile à caractériser, des études montrent que certaines d'entre elles peuvent avoir des effets néfastes sur les écosystèmes. La contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques fait pour cela l'objet d'études de plus en plus nombreuses depuis une dizaine d'années.

Le document présent s'inscrit dans le prolongement de la synthèse technique intitulée « Impact sur les écosystèmes des résidus de substances médicamenteuses dans les eaux » (Romestaing, 2006). Cette synthèse présente essentiellement une description de la situation avec :

- les substances pharmaceutiques étudiées dans le monde,
- les concentrations de ces molécules mesurées dans les milieux aquatiques,
- les méthodes d'estimation des concentrations théoriques dans l'environnement, la méthode d'évaluation du risque écotoxicologique
- ainsi que les divers impacts des résidus pharmaceutiques dont celui sur la santé humaine et sur l'antibiorésistance des bactéries environnementales.

L'objectif de la présente synthèse est d'approfondir certains aspects du document précédent et d'y apporter des éléments complémentaires. Elle fait le point sur un aspect particulier des connaissances, qui est l'impact sur l'eau et les milieux aquatiques, replacé dans une approche FPEIR : Forces motrices, Pression, Etat, Impacts, Réponses, telle qu'utilisée par l'Agence Européenne de l'Environnement (AEE). Cela permet une analyse structurée facilitant la lecture et la compréhension des points clés dans la mesure des impacts et la réponse à y apporter.

En suivant cette approche, Les forces motrices et les pressions conduisant à la contamination sont d'abord déterminées suivi de l'état de la contamination des milieux aquatiques en évoquant en premier lieu la sélection, l'échantillonnage et l'analyse des substances à rechercher. Les impacts des substances médicamenteuses sont ensuite évalués au regard de ces informations. Nous verrons enfin quelles sont les réponses à cette contamination et plus spécifiquement les outils réglementaires et moyens d'intervention qui existent ou pourraient être mis en place dans le but de la limiter.

FORCES MOTRICES ET PRESSIONS CONDUISANT A LA CONTAMINATION

Les forces motrices et les pressions (représentée par le F et le P de l'approche FPEIR) sont les premières caractéristiques à identifier lorsqu'il s'agit d'étudier une contamination environnementale. Elles sont en effet, l'une des clés pour la comprendre, la prédire et surtout la maîtriser.

○ DEFINITION DE SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Les substances pharmaceutiques sont des molécules possédant des propriétés curatives, préventives ou administrées en vue d'établir un diagnostic. Elles sont classées selon :

- l'effet pour lequel elles sont conçues (antibiotiques, analgésiques...),
- leur structure chimique (parmi les antibiotiques : quinolones, céphalosporine...),
- leur mode d'action (anti-métabolites ou agents alkylants) (Roig, 2008).

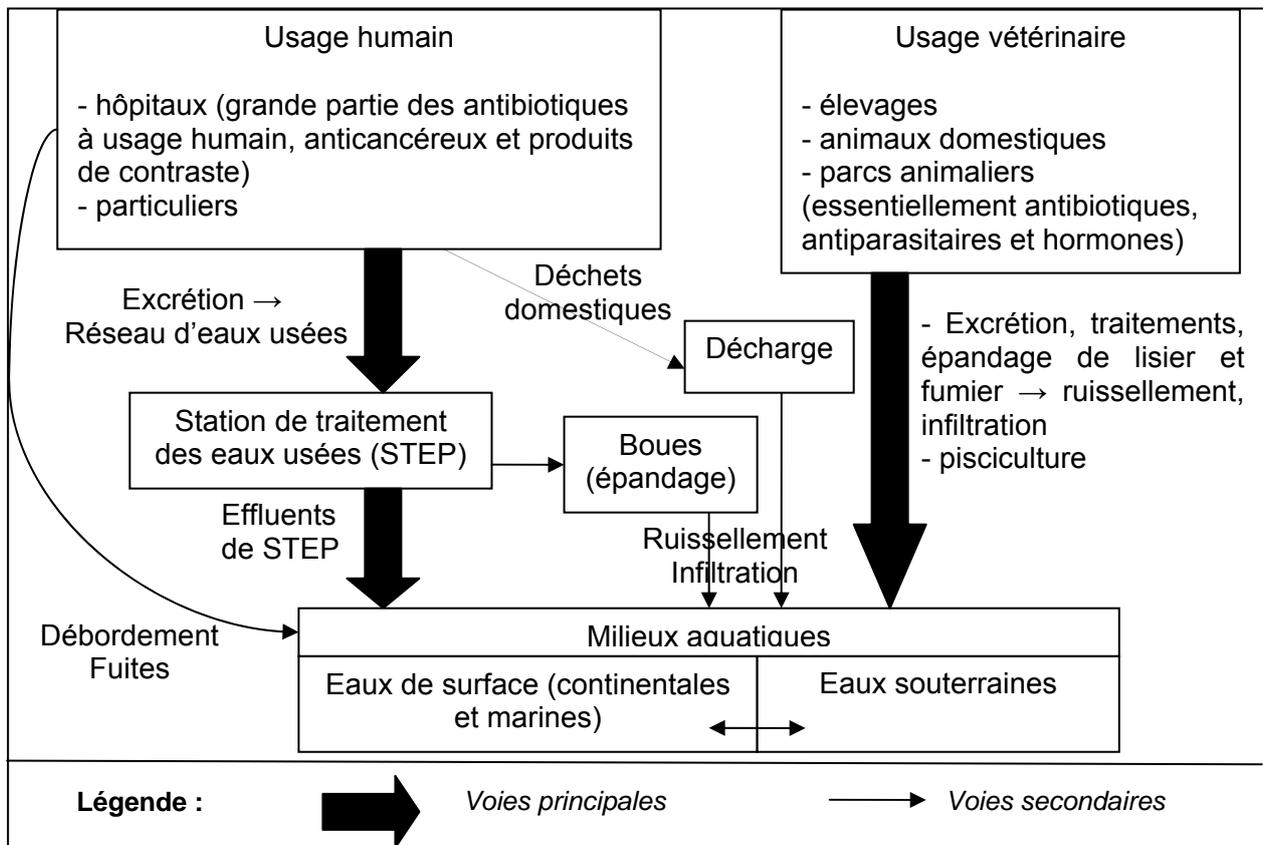
Leurs propriétés physicochimiques leur confèrent des capacités de franchissement des membranes biologiques (Académie nationale de pharmacie, 2008). Elles sont généralement considérées comme des polluants émergents compte tenu du récent intérêt dont elles font l'objet, et sont souvent classées dans une catégorie que l'on qualifie de « micropolluants » car les concentrations retrouvées dans les milieux aquatiques sont de l'ordre du nanogramme ou du microgramme par litre (Roig, 2008).

○ FORCE MOTRICE ET PRESSIONS, FLUX ET VOIES D'APPORT DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES

La force motrice de cette contamination est tout simplement la préservation de la santé humaine et animale. Elle se traduit par une consommation et une utilisation d'une ou plusieurs substances dans le but d'obtenir un effet thérapeutique chez l'organisme traité. En règle générale il n'est pas possible, compte tenu des voies d'administration classiques de ces substances (orales, injection...), d'administrer la dose nécessaire et suffisante pour obtenir l'effet souhaité. Il y a donc un dosage par excès qui conduit à des rejets par les organismes avec leurs excréta voire avec les organismes eux-mêmes en cas d'effet létal.

Il en résulte une pression sur le milieu naturel due à la nécessité d'éliminer excréta ou organismes et qui conduit à l'introduction des substances pharmaceutiques dans l'environnement. Celle-ci se fait par des voies présentées dans la figure 1 ci dessous.

Figure 1: Voies de contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques.



Il importe de distinguer :

- l'émetteur primaire qui est la source,
- les étapes de cheminement avec la collecte (réseau d'eaux usées, collecte de déchets...) et le traitement (station d'épuration, épandage agricole...). Elles sont considérées comme des pressions car elles représentent un risque de pollution pour le milieu,
- le rejet final au milieu (exutoire de station d'épuration, sous-sol...).

Cela permet ensuite de définir plus précisément les priorités d'action. Les voies de contamination présentées dans cette figure sont expliquées ci-dessous.

Les rejets des systèmes d'assainissement

Comme l'indique la figure 1, la voie principale de contamination des milieux aquatiques par les médicaments à usage humain est constituée par les rejets d'eaux usées dans le milieu récepteur. Elles contiennent les molécules qui ont résisté au passage dans l'organisme, les réseaux de collecte et les stations d'épuration (STEP) (Romestaing, 2006). Les sources de ces substances sont les humains malades qui sont des microsources ponctuelles. Cependant la contamination peut être considérée comme diffuse dans la mesure où l'on mélange dans la même conduite les effluents de personnes malades et en bonne santé. La pollution résultante est introduite dans le milieu aux points de rejet des stations d'épuration, par des fuites ou lors de débordements du réseau en cas de pluies importantes. Les **Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques** Mars 2010 10 / 39

substances pharmaceutiques présentes dans les eaux usées proviennent de deux types d'effluents : urbains et hospitaliers (Académie nationale de pharmacie, 2008).

- Dans les effluents urbains, en plus des substances issues du métabolisme humain, on retrouve d'autres composés via l'utilisation de toute la panoplie des produits cosmétiques ou ménagers d'usage courant et par l'élimination de médicaments non utilisés et périmés via les éviers et les toilettes. En Allemagne, il apparaît que 10% de la population pratique régulièrement ce type d'élimination (Keil, 2008). Ce taux s'élève à 11,5% au Royaume-Uni et 35,4% aux Etats-Unis (Académie Nationale de Pharmacie, 2008).
- Les effluents hospitaliers sont, en terme de volume, beaucoup moins importants que les effluents urbains. Aux Pays-Bas, le volume des effluents d'hôpitaux ne représente que 0,4% du volume total d'eaux usées (Kampa et Vidaurre, 2008). Malgré cela, les établissements de santé sont des sources importantes de substances pharmaceutiques dans les eaux usées. Ce sont notamment les sources les plus importantes d'anticancéreux et de produits de contraste (particulièrement persistants dans l'environnement) (Montiel, 2006). 25% des antibiotiques à usage humain utilisés, le sont dans les hôpitaux et la concentration en antibiotiques dans leurs effluents est de 4 à 100 fois plus élevée que dans les effluents municipaux (Zabczynski et al., 2008). Aux Pays-Bas il a été calculé que les produits pharmaceutiques provenant des hôpitaux représentent en moyenne 20% de la quantité totale présente dans l'environnement et que les eaux usées des hôpitaux peuvent contenir, pour certains composés, de 30% à plus de 50% de la quantité totale présente dans le réseau d'eaux usées municipal (Kampa et Vidaurre, 2008).

Outre les rejets d'eaux usées, les médicaments à usage humain peuvent atteindre les milieux aquatiques par d'autres voies.

Les décharges et la réutilisation des produits des STEP

La contamination des sols due aux décharges, à l'épandage de boues et à l'utilisation pour l'irrigation d'eau traitée provenant des STEP peut induire une contamination des milieux aquatiques via le ruissellement et l'infiltration de l'eau qui transporte les substances pharmaceutiques en solution (Oppel et al., 2004 ; Académie nationale de pharmacie, 2008 ; Chefetz et al., 2008 ; Lapen et al., 2008 ; Topp et al., 2008 ; Zabczynski, 2008 ; Dubroca et al., 2009 ; Edwards et al., 2009 ; Sabourin et al., 2009 ; Xu et al., 2009). Cependant, nous n'avons pas trouvé de travaux quantifiant ces flux de polluants. On peut raisonnablement supposer qu'ils sont faibles, comparé à la contamination via les rejets d'eaux usées (traitées ou non). En effet, dans l'utilisation en agriculture, les eaux usées et les boues sont dans un premier temps transférées sur les sols, dont la communauté biologique active participe aux processus de biodégradation, avant que les processus de transfert vers les eaux interviennent, alors que l'eau usée rejetée par les systèmes d'assainissement est directement déversée dans le milieu aquatique (Petrovic et Barcelo, 2007).

Les pratiques vétérinaires

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, ils sont utilisés pour le traitement des animaux domestiques et, en très grande majorité, en agriculture. Ils sont comme chez les hommes, métabolisés et excrétés par les animaux et introduits dans l'environnement directement par traitement des animaux et par leurs déjections ou indirectement par épandage de fumier et de lisier. Ils se retrouvent ensuite dans les milieux aquatiques via le ruissellement et l'infiltration des eaux dans les sols. Il s'agit là aussi d'une contamination diffuse. Les classes de substances les plus utilisées en agriculture sont :

- les antibiotiques appartenant aux sous-classes tétracyclines, sulfonamides et macrolides,
- les antiparasitaires,
- les hormones (Académie nationale de pharmacie, 2008 ; Sadezki et al., 2008).

En pisciculture, les antibiotiques sont administrés aux poissons généralement par l'intermédiaire de la nourriture. Environ 70 à 80% des antibiotiques administrés ne sont pas consommés ou sont excrétés et se retrouvent dans le milieu aquatique (Académie nationale de pharmacie, 2008).

Les proportions de substances pharmaceutiques provenant de l'usage vétérinaire rejetées dans l'environnement restent inconnues (Petrovic et Barcelo, 2007).

L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique peut être une source ponctuelle de contamination des milieux aquatiques bien qu'elle soit soumise au respect des bonnes pratiques de fabrication, des normes ISO 14000 et de la législation sur les Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE). En effet, des rejets peuvent tout de même se produire, soit ponctuellement en raison d'accidents de fabrication, soit de manière plus régulière parce que les techniques d'épuration à un coût économique raisonnable ne permettent pas d'obtenir un rendement de 100% d'élimination. Par exemple, des industries pharmaceutiques sont en partie responsables de la contamination du lac Léman et plusieurs sites de production sont à l'origine de rejets de 45 Kg par jour dans le Rhin (Edder et al., 2007 ; Académie Nationale de Pharmacie, 2008).

Afin de vérifier et mesurer la pollution induite par ces flux, des études et suivis environnementaux sont effectués par les autorités de plus en plus fréquemment et

permettent d'estimer la contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques.

ETAT DE LA CONTAMINATION DES MILIEUX AQUATIQUES

o SELECTION DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES À RECHERCHER

L'une des premières étapes à réaliser lors d'une étude de la contamination environnementale par les substances pharmaceutiques est la détermination des molécules à rechercher. En effet, elles sont produites, vendues et consommées en très grand nombre et les usages et les propriétés intrinsèques de certaines substances font qu'elles n'ont que peu de chances d'être en contact avec l'eau. Il n'est donc pas concevable ni raisonnable de toutes les rechercher. On peut déterminer des molécules à rechercher en priorité à l'aide d'une méthode de sélection. Trois exemples de méthodes élaborées en France sont présentés ci-dessous.

- Une hiérarchisation des substances médicamenteuses, élaborée par l'AFSSA en 2006, combine les critères suivant : volume produit, activité, solubilité, métabolisme et faisabilité analytique. Elle a permis de faire une liste de 76 substances, modifiable en fonction des résultats des campagnes de prélèvement et de l'évolution du marché pharmaceutique (Vo Van-Regnault et al., 2008).
- Un processus de sélection récemment développé par le Cemagref est basé sur l'évaluation de l'exposition environnementale et le risque pour l'environnement (utilisation de données écotoxicologiques, pharmaceutiques et physicochimiques). 40 composés parents et 14 métabolites ont été sélectionnés. 21 des 40 composés parents ont déjà été recherchés dans les milieux aquatiques et ont tous été détectés, ce qui atteste d'une bonne corrélation entre cette approche théorique et la contamination réelle (Besse et Garric, 2008).
- L'INERIS, assisté par l'Office International de l'Eau, a développé pour le compte de la Direction Générale de l'Environnement une méthodologie de sélection des substances chimiques partant de l'univers des substances pour arriver à une liste de substances classées par ordre de priorité. Les substances classées en tête ayant vocation à être incluses dans la liste des substances prioritaires de la Directive Cadre sur l'Eau. Cette méthode peut s'appliquer aux substances pharmaceutiques. Elle est basée sur les données disponibles de suivi des substances dans les milieux, sur des modélisations tenant compte des propriétés des substances, des tonnages vendus et d'autres éléments, et sur les résultats des dossiers d'évaluation des risques des substances (Fribourg-Blanc et al., 2010).

o ECHANTILLONNAGE ET ANALYSE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES

Les étapes d'échantillonnage et d'analyse des substances pharmaceutiques ont une importance considérable sachant que la fiabilité des résultats des études de contamination dépend, en partie, de leurs performances. Elles nécessitent d'ailleurs des précautions particulières pour ne pas contaminer les prélèvements.

Echantillonnage

Avant l'analyse, il faut d'abord procéder à l'échantillonnage des matrices (eau, Matières En Suspension (MES), sédiments, organismes vivants) à analyser. La contamination varie dans le temps et dans l'espace et un échantillon ponctuel n'est pas forcément représentatif de la contamination du milieu. Pour obtenir une image moyenne de l'état de contamination d'un milieu, on peut réaliser un échantillonnage intégratif (qui permet une intégration des prélèvements dans le temps). La méthode la plus performante consiste en l'utilisation d'adsorbants qui captent les composés présents dans l'eau et qui sont exposés dans le milieu pendant une durée plus ou moins longue (plusieurs jours en général). L'échantillonneur POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler) est en particulier utilisé pour les substances pharmaceutiques (Budzinski, 2009). Le type d'échantillonnage effectué influe donc sur les résultats d'analyse et il est ainsi important d'en tenir compte lors de l'interprétation des données.

La procédure d'échantillonnage n'est pas toujours la même selon les laboratoires car il n'existe pas de méthode normalisée. Une des procédures pratiquée couramment est présentée dans le tableau 1 en annexe.

Analyse

Les échantillons prélevés sont en général analysés 48 heures après l'échantillonnage (Miao et Metcalfe, 2007). L'analyse des substances pharmaceutiques emploie différentes méthodes selon la classe de substances. Celles-ci sont présentées dans le tableau 2 en annexe. Le coût d'une analyse est variable en fonction des laboratoires, de la matrice, de la nature et du nombre de substances recherchées mais se situe généralement autour de la centaine d'euros.

Globalement la sensibilité d'une méthode analytique s'exprime par sa limite de détection et sa limite de quantification. Elle s'est grandement améliorée ces dernières années car les méthodes d'analyse les plus récentes permettent de descendre à des concentrations de l'ordre du nanogramme par litre (ng/L). Malgré cela, les performances analytiques sont encore très variables entre les laboratoires et il n'est pas rare de trouver des écarts de sensibilité pouvant aller jusqu'à un facteur de 1000 ou plus (Hanke et al., 2009).

Cela est dû au fait qu'il n'existe pas encore de méthode reconnue au niveau européen ou international pour analyser toutes les substances et tous les supports (eau, sédiment, biote). De nombreux travaux sont encore en cours pour normaliser des méthodes. C'est notamment le cas pour les polluants émergents au travers du réseau européen NORMAN (présenté dans le tableau 7 en annexe), coordonné par l'INERIS.

De plus, plusieurs biais sont mis en évidence lors des procédés d'analyse. Par exemple, on observe que le matériel ayant déjà servi peut être contaminé et peut ainsi relarguer des substances dans les échantillons (Budzinski, 2009).

Le nombre d'étapes séparant le prélèvement de l'échantillon du résultat final de concentration et l'implication de plusieurs acteurs sont aussi des sources d'erreur dans les résultats. Une automatisation des échanges est impulsée par la normalisation des données et la mise en place par le SANDRE (Service d'Administration National des Données et Référentiels sur l'Eau) d'un protocole d'échange appelé EDILABO. Celui-ci devient progressivement obligatoire pour toutes les analyses dans le domaine de l'eau. Il a permis d'améliorer cette étape clé et de diminuer les coûts.

Un autre aspect du domaine analytique à améliorer est la mutualisation et le partage des résultats car cela permet un usage plus large de la même analyse. En effet, les budgets consacrés aux suivis environnementaux sont contraints, alors que le nombre de substances à suivre ne cesse d'augmenter. Cela nécessite d'améliorer la chaîne de collecte des données, d'harmoniser les définitions et d'instaurer une obligation de conserver un minimum

d'informations sur l'analyse réalisée allant au-delà d'une valeur de concentration et d'une unité. Il serait utile de conserver par exemple la trace de la méthode d'analyse employée, ses limites de détection et de quantification et la fraction analysée, pour garantir la fiabilité du résultat obtenu. Cette mutualisation est déjà présente en France au travers du Réseau National de Bassin et de la banque des données sur l'eau. Elle devra probablement être étendue et améliorée pour permettre un usage plus diversifié des analyses réalisées (Fribourg-blanc, 2010).

Enfin, il est également important de développer des méthodes d'analyses des métabolites et des produits de dégradation des substances car même si la molécule mère a été dégradée, les produits de dégradation peuvent s'avérer tout aussi problématiques (Petrovic et Barcelo, 2007).

Malgré ces lacunes, l'amélioration notable des performances analytiques contribue à la réalisation d'études et de suivis de plus en plus nombreux à travers le monde. Nous allons maintenant nous intéresser aux données récoltées.

- **CONTAMINATION DES MILIEUX AQUATIQUES, LE CAS DU MILIEU MARIN ET DES SEDIMENTS**

Une contamination des effluents de STEP, des eaux de surface, des eaux souterraines, des eaux de boisson et des milieux marins par des substances pharmaceutiques a été mise en évidence dans des concentrations allant du nanogramme au microgramme par litre. Selon un rapport (Schlüsener et al., 2008), 45 000 données de mesures dans les milieux aquatiques concernant 180 substances pharmaceutiques appartenant à 11 classes ont été recherchées dans le monde. Parmi celles-ci, 150 ont été détectées dans les milieux aquatiques. Les concentrations maximales mesurées sont présentées dans le tableau 3 en annexe pour une partie des substances (Boxall, 2008a).

Pour la contamination des eaux continentales, on se reportera utilement à la synthèse de Romestaing. La suite de cette partie complète l'état des lieux fourni en se focalisant sur les contaminations du milieu marin et des sédiments.

Le milieu marin

Le milieu marin peut être contaminé par des substances polluantes d'origine continentale essentiellement issues de rejets d'eaux usées, des échanges atmosphériques et également comme réceptacle des cours d'eau et donc des polluants qu'ils contiennent. Ces polluants, bien que soumis à un phénomène de dilution et à de multiples réactions chimiques, peuvent affecter les organismes marins, et c'est pour cela qu'il est essentiel de les y rechercher.

Les données sur la contamination de ce milieu par les substances pharmaceutiques sont relativement peu nombreuses. Un rapport du projet KNAPPE réunit des données de mesures de contamination des eaux marines côtières dans le monde (Sadezky et al., 2007). Le tableau 4 en annexe présente la concentration environnementale moyenne mesurée (Average - Measured Environmental Concentration : A-MEC) pour chaque substance détectée. On peut y voir que 34 substances pharmaceutiques sont détectées en milieu marin et que les concentrations vont nanogramme au microgramme par litre. Il est difficile d'estimer si le nombre de données par substance (allant de 8 à 44) est suffisant pour se faire une idée fiable des niveaux de contamination car cela dépend de nombreux facteurs tels que des propriétés des substances recherchées ou du type de milieu (Munaron, 2010). La carbamazépine est la substance qui présente la concentration moyenne la plus élevée

(0,329 µg/L) mais c'est l'oxazépam qui présente la concentration maximale la plus grande (2,183 µg/L).

Le tableau 5 présente les résultats de cinq études en Europe. Celles-ci montrent la présence de certaines substances depuis des estuaires jusque dans des mers ouvertes dans le même ordre de concentration. L'ibuprofène est la substance qui présente les concentrations, maximale et médiane, les plus élevées (respectivement 2,37 µg/L et 0,247 µg/L). Cela peut s'expliquer par le fait que cette substance est très répandue. Elle est de plus relativement persistante dans l'environnement. En effet, sa demi-vie (le temps mis par la substance pour perdre la moitié de son activité) est de 32 jours (Garric et al., 2004) (Thomas and Langford, 2007).

Les sédiments

Il est tout aussi important d'évaluer la contamination des sédiments et cela pour les raisons suivantes : il faut distinguer plusieurs compartiments au sein des milieux aquatiques qui interagissent de façon complexe : l'eau, les sédiments, les matières en suspension (MES) et les organismes. Certains polluants peuvent s'accumuler dans les sédiments du fait de leurs propriétés physico-chimiques. Ce compartiment devient ainsi à la fois un réservoir environnemental de pollution et une source de contamination lorsqu'il est remis en suspension.

Peu d'études évaluent la contamination des sédiments. La plupart des données récoltées dans les études concernent les œstrogènes et les antibiotiques (voir tableau 6 en annexe). Les œstrogènes, étant peu hydrophiles, s'adsorbent facilement sur les particules sédimentaires et peuvent donc s'accumuler dans les sédiments. Les hormones stéroïdes généralement mentionnées dans la littérature sont le 17 α -éthinyloestradiol, le diéthylstilbestrol et le diéthylstilbestrol acétate. Elles sont détectées à de faibles concentrations du niveau du nanogramme par kilo. Les antibiotiques sont également lipophiles et certains d'entre eux tel que l'ofloxacine, la chlorotétracycline, la fluméquine et l'oxytétracycline sont mesurés à des concentrations du niveau du microgramme par kilo (Hernando et al, 2005). Des antibiotiques macrolides dont l'érythromycine et la spiramycine, de l'ibuprofène et un hypolipémiant, le bézafibrate, là encore à des niveaux de concentration du microgramme par kilo, sont retrouvés dans les sédiments de certaines rivières comme le Po et le Lambro en Italie (Garric et Ferrari, 2004). Lors d'une évaluation de la contamination par les substances pharmaceutiques de certains sites du bassin Loire-Bretagne, les composés les plus fréquemment retrouvés sont le propanol et l'acide salicylique. Les molécules fluoxétine, paracétamol, diazépam et furozémide sont également détectées mais plus rarement. Les concentrations sont là aussi de l'ordre du microgramme par kilo (Togola et al., 2008).

La contamination de tous les types de milieux naturels aquatiques par une ou plusieurs substance(s) pharmaceutique(s) est donc avérée et de mieux en mieux connue. La question des impacts de cette pollution se pose alors.

IMPACTS DE LA CONTAMINATION

○ IMPACT SUR LES ECOSYSTÈMES

Test toxicologiques standards

Une grande quantité de données est disponible à l'heure actuelle sur l'écotoxicité des substances pharmaceutiques (20 000 études étaient recensées en 2008). La plupart d'entre elles sont issues de tests de toxicité aiguë et chronique standardisés en laboratoire. Le projet KNAPPE a comparé les concentrations actives (concentrations pour lesquelles un effet est observé), aux concentrations maximales mesurées sur le terrain. Il s'avère que les concentrations actives de toxicité aiguë observées sont toutes supérieures aux concentrations maximales mesurées dans les milieux aquatiques. Pour la toxicité chronique, les concentrations actives sont supérieures aux concentrations mesurées pour seulement deux substances. Il s'agit de deux hormones de synthèse : la 17 α -éthinyloestradiol et la 17

α/β -œstradiol. Ce sont des perturbateurs endocriniens qui dérèglent le système hormonal des individus et sont toxiques pour la reproduction.

Ces résultats permettent de conclure qu'aux niveaux de contamination mesurés, les risques de toxicité de la très grande majorité des substances pharmaceutiques pour les organismes aquatiques sont négligeables, excepté pour les deux molécules citées (Boxall, 2008a).

Effets « non standards »

Cependant, des études ont rapporté des effets inattendus, non recherchés et imperceptibles dans les tests normalisés induits par certaines substances (hormones, antibiotiques, régulateurs lipidiques, diurétiques, bêta-bloquants par exemple). Ces effets sont qualifiés de « non standards » et ont lieu au niveau :

- moléculaire : modifications de l'expression des gènes,
- de l'individu : augmentation de l'activité cardiaque, modification des comportements concernant l'action de se nourrir ou de protéger le nid par exemple.

Ces modifications pourraient toucher la reproduction, la croissance, la capacité d'évitement des prédateurs, le comportement, la capacité à se nourrir des individus et ainsi impacter des populations. Il est par exemple prouvé que les hormones de synthèse induisent des modifications du cycle de vie des organismes aquatiques en agissant entre autre sur la fécondité (Garric, 2008). On peut également émettre l'hypothèse que certaines substances pourraient être cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) et provoquer des effets pathogènes tels que des tumeurs qui apparaissent plus ou moins longtemps après exposition. Il faut donc recalculer les concentrations actives en prenant en compte ces effets. Lorsque cela est fait, il apparaît que les concentrations maximales mesurées de deux autres substances, l'acide salicylique et le paracétamol, sont supérieures aux concentrations actives (Boxall, 2008b). C'est ce que l'on peut voir dans le tableau 1 en annexe qui présente les valeurs de concentrations actives (que les effets soient « standards » ou non) pour 49 substances détectées dans les milieux aquatiques et le rapport des concentrations maximales mesurées dans les milieux sur ces concentrations.

Les études qui visent à rechercher ce type d'effet sont peu nombreuses et il est essentiel que la recherche évolue vers elles car, selon le projet KNAPPE, les tests normalisés actuels ne sont pas adaptés aux substances pharmaceutiques.

De plus, les écosystèmes sont exposés à un cocktail de substances. Lorsqu'il y a plusieurs molécules de la même classe, il est possible que leurs effets se cumulent ou encore qu'il y ait une synergie entre certains composés. Il faut également considérer l'écotoxicité des métabolites qui reste encore peu étudiée.

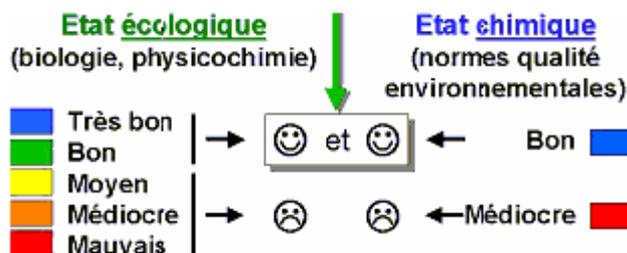
La question du risque environnemental des substances pharmaceutiques reste encore floue pour la majorité des substances. Elle ne se pose cependant plus pour certaines substances (la 17 α -éthinyloœstradiol, la 17 α/β -œstradiol, l'acide salicylique et le paracétamol) pour lesquelles un risque a été identifié, ce qui indique que l'état écologique des cours d'eau (au sens de la Directive Cadre sur l'Eau (DCE)) peut être affecté par cette contamination.

o AUTRES IMPACTS

Selon la définition de la DCE, l'état écologique d'un milieu dépend de la qualité biologique et de la qualité physicochimique de celui-ci comme le montre la figure ci-après. Cette dernière

comprend les polluants synthétiques spécifiques (qui englobent les substances pharmaceutiques) et les polluants non synthétiques spécifiques.

Figure 2 présentant la notion de bon état des eaux de surface.



La DCE exige un état au moins bon pour l'ensemble des milieux aquatiques à l'horizon 2015, et en tout état de cause une la préservation ou l'amélioration de cet état. Lorsque des composés pharmaceutiques sont en concentration suffisante, ils peuvent conduire à dégrader la qualité physicochimique et, partant, la qualité écologique et la qualité générale. En ce qui concerne l'état chimique au sens de la DCE, il n'est pas affecté pour l'instant par la contamination par les substances pharmaceutiques (la liste des 41 paramètres actuels de l'état chimique des eaux de surface continentales ne contient aucune substance pharmaceutique) (Féray, 2009).

On peut se demander si les substances pharmaceutiques ont un impact sur les traitements d'épuration des eaux. En effet beaucoup d'entre eux utilisent une activation de la communauté biologique présente dans les eaux usées, dont des bactéries qui peuvent être affectées par certains médicaments tels que les antibiotiques.

C'est effectivement le cas. Ainsi Montiel (2005) fait état de l'inactivation totale du traitement biologique d'une STEP suite à la réception de rejets de l'industrie pharmaceutique (in Romestaing, 2006). Cependant, il semblerait qu'aux concentrations auxquelles elles sont généralement émises dans les eaux usées, les substances pharmaceutiques aient rarement un impact détectable sur l'efficacité des systèmes d'assainissement (Savary, 2009). On notera néanmoins qu'il s'agit d'une approche basée sur l'analyse de la performance d'épuration à travers les paramètres classiques de l'assainissement : MES, matière organique, azote et phosphore. La performance est également largement influencée par d'autres facteurs. Par ailleurs, la connaissance et la maîtrise des communautés biologiques en épuration restent très partielles, et il est par conséquent difficile de dire si la composition de la communauté varie en fonction des substances présentes.

Un autre impact de cette contamination est l'accroissement de l'antibiorésistance qu'elle peut induire chez des bactéries environnementales. Ce phénomène représente un risque sanitaire potentiel pour l'homme, là aussi difficile à évaluer. Des précisions sont disponibles dans la synthèse de Romestaing (2006).

OUTILS POUR LIMITER LA CONTAMINATION DES MILIEUX AQUATIQUES PAR LES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES EN FRANCE ET EN EUROPE

Les réponses à cette contamination (représentées par le R de l'approche FPEIR) apportées par les pouvoirs publics et la recherche institutionnelle consistent essentiellement en :

- la réalisation d'études ayant pour objectif d'améliorer les connaissances,
- le stockage et la diffusion des données sur le sujet,
- l'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement,

- l'identification et le développement des outils et mesures qui existent déjà ou à mettre en place pour réduire cette contamination.

C'est à ces outils et mesures que s'intéresse ce chapitre. Un schéma de synthèse se trouve sur la figure 3 en annexe.

Quelques projets en Europe et campagnes exploratoires en France sont présentés dans le tableau 7 en annexe.

On peut tout de même se demander s'il est légitime de mettre en place des mesures de maîtrise de la contamination puisque l'impact des substances pharmaceutiques sur les organismes aquatiques est encore difficile à caractériser précisément. La réponse réside dans le principe de précaution qui, depuis le traité de Maastricht de 1992, légitime des décisions et des actions qui s'y réfèrent. De plus, on observe une chute du nombre des individus et des effets tels que des perturbations de la reproduction chez certaines populations, sans que le suivi des substances imposé par la réglementation permette de l'expliquer. Les substances pharmaceutiques n'étant pas systématiquement incluses dans les programmes d'analyse de routine, il est possible que certaines d'entre elles jouent un rôle dans ces phénomènes.

○ OUTILS REGLEMENTAIRES

Un outil indispensable dans la maîtrise des pollutions est l'outil réglementaire. Il est nécessaire d'identifier s'il existe déjà des réglementations en faveur d'une limitation des rejets de substances médicamenteuses dans les milieux aquatiques.

Évaluation du risque environnemental

La législation (Directive 2001/83/EC) prescrit la réalisation d'une évaluation du risque environnemental depuis 1993 pour les médicaments à usage humain et 1990 pour ceux à usage vétérinaire. La synthèse de Romestaing (2006) apporte des précisions sur ce dispositif. Il est à noter que cette réglementation ne s'applique pas aux molécules qui ont été mises sur le marché avant son entrée en vigueur. Pour pallier cela, il faudrait établir une liste priorisant les molécules dont le risque environnemental devrait être évalué (Kampa et al., 2008). De plus, la réglementation n'envisage pas toutes les conséquences écologiques, particulièrement à long terme.

Collecte et élimination des médicaments non utilisés et périmés

La réglementation européenne stipule, depuis 2004 pour les médicaments à usage humain et 2001 pour ceux à usage vétérinaire que chaque Etat membre doit mettre en place un système approprié de collecte des Médicaments Non Utilisés (MNU) et périmés qui seront ainsi éliminés par incinération à haute température de façon à limiter les risques de contamination de l'environnement (Kampa et al., 2008).

Le système français est le système CYCLAMED, mis en place en 1992 et il n'y a pas obligation de l'utiliser. Il apparaît que les systèmes français et allemand ne recueillent qu'une faible part des médicaments non consommés car peu de personnes en connaissent l'existence. En Suède par contre, des mesures d'information ont conduit à ce qu'environ 73% de la population élimine ses médicaments par ce système (Grass et Lalande, 2005 ; Kampa et al., 2008).

La Directive Cadre sur l'Eau (DCE)

La liste de la DCE des substances prioritaires ou prioritaires et dangereuses pour lesquelles les Etats membres doivent mettre en place des mesures pour faire passer les concentrations en dessous des Normes de Qualité Environnementales (NQE) ne contient pour l'instant aucun produit pharmaceutique. Cependant elle est revue tous les 4 ans.

Par ailleurs, les Etats membres doivent identifier les autres substances rejetées en quantités significatives dans leurs masses d'eau et dangereuses pour les écosystèmes et les ajouter à la liste en tant que polluants spécifiques. Le Royaume-Uni et l'Allemagne discutent de la possibilité d'ajouter des substances pharmaceutiques : l'œstradiol et l'éthinyl œstradiol pour le Royaume-Uni ; le diclofénac, la carbamazépine et l'ibuprofène pour l'Allemagne (Kampa et al., 2008).

Autres réglementations

La directive IPPC (Integrated Pollution Prevention and Control) stipule que les usines pharmaceutiques doivent limiter leurs rejets de déchets dans l'environnement (Kampa et al., 2008).

La circulaire 201/323 du 9 juillet 2001 préconise de stocker les urines un certain temps afin de diminuer l'activité des produits radioactifs utilisés dans les hôpitaux avant de les rejeter dans le réseau d'eaux usées (Romestaing, 2006).

Une directive cadre sur l'utilisation durable des pesticides est en cours de publication. Il se peut qu'elle inclue des biocides et des antiparasitaires considérés comme des substances pharmaceutiques. En France, la Taxe Générale sur les Activités Polluantes (TGAP) s'applique, depuis 2000, aux activités de consommation et de livraison sur le marché intérieur des produits antiparasitaires utilisés pour l'entretien des animaux en agriculture¹.

o AUTRES OUTILS

Afin de limiter l'apport de substances pharmaceutiques dans l'environnement, il est primordial d'agir en amont, sur leur consommation et leur utilisation. Plusieurs types de mesures existent pour cela :

Mesures économiques

Une des premières mesures économiques peut être l'application du principe pollueur payeur. Cependant, une telle mesure ne pourra être mise en place que si la question de l'identité du pollueur (les compagnies pharmaceutiques, le corps médical ou les patients) est résolue, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Une autre approche est d'accorder des incitations économiques :

- soutenir les activités de recherche et développement des industries pharmaceutiques qui travaillent sur la production de composés plus « verts »,
- soutenir l'achat des substances « vertes » par les consommateurs par le biais par exemple d'une subvention couvrant les différences de prix entre les médicaments « verts » et leurs homologues plus dangereux pour l'environnement (Kampa et Vidaurre, 2008).

¹ Décision Administrative du 21 mars 2000 du Bulletin Officiel des Douanes

Mesures de communication et d'éducation ciblant le comportement des professionnels de la santé et des consommateurs

Des mesures de communication peuvent également être mises en place. Celles-ci consistent en :

- élaborer un classement des substances pharmaceutiques en fonction du risque environnemental qu'elles présentent et un système d'information sur ce classement comme il a été fait en Suède. Ce système, qualifié en Europe de « modèle suédois », permet de choisir le composé le plus « vert » c'est à dire présentant le plus faible risque pour l'environnement lorsque plusieurs composés de même efficacité peuvent être utilisés. Les informations résultant de ce schéma sont fournies aux médecins et aux patients et sont disponibles sur le site www.fass.se (Kampa et al., 2008 ; Hartemann, 2009 ; Janusinfo, 2009).
- mettre en place un affichage plus clair d'informations sur les emballages (Académie nationale de pharmacie, 2008). Cela peut se faire par la création d'écolabels comme l'envisage l'Allemagne.
- réaliser des campagnes d'information et des guides de bonnes pratiques pour réduire l'utilisation et le rejet inapproprié de médicaments. L'Allemagne par exemple a mis en place des instructions concernant l'utilisation de certains produits et de fumiers.
- Inciter les producteurs à indiquer plus clairement les doses suffisantes de traitement des patients et à vendre des portions plus petites pour réduire la quantité de médicament non utilisés (MNU).
- convaincre les hôpitaux d'ajouter le profil environnemental parmi leurs critères de choix des médicaments lors des achats (Kampa et Vidaurre, 2008).

Des mesures techniques sont également envisageables en complément des mesures précédentes.

Mesures techniques

En plus du traitement à la source, il est possible de se focaliser sur une étape du cheminement dans laquelle les substances sont encore suffisamment concentrées pour limiter le coût des traitements. Ainsi les rejets hospitaliers devraient être traités sur place pour limiter les rejets dans les eaux usées municipales, et par la suite dans l'environnement, des grandes quantités de substances qu'ils contiennent. Des traitements peuvent être ajoutés ou améliorés dans les STEP dans le même but.

Les processus de traitement qui peuvent être utilisés sont les suivants : photolyse et réactions de Fenton, charbon activé, ozonation, biofiltration sur membrane (nanofiltration, osmose inverse), coagulation/floculation suivie d'une filtration suivie d'une désinfection. (Zabczynski, 2008). Selon la littérature, ces traitements peuvent permettre d'éliminer la plupart des substances pharmaceutiques à des taux supérieurs à 95% (Projet Poséidon, 2004 ; Petrovic et Barcelo, 2007 ; Kampa et Vidaurre, 2008). L'ozonation des eaux résiduaires est le procédé de traitement qui présente le plus grand potentiel d'élimination de beaucoup de substances pharmaceutiques cibles et il est financièrement abordable (Projet Poséidon, 2004). Montiel (2006) considère que l'osmose inverse et la nanofiltration sont les traitements les plus adaptés mais leur coût est élevé.

Cependant certains procédés (ozonation par exemple) conduisent à l'introduction de métabolites toxiques dans l'environnement et augmentent significativement le coût des traitements des STEP. Un rapport de l'Agence de la Protection Environnementale (EPA) de

Suède montre que des traitements supplémentaires dans les STEP doubleraient leur consommation d'énergie et augmenteraient la facture d'eau des particuliers de 10% dans le meilleur des cas et de 100% selon la pire hypothèse.

Une autre approche serait de modifier les paramètres des traitements déjà en place. Des études ont montré que l'efficacité d'élimination des substances médicamenteuses en général est augmentée lorsque :

- le temps de séjour dans les boues est compris entre 10 et 20 jours,
- le temps de séjour dans l'eau est compris entre 12 et 25 heures,
- le traitement de l'azote est rallongé.

Il faut noter que cela va à l'encontre de la tendance actuelle de gestion des STEP qui est de réduire les temps de traitement pour augmenter les débits traités et la compacité.

Certains pays sont déjà prêts à adapter les traitements de leur STEP à certaines substances pharmaceutiques. C'est le cas de l'Allemagne dont l'agence environnementale incite les industries de l'eau à mettre en place des technologies permettant de réduire l'impact des œstrogènes présents dans les eaux usées (Zabczynski, 2008).

Afin de réduire les volumes d'eau à traiter et de pouvoir ainsi utiliser des traitements très efficaces qui peuvent être très onéreux, une technologie (appelée NoMix) permettant la collecte séparée des urines peut être mise en place. La majorité des produits pharmaceutiques (67% ± 27% selon Rossi (2008), 80 à 90% selon Montiel (2006)) est excrétée via les urines. Ainsi, cette technique permettrait de récupérer une proportion significative des médicaments consommés par la population à une concentration 100 fois plus élevée que dans les effluents d'eaux usées municipaux (Zabczynski, 2008) et 150 à 500 fois plus élevée dans les effluents d'hôpitaux (Montiel, 2006).

Dans les hôpitaux, on peut également simplement traiter les eaux usées provenant des toilettes séparément des eaux grises (autre provenance). Selon les estimations faites aux Pays-Bas, ce type de mesure permettrait d'éliminer environ 10% des substances pharmaceutiques excrétées dans le réseau d'eaux usées (Kampa et Vidaurre, 2008).

D'autre part, les autorités peuvent mettre en place des outils de gestion des risques environnementaux pour les limiter, tels que des dossiers d'évaluation du risque (RAR : Risk Assessment Report).

CONCLUSION

Les études sur la contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques se sont multipliées ces dernières années et des échanges entre les pays ainsi qu'un partage des résultats ont été possibles au travers de projets tel que le projet européens KNAPPE. Il ressort de tous ces travaux une contamination de tous les types de milieux aquatiques par une ou plusieurs substances dont l'impact potentiel sur les écosystèmes reste préoccupant. Certains pays européens recherchent des solutions et mettent en place une politique de maîtrise de la contamination. La France n'en n'est pas encore à ce stade bien que la réduction des émissions soit l'un des champs de réflexions des futurs plans d'actions comme présenté lors du séminaire sur le sujet organisé par l'ONEMA en 2009.

Toutefois, la prise de conscience de cette contamination par la population est récente et il reste de nombreuses études à réaliser. Il est notamment nécessaire d'accentuer la recherche sur les effets « non-standards » que provoquent certaines substances sur les organismes aquatiques, les effets qu'induit l'exposition à des mixtures de substances et la toxicité de leurs métabolites. Au niveau analytique, il faut harmoniser les méthodes afin de permettre plus facilement des comparaisons entre les études et améliorer la mutualisation et le partage des données. Celles-ci sont d'ailleurs trop peu nombreuses en ce qui concerne certaines substances. L'acquisition de ces nouvelles données permettra d'obtenir plus de certitudes sur l'impact de cette contamination sur les écosystèmes aquatiques et permettra aux pouvoirs publics de disposer d'éléments techniques étayés pour orienter la politique de gestion des rejets de substances pharmaceutiques.

BIBLIOGRAPHIE

Académie nationale de pharmacie, 2008. *Médicaments et Environnement*. Paris, Académie nationale de pharmacie, 103 p.

Amalric L., 2008. Les complexités analytiques. In : *Colloque résidus de médicaments dans l'eau : des molécules à surveiller ? Des risques à évaluer ?*, Paris, 01/09/2008. Paris, Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, pp. 18-19.

Brack W., Bakker J., Bataineh M., Deckere E., Van Gils J., Hein M., Kooi B., Lek S., Lukbe Von Varel U., Machala M., Munoz I., Von Der Ohe P., Marcomini A., Schmitt C., Scmitt-Jansen M., Segner H., Streck G., Zwart D., 2008. *modelkey and the Water Framework Directive : Models for Assessing and Forecasting the impact of environmental Key Pollutants on Freshwater and Marine Ecosystems and Biodiversity*. Bruxelles, Commission Européenne, 24 p.

Besse J.P., Garric J., 2008. Human pharmaceuticals in surface water. Implementation of a prioritization methodology and application to the French situation. *Toxicologic Letters*, 170, 104-123.

Boxall A., 2008a. *KNAPPE : Ecotoxicology of pharmaceuticals : making sense of the published literature*. Bruxelles, Commission Européenne, 18 p.

Boxall A., 2008b. *KNAPPE : Report on environmental impact and health effects of PPs*. Bruxelles, Commission Européenne, 28 p.

Budzynski H., 2009. Problématiques analytiques des substances pharmaceutiques. In : *Séminaire résidus de médicaments dans les milieux aquatiques*, Paris, 25-26/05/2009. Paris, ONEMA, 28 p.

Chefetz B., Mualem T., Ben-Ari J., 2008. Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater. *Chemosphere*. 73, 1335-1343.

Dubroca J., Collignon N., Brault A., Hernandez-Raquet G., Patureau D., Mougin C., 2009. Fate of 17 β -estradiol in terrestrial model ecosystems amended with contaminated composted biosolids. *Environmental Chemistry Letter*, 7, 369-373.

Duchemin J., 2007. *Recherche de résidus de médicaments et de perturbateurs endocriniens. Eaux souterraines du bassin Seine-Normandie*. Paris, DRASS-AESN-SYDAR, 14 p. [Diffusé le 05/12/2007].

Dulio V., *Priority substances and emerging pollutants : the challenge of the WFD and the role of the NORMAN network*. Bruxelles, Commission Européenne, 19 p. [Diffusé le 20-21/10/2008]

Edder P., Orтели D., Ramseier S., Chèvre N., 2007. *Métaux et micropolluants organiques dans les eaux du Léman*. Nyon, Commission internationale pour la protection des eaux du Léman contre la pollution, 22 p.

Edward M., Topp E., Metcalfe C.D., Li H., Gottschall N., Bolton P., Curnoe W., Payne M., Beck A., Kleywegt S., Lape, D.R., 2009. Pharmaceuticals and personal care products in tile drainage following surface spreading and injection of dewatered municipal biosolids to an agricultural field. *Science of the Total Environment*, 407, 4220-4230.

Féray C., 2009. Direction des risques chroniques de l'INERIS, Mission eau. Echange électronique le 26/10/2009.

Fribourg-Blanc B., 2010. Expert européen sur les émissions polluantes vers l'eau de l'Office International de l'Eau (OIEau) Limoges. Echange électronique le 20/01/2010.

Fribourg-Blanc B., Dhuigelaere N., Grellet S., 2010. *Une nouvelle liste de substances prioritaires ? Un projet de longue haleine*. Limoges, INERIS-OIEau, 11 p. [Diffusé le 08/01/2010].

Garric J, 2008. *Ecotoxicologie des médicaments*. Lausanne, Cemagref Lyon, 23 p. [Diffusé le 14/11/2008]

Garric J et Ferrari B., 2004. Les substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques : présence, comportement et impact. *Techniques Sciences et Méthodes*, 11, 47-57.

Grass M.E., Lalande F., 2005. *Enquête sur le dispositif de recyclage des médicaments "Cyclamed"*. Paris, IGAS, 64 p.

Hanke G., Wollgast J., Mariani G., Huber T., Skejo H., Locoro G., Contini S., Bodiglio G., 2009. *Comparison of monitoring approaches for selected priority pollutants in surface water CMA on site 2*. Bruxelles, Commission Européenne, 144 p.

Hartemann., 2009. Classification des médicaments en fonction de leur devenir dans l'environnement en Suède. In : *Séminaire résidus de médicaments dans les milieux aquatiques*, Paris, 25-26/05/2009. Paris, ONEMA, 11 p.

Hernando M.D., Mezcua M., Mernandez-Alba A.R., Barcelo D., 2006. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, 69, 334-342.

Kampa E., Vidaurre R., Laaser C., 2008. *KNAPPE : State-of-art review of policy instruments to limit the discharge of pharmaceutical products into European Waters*. Bruxelles, Commission Européenne, 46 p.

Kampa E., Vidaurre R., 2008. *KNAPPE : Identification of options for design of future instruments to limit pollution from PPs into water*. Bruxelles, Commission Européenne, 34 p.

Keil F., 2008. *Start : Les Moyens d'Intervention pour Réduire la Pollution de l'Eau : Principes Actifs de Médicaments pour l'Eau*. Francfort-sur-le-Main, Institut de recherche Sociale-Ecologique, 49 p.

Kuster M., Lopez M.J., Rodriguez-Mozaz S., Barcelo., 2007. Analysis of estrogens in the environment. Ch.2.6. In : Petrovic M., Barcelo D. (Ed.), *Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle*. Paris, IIQAB-CSIC, 559 p. Comprehensive Analytical Chemistry, vol 50.

Lapen D.R., Topp E., Metcalf CD., Li H., Edwards M., Gottschall N., Bolton P., Curnoe W., Payne M., Beck. A., 2008. Pharmaceuticals and personal care products in tile drainage following land application of municipal biosolids. *Science of the Total Environment*, 399, p 50-65.

Miao X-S., Metcalfe C.D., 2007. Analysis of neutral and acidic pharmaceuticals by liquid chromatography and mass spectrometry. Ch. 2.3. In : Petrovic M., Barcelo D. (Ed.), *Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle*. Paris, IIQAB-CSIC, pp. 133-154. Comprehensive Analytical Chemistry, vol 50.

Munaron D., 2010. Laboratoire environnement et ressource du Languedoc-Roussillon de l'ifremer Plouzané. Echange électronique le 06/01/2010.

Munthe J., 2009. *Socopse project : Source control of priority substances in Europe*. IVL Swedish Environmental Research Institute. Bruxelles, Commission Européenne, 35 p.

Montiel A., 2006. Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux. *Environnement, Risques et Santé*, 5 (4), 296-299.

ONEMA, 2009. Futurs plan d'actions : quels champs de réflexion ? In : *Résidus de médicaments dans les milieux aquatiques*, Paris, 25-26/05/2009. Paris, ONEMA, 5 p.

Oppel J., Broll G., Löffler M., Rombke J., Ternes T., 2004. Leaching behaviour of pharmaceuticals in soil-testing-systems : a part of environmental risk assessment for groundwater protection. *Science of the Total Environment*, 328, 265-273.

Petrovic M., Barcelo D., 2007. *Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle*. Paris, IIQAB-CSIC, 559 p. *Comprehensive Analytical Chemistry*, vol 50.

Roig B., 2008. *KNAPPE : presentation and synthesis*. Bruxelles, Commission Européenne, 45 p. [Diffusé le 15-16/10/2008].

Romestaing C., 2006. *Impact sur les écosystèmes des résidus de substances médicamenteuses dans les eaux*. OIEau, ENGREF, 57 p.

Rossi L., 2008. NoMix : une stratégie pour la réduction des apports de substances médicamenteuses. In : *2^e Conférence Eau et Santé : Assainissement et micropolluants*, Lyon-Villeurbanne, 09/10/2008. GRAIE-Grand Lyon-ASTEE, pp. 137-150.

Sabourin L., Beck A., Duenk P.W., Kleywegt S., Lapen D.R., Li H., Metcalfe C.D., Payne M., Topp E., 2009. Runoff of pharmaceuticals and personal care products following application of dewatered municipal biosolids to an agricultural field. *Science of the Total Environment*. 407, 4595-4604.

Sadezky A., Löffler D., Ternes T., 2008. *KNAPPE : Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management*. Bruxelles, Commission Européenne, 92 p.

Savary P., 2009. Directeur de l'entreprise Etudes, Conseils, Eau. Entretien le 27/10/2009.

Schlüsener M, Löffler D, Ternes T., 2008. *KNAPPE: List of the relevant PPs*. Bruxelles, Commission Européenne, 63 p.

Staub P.F., 2009. Synthèse préliminaire des campagnes exploratoires menées ces récentes années en France. In : *Résidus de médicaments dans les milieux aquatiques*, Paris, 25-26/05/2009, ONEMA. Paris, ONEMA, 27 p.

Ternes T.A., Janex-Habibi M.L., Knacker T., Kreuzinger N., Siegrist H., 2004. *poseidon : Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse*. Bruxelles, Communauté Européenne, 58 p.

Ternes T., Joss A., Schluz M., Zimmermann S., Magdeburg A., Stalter D., Weil M., Knacker T., Oehlmann J., Von Gunten U., Siegrist H., 2009. *Neptune project : Emerging Contaminants, Removal options in urban water management*. Bruxelles, BFG, 32 p. [Diffusé le 13/03/2009].

Thomas K.V., Langford K., 2007. Occurrence of pharmaceuticals in aqueous environment. Ch.3.1. In : Petrovic M., Barcelo D. *Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle*. Paris, IIQAB-CSIC, pp. 337-356. *Comprehensive Analytical Chemistry*, vol 50.

Togola A., Amalric L., Bristeau S., 2008. *Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne, rapport final*. Orléans, BRGM, 53 p.

Topp E., Montero S.C., Beck A., Coelho B.B., Boxall A.B.A., Duenk P.W., Kleywegt S., Lapen D.R., Payne M., Sabourin L., Li H., Metcalfe C.D., 2008. Runoff of pharmaceuticals and personal care products following application of biosolids to an agricultural field. *Science of the Total Environment*. 396, 52-59.

Vo Van Regnault G., 2008. Stratégie de hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt à rechercher dans l'eau potable et les ressources. In : *Colloque résidus de médicaments dans l'eau* :

des molécules à surveiller ? Des risques à évaluer ?, Paris, 01/10/2008. Paris, Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, pp. 15-16.

Xu J., Wu L., Chang A.C., 2009. Degradation and adsorption of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in agricultural soil. *Chemosphere*.

Zabczynski S., 2008. *Knappe : Report of new strategies for minimise PPs discharge*. Bruxelles, Commission Européenne, 52 p.

Janusinfo, [mis à jour le 10/12/2009]. *Environmentally classified pharmaceuticals*. Stockholm, Janusinfo. Disponible sur internet : http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=7238, [consulté le 15/12/2009].

Décision Administrative du 21 mars 2000 du Bulletin Officiel des Douanes n°6421 du 4 avril 2000, texte n°00-064. Disponible sur internet : <http://www.douane.gouv.fr/data/dab/html/00-064>, [consulté le 06/01/2010].

ANNEXES

TABLEAU 1 : présentant une des procédures d'échantillonnage courantes des substances pharmaceutiques (Miao et Metcalfe, 2007).

Etape 1 : prélèvement	Dans des récipients en verre nettoyés avec des solvants organiques avant utilisation.
Etape 2 : Transport au laboratoire	Dans le noir et à 4 °C pour optimiser leur conservation.
Etape 3 : Conservation	Sols, sédiments ou boues conservés sous congélation à -20 °C ou -80 °C. Echantillons liquides acidifiés puis ajout de formaldéhyde, méthanol ou chlorure de mercure pour les préserver.

TABLEAU 2 : présentant les principales méthodes d'analyse utilisées pour les substances pharmaceutiques (Petrovic et Barcelo, 2007).

Substances à analyser	Méthodes d'analyse
Antibiotiques et substances neutres	Chromatographie Liquide (CL) couplée à une Spectrométrie de Masse (SM) : CL-SM ou à une Spectrométrie de Masse en tandem : CL-SM/SM.
Acides	Chromatographie Gazeuse (CG) couplée à une Spectrométrie de Masse : CG-SM
Œstrogènes	Les deux types de méthode précédentes.
Produites de contrastes	CL-SM/SM et « adsorbable organic bound iodine » (AOI).
Plusieurs substances en même temps	Analyses multirésidus. Permettent d'analyser simultanément jusqu'à 40 composés appartenant à différentes classes, se font également par les méthodes dans les deux premières cases.

TABLEAU 3 : présentant les concentrations actives², les concentrations maximales mesurées dans les milieux aquatiques, et le rapport entre ces concentrations (Boxall, 2008b).

Classe pharmaceutique	Substance	Concentration max mesurée (µg/L)	Concentration active (µg/L)	Rapport Concentration max mesurée/ concentration active
Analgésiques et anti-inflammatoires	acétaminophène	10	1.10^{-1}	1.10^2
	Acides acétylsalicylique	0,34	1.10^3	
	diclofénac	1,2	$7,5.10^{-3}$	$1,6.10^{-4}$
	diazépam	0,033	1.10^1	$3,3.10^{-3}$
	ibuprofène	5,044	1.10^1	$5,04.10^{-1}$
	kétoprofène	0,3	$1,56.10^4$	$1,92.10^{-5}$
	naproxène	2	$1,23.10^4$	$1,63.10^{-4}$
	Acide salicylique	8,8	1.10^{-1}	$8,8.10^1$
Antibiotiques fluoroquinolones	ciprofloxacine	0,03	5	6.10^{-3}
	enrofloxacin	0,02	$1,43.10^1$	$1,4.10^{-3}$
	ofloxacine	0,306	1.10^1	$3,06.10^{-2}$
Antibiotiques macrolides	clarithromycine	0,26	2	$1,3.10^{-1}$
	roxithromycine	0,56	1.10^3	$5,6.10^{-4}$
	spiramycine	0,74	5	$1,48.10^{-1}$
Antibiotiques pénicilines	amoxiciline	0,006	2,2	$2,73.10^{-3}$
Antibiotiques sulfonamides	sulfaméthazine	0,22	1.10^3	$2,2.10^{-4}$
	sulfaméthoxazole	1,9	$2,68.10^1$	$7,09.10^{-2}$
Antibiotiques tetracyclines	chlorotétracycline	0,69	5.10^1	$1,38.10^{-2}$
	doxycycline	0,08	$3,16.10^2$	$2,53.10^{-4}$
	oxytétracycline	0,34	$6,11.10^1$	$5,56.10^{-3}$
	tétracycline	0,14	$2,51.10^1$	$5,58.10^{-3}$
Autres antibiotiques	chloramphénicol	0,06	$4,13.10^1$	$1,45.10^{-3}$
	triméthoprim	0,71	$1,1.10^4$	$6,45.10^{-5}$
Anti-dépresseurs	fluoxétine	0,012	$2,4.10^1$	5.10^{-4}
Antiépileptiques	carbamazépine	7,1	$1,15.10^4$	$6,2.10^{-4}$
Agents antinéoplastiques	methrotrexate	0,0	$4,5.10^4$	$6,67.10^{-9}$
	tamoxifène	0,071	$4,9.10^1$	$1,45.10^{-3}$
Bêtabloquants	aténolol	0,241	1.10^4	$2,41.10^{-5}$
	carazolol	0,11	$1,48.10^4$	$7,43.10^{-6}$
	metoprolol	2,2	$7,3.10^3$	$3,01.10^{-4}$
	propranolol	0,59	$1,87.10^3$	$3,16.10^{-4}$
Hormones et stéroïdes	17-alpha éthinylœstradiol	0,831	$1,66.10^{-3}$	$5,01.10^2$
	17-alpha/bêta œstradiol	0,2	$1,5.10^{-2}$	$1,33.10^1$
	19-norethistérone	0,872	$2,16.10^2$	$4,04.10^{-3}$
	mestranol	0,407	5.10^2	$8,14.10^{-4}$
	estrone	1,6	1.10^2	$1,6.10^{-2}$
	testostérone	0,214	$1,5.10^3$	$1,43.10^{-4}$
Régulateurs lipidiques	clofibrate	0,04	$1,06.10^2$	$3,77.10^{-4}$
	gemfibrozil	1,55	$1,88.10^4$	$8,24.10^{-5}$
Autres	cafféine	6	$5,27.10^4$	$1,14.10^{-4}$
	cotinine	0,9	1.10^3	9.10^{-4}
	digoxine	0,26	1.10^1	$2,60.10^{-2}$
	diltiazème	0,049	$1,52.10^5$	$3,22.10^{-7}$
	flurosémide	0,255	$1,56.10^2$	$1,63.10^{-3}$
	glibenclamide	0,012	1.10^5	$1,2.10^{-7}$

² Concentrations dans le milieu pour lesquelles un effet est observé chez les organismes lors d'études sur la toxicité d'une substance chimique

	hydrochlorothiazide	0,236	1.10^5	$2,36.10^{-6}$
	metformine	0,15	1.10^5	$1,5.10^{-6}$
	nifédipine	0,01	$5,77.10^3$	$1,73.10^{-6}$

TABLEAU 4 : présentant les concentrations moyennes et maximales mesurées dans les eaux marines côtières en Europe (Sadezky et al, 2007)

Substance	Pays	A-MEC ³ : moyenne des concentrations (µg/L)	Concentration maximale (µg/L)	Nombre de données
1-Hydroxylbuprofène	France	0	0	8
2-Hydroxylbuprofène	France	0	0,563	8
	Norvège	0	0,002	12
Acide 4-Chlorobenzoïque	France	0	0,035	8
6-o-desmethyl naproxène	France	0	0,161	8
Alprazolam	France	0	0	8
Amoxicilline	Chine	0	0	20
Aténolol	France	0,016	0,245	8
Bézafibrate	France	0,003	0,026	8
Bromazépane	France	0	0,356	8
Carbamazépine	France	0,329	0,997	4
	Etats-Unis	0,005	0,078	44
Chloramphénicol	Chine	0	0	20
Cimetidine	Etats-Unis	0	0,067	44
Acide Chlofibrique	France	0	0	8
	Allemagne	0	0,019	15
Clotrimazole	France	0	0	8
Codéine	Etats-Unis	0,005	0,105	44
Diazépam	France	0	0,004	8
Diclofénac	France	0,032	0,101	8
Diltiazème	Etats-Unis	0,001	0,013	44
Erythromycine	Chine	0,003	0,005	20
Fénofibrate	France	0	0,027	8
	Etats-Unis	0	0	38
Acide Fénofibrique	France	0	0	8
Fluoxétine	France	0	0	8
	Etats-Unis	0	0,007	17
Furosémide	France	0,01	0,118	8
Gembibrozil	France	0	0,018	8
Hydrocodone	Etats-Unis	0,002	0,025	38
Ibuprofène	France	0	0,021	8
	Allemagne	0	0	2
	Norvège	0	0,001	12
Ketoprofène	France	0	0	8
	Etats-unis	0	0	38
Lorazépam	France	0,013	0,013	8
Metformin	Etats-Unis	0	0,092	44
Metoprolol	France	0,005	0,118	8
Naproxène	France	0,011	0,214	8
Nifédipine	Etats-Unis	0	0,004	41
Norfloxacine	Chine	0,011	0,028	20
Ofloxacine	Chine	0,008	0,016	20
Oxazépam	France	0,519	2,183	8
Paracétamol	France	0,013	0,162	8
	Etats-Unis	0,018	0,188	44
Phenazon	Etats-Unis	0	0	38
Propranolol	France	0,021	0,224	8
Ranitidine	Etats-Unis	0	0	44
Roxithromycine	Chine	0,006	0,031	20
Salbutamol	Etats-Unis	0	0	17

³ Concentration environnementale moyenne mesurée [Average - Measured Environmental Concentration : A-MEC]

Sulfadiazine	Chine	0	0	20
Sulfamethazine	Chine	0	0	20
Sulfaméthoxazole	Chine	0	0	20
	France	0,028	0,24	8
	Etats-Unis	0,006	0,081	44
Triméthoprim	France	0	0	8
	Etats-Unis	0,005	0,125	44
Warfarin	Etats-Unis	0	0,005	44
Zolpidem	France	0	0,005	8

Tableau 5 présentant les concentrations des substances pharmaceutiques recherchées dans les eaux marines côtières lors de cinq études en Europe (Thomas and Langford, 2007)

Substance	Rang de concentration (µg /L)	Médiane de concentration (µg/L)	Lieu
Acide clofibrique	<0,02-0,111	0,020	Estuaires au Royaume Uni
Clotrimazole	0,0005-0,019		Mer du Nord
	<0,001-0,034	0,016	Estuaires au Royaume Uni
Dextropropoxyphène	<0,008-0,098	0,008	Estuaires au Royaume Uni
Diclofénac	<0,008-0,195	0,008	Estuaires au Royaume Uni
Erythromycine	<0,004-0,070	0,006	Estuaires au Royaume Uni
Ibuprofène	<0,008-2,370	0,247	Estuaires au Royaume Uni
	nd-0,0007		Norvège
Ibuprofène-CX	Nd-0,007		Norvège
Ibuprofène-OH	Nd-0,0015		Norvège
Lofépramine	<0,004		Estuaires au Royaume Uni
Acide méfenamique	<0,002-0,196	0,020	Estuaires au Royaume Uni
Paracétamol	<0,020		Estuaires au Royaume Uni
Propranolol	<0,004-0,107	0,036	Estuaires au Royaume Uni
Sulfaméthoxazole	<0,020		Estuaires au Royaume Uni
Acétyl-sulfaméthoxazole	<0,020		Estuaires au Royaume Uni
Tamoxifène	<0,004-0,212	0,025	Estuaires au Royaume Uni
Triclosan	nd		Norvège
Triméthoprim	<0,004-0,569	0,008	Estuaires au Royaume Uni

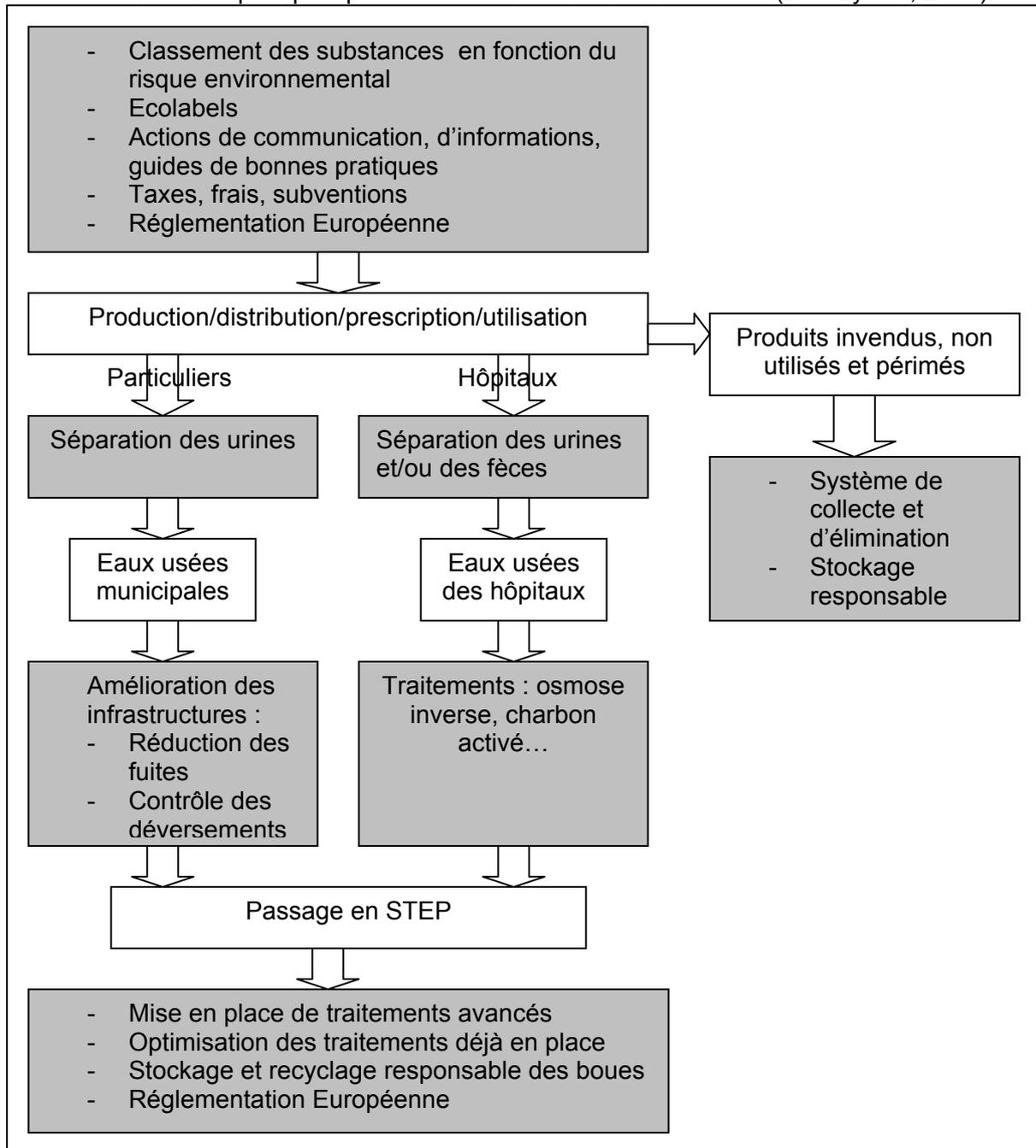
Tableau 6 présentant les concentrations de certaines substances médicamenteuses dans les sédiments (Hernando et al, 2005)

Classe de médicament	Substances	Rang de concentration (µg/kg)	Moyenne (µg/kg)
Antibiotiques	Tylosin	0,003-0,578	
	Ofloxacin		0,003
	Chlorotétracycline		0,073
	Fluoméquine		0,578
	Oxytétracycline		0,246
Hormones stéroïdes	17- α -Ethinyl	0,028-0,051	

Tableau 7 : présentant des études réalisées en France et en Europe (Duchemin, 2007 ; Brack et al., 2008 ; Dulio, 2008 ; Keil, 2008 ; Munthe, 2009 ; Staub, 2009 ; Ternes, 2009).

Nom de l'étude ou du réseau	Thème de l'étude ou du réseau	Années
réseau NORMAN (réseau Européen)	Réseau permanent pour les laboratoires nationaux de référence, les centres de recherches et les organismes travaillant sur la surveillance et le biomonitoring des substances polluantes émergentes dont les substances médicamenteuses. Objectifs : améliorer les échanges d'informations, la collecte de données sur les substances polluantes émergentes, encourager le développement de méthodes de mesure et d'analyse normalisées et promouvoir l'amélioration des connaissances sur ces substances. 3 bases de données sont consultables sur le site internet http://www.norman-network.net/index_php.php .	Depuis 2005
KNAPPE (Knowledge and Need Assessment on Pharmaceuticals Products in Environmental Waters) (projet Européen)	Réunion des résultats de projets en cours ou passés, des données provenant de sources gouvernementales, de la littérature scientifique et des industries de production des substances pharmaceutiques afin de faire l'état des lieux de la connaissance sur de nombreux aspects de la contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques en Europe. Rapports disponibles sur le site internet http://www.knappe-eu.org/ . Développement d'une base de données écotoxicologique des substances pharmaceutiques.	(2007-2008)
ERAPharm (projet Européen)	Amélioration des connaissances et des méthodes sur l'évaluation des risques environnementaux que peuvent présenter les substances pharmaceutiques à usages humain et vétérinaire. Site internet : http://www.erapharm.org/	2005-2007
- NEPTUNE (projet Européen) - AMPERES (projet Français) - POSEIDON (projet Européen)	Evaluation de la présence des substances polluantes émergentes, dont font partie les substances médicamenteuses, dans les eaux résiduaires urbaines et de leur élimination par les traitements des STEP. Plus d'informations sur les sites http://www.eu-neptune.org/index_EN , http://www.cemagref.fr/Informations/Actualites/Actu/epuration/07/index.htm , http://www.poseidon.geo.uni-mainz.de/the_objectives.htm	- depuis 2007 - 2005-2008 - 2001-2004
START (projet Allemand)	Evaluation des moyens de réduction de la pollution de l'eau par les substances médicamenteuses et l'élaboration d'un document qui fournit des informations et des recommandations concrètes pour la mise en place de moyens d'intervention et de mesures (Keil, 2008). Site internet : http://www.start-project.de/french.htm	
Mediflux (projet Français)	Modélisation des flux de résidus de médicaments dans les effluents liquides des hôpitaux.	2005-2008
SOCOPSE (Source Contrôle Of Priority substances in Europe) (projet Européen)	Elaboration d'une méthode et d'outils dont un système d'aide à la décision pour permettre le choix de mesures à mettre en place afin de réduire les émissions de pollution des eaux par les substances prioritaires listées dans la Directive Cadre sur l'Eau. Outils applicables aux produits pharmaceutiques. Plus d'informations sont disponibles sur le site http://www.socopse.se/	2006-2009
MODELKEY (projet Européen)	Elaboration d'outils expérimentaux tel que des modèles pour établir des liens de cause à effet fiables entre la pollution chimique par des polluants déjà connus ou nouveaux et l'état écologique des masses d'eau et pour évaluer le risque de cette pollution sur les écosystèmes. Outils applicables aux substances médicamenteuses. Site internet : http://www.modelkey.org/	2005-2010
PNETOX (Programme National de recherches en Ecotoxicologie) (programme français)	Amélioration de la connaissance du devenir des polluants et des effets des substances polluantes dont les substances émergentes. Site internet : http://www.ecologie.gouv.fr/-PNETOX-.html	Depuis 2000
Métaux et micropolluants organiques dans les eaux du lac Léman (étude belges)	Recherche de substances pharmaceutiques en 5 points de prélèvements sur le lac Léman.	2006
PNSE1 Recherche de résidus de médicaments et de perturbateurs endocriniens dans le bassin Seine-Normandie (étude française)	Les partenaires de ces campagnes d'échantillonnage étaient la DRASS Basse Normandie, Agence de l'Eau Seine Normandie et le BRGM Orléans.	2006-2008
Recherche de résidus médicamenteux dans les eaux de surface (étude française)	Les partenaires de ces campagnes d'échantillonnage étaient la région Centre, le BRGM et l'AELB.	2005-2008

Figure 3 : Schéma présentant les mesures envisageables pour limiter la contamination des milieux aquatiques par les substances médicamenteuses (Zabczynski, 2008).





ENGREF

Centre de Montpellier
648 rue Jean-François Breton – BP 44494
34093 MONTPELLIER CEDEX 5
Tél. : (33) 4 67 04 71 00
Fax : (33) 4 67 04 71 01
www.agroparistech.fr



Onema
Hall C – Le Nadar
5 square Félix Nadar
94300 Vincennes
01 45 14 36 00
www.onema.fr



www.lesagencesdeleau.fr



*Office
International
de l'Eau*

**Office International de l'Eau
CNIDE**
15 rue Edouard
Chamberland
87065 LIMOGES
05 55 11 47 80
www.oieau.fr