

Université Libre de Bruxelles  
Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du Territoire  
Faculté des Sciences  
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement

# EVALUATION DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DE L'IBUPROFÈNE ET DU DICLOFÉNAC DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Mémoire de Fin d'Etudes présenté par ARRANZ RIVERA, ESTHER  
en vue de l'obtention du grade académique de  
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement  
Finalité Gestion de l'Environnement MA60ECTS ENVI4

Année Académique : 2011-2012

Promoteurs : Prof. Pierre SERVAIS  
Prof. Catherine BOULAND



# RÉSUMÉ

Les **médicaments** contiennent des substances actives qui sont conçues pour interagir avec le vivant. Lorsque les médicaments se retrouvent dans l'environnement, leurs **propriétés bioactives** peuvent affecter d'autres organismes non ciblés lors de leur conception.

Une fois consommés, les médicaments sont plus ou moins **métabolisés et excrétés** sous forme de molécules-mères et de métabolites. L'ensemble des molécules-mères et de ses produits de réaction se dénomme « résidus de médicaments ». La principale voie de libération des résidus de médicaments dans l'environnement se fait à travers les **eaux usées**. Les sources de cette libération incluent notamment la consommation des médicaments, mais aussi l'élimination non adéquate des médicaments non utilisés (MNU) et les déversements des industries pharmaceutiques.

Les **concentrations** dans lesquelles les résidus de médicaments se trouvent dans l'environnement **dépendent** des **quantités consommées**, des **propriétés physico-chimiques** des résidus, de l'efficacité d'élimination des résidus lors du traitement des eaux dans les **stations d'épuration** (STEPs), des **caractéristiques** du milieu et de la **dimension du milieu récepteur**. Actuellement, ces concentrations sont très faibles, de l'ordre du ng/l au µg/l. Par contre, en raison de leur présence continue, elles peuvent avoir des conséquences indésirables sur les organismes.

Il existe encore beaucoup de **lacunes** concernant les connaissances relatives aux **effets** induits par les résidus de médicaments. Ces effets se traduisent notamment la toxicité chronique, en raison de l'exposition à de **très faibles doses pendant une longue période**. En outre, la problématique des résidus de médicaments est possiblement amplifiée par deux questionnements : d'une part, la **bioaccumulation**, et d'autre part, l'**effet de mélange** résultant la multitude de résidus de médicaments différents se trouvant dans l'environnement. L'amélioration des connaissances concernant la toxicité chronique, la bioaccumulation et l'effet de mélange, est fondamentale pour une meilleure évaluation des effets et des risques. Pour nos médicaments cibles, l'ibuprofène et le diclofénac, **certains effets ont été démontrés**, à des concentrations de l'ordre de celles détectées dans l'environnement, lors d'études d'écotoxicité. Par conséquent, afin de minimiser les risques pour l'environnement, des **stratégies de gestion** doivent être mises en œuvre. Ces stratégies viseraient l'**atténuation de la présence et de la libération des résidus de médicaments** dans l'environnement. Celles-ci incluent notamment : la sensibilisation à la consommation plus responsable et réfléchie des médicaments, l'élimination adéquate des médicaments non utilisés et le contrôle et la surveillance des rejets des industries pharmaceutiques. A moyen terme, nous pouvons envisager l'amélioration de l'efficacité des STEPs et, à plus long terme, le développement de la pharmacie verte.

# REMERCIEMENTS

Reprendre des études, tout en étant déjà dans le marché de l'emploi depuis sept ans, a été une décision importante. Je savais que ça allait être dur, mais j'étais très motivée. De plus, j'ai trouvé le soutien, l'aide et les encouragements de nombreuses personnes. Comme cerise sur le gâteau, cette année m'a permis la rencontre d'étudiants et de profs avec des profils divers, sympas et accessibles. Merci à tous, ce fut une année intense, enrichissante et géniale.

Je tiens à exprimer ma gratitude à ma supérieure hiérarchique à l'Agence fédérale des médicaments et produits de la santé, Mme. Sophie Colyn, pour son soutien lors de ma demande de mi-temps.

Ensuite, je voudrais remercier mes promoteurs, M. Pierre Servais et Mme. Catherine Bouland. Leur aide a été précieuse et leurs corrections et commentaires toujours très pertinents.

J'exprime ma reconnaissance à mon professeur d'écotoxicologie, Mme. Anne Steenhout, qui m'a également apporté beaucoup de conseils et de soutien.

Un tout grand merci à Chantal Lambrecht, Jonathan Raes, Sophie Blavier et Sébastien Vanackere qui m'ont apporté une aide inestimable par leurs relectures et leurs encouragements. Ainsi, qu'à Louise Gonda, Marine Lugen et Minh-Dung Dang pour l'amitié qui nous lie depuis ce début d'année.

Je remercie spécialement deux collègues, Michel Goret et Claire Beuneu, toujours disponibles pour répondre à mes questions.

Finalement, j'aimerais remercier Simon Denil, mon soleil en Belgique. Sans lui tous les efforts auraient été beaucoup plus durs.

*A la mémoire de ma grand-mère, Esperanza, toujours dans mon cœur.*

# TABLE DE MATIÈRES

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des abréviations et acronymes                                        | VIII      |
| Liste des tableaux                                                         | X         |
| Liste des figures                                                          | X         |
| <b>1. Introduction</b>                                                     | <b>1</b>  |
| 1.1. Problématique générale                                                | 1         |
| 1.2. Question de recherche                                                 | 3         |
| 1.3. Hypothèse                                                             | 4         |
| 1.4. Présentation de la méthodologie                                       | 5         |
| <b>2. Caractéristiques du diclofénac et de l'ibuprofène</b>                | <b>7</b>  |
| 2.1. Voies de libération des médicaments                                   | 7         |
| 2.1.1. Via leur consommation                                               | 8         |
| 2.1.2. Via l'évacuation des médicaments non utilisés                       | 10        |
| 2.1.3. Via les déversements provenant de l'industrie                       | 12        |
| 2.1.4. Via les biosolides                                                  | 13        |
| 2.1.5. Via les rejets des établissements de soins de santé et les hôpitaux | 14        |
| 2.2. Données relatives à la vente                                          | 14        |
| 2.3. Propriétés physico-chimiques                                          | 15        |
| <b>3. Evolution et transformation des médicaments après consommation</b>   | <b>19</b> |
| 3.1. Métabolisme                                                           | 19        |
| 3.2. Transformations dans l'environnement                                  | 21        |
| 3.3. Traitement dans les STEPs                                             | 23        |
| 3.4. Traitement de potabilisation                                          | 26        |
| 3.5. Quantités trouvées dans l'environnement                               | 30        |
| <b>4. Effets écotoxicologiques</b>                                         | <b>33</b> |
| 4.1. Mode d'action                                                         | 33        |
| 4.1.1. Mode d'action chez l'homme                                          | 33        |
| 4.1.2. Mode d'action chez d'autres organismes                              | 34        |
| 4.2. Tests écotoxicologiques                                               | 35        |
| 4.2.1. Toxicité aiguë                                                      | 36        |
| 4.2.2. Toxicité chronique                                                  | 42        |
| 4.3. Bioaccumulation                                                       | 49        |
| 4.4. Problématique de l'effet de mélange (effet cocktail)                  | 50        |
| 4.5. Risques pour l'homme                                                  | 52        |
| <b>5. Evaluation des risques et cadre législatif</b>                       | <b>53</b> |
| 5.1. Principes de l'évaluation des risques                                 | 53        |
| 5.2. Cadre législatif dans l'UE                                            | 56        |
| 5.2.1. Directive cadre eau                                                 | 56        |
| 5.2.2. REACH                                                               | 57        |

|                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2.3. Enregistrement de produits pharmaceutiques                                                             | 57        |
| <b>6. Recommandations</b>                                                                                     | <b>64</b> |
| 6.1. Améliorer les connaissances liées à la problématiques de résidus de médicaments dans le milieu aquatique | 64        |
| 6.2. Actions pour diminuer les résidus de médicaments dans le milieu aquatique                                | 66        |
| 6.2.1. Réduire la consommation des médicaments                                                                | 67        |
| 6.2.2. Prévenir les rejets de médicaments dans l'environnement                                                | 68        |
| • L'industrie                                                                                                 | 68        |
| • Les médicaments non utilisés                                                                                | 68        |
| • Les établissements de soins de santé                                                                        | 69        |
| 6.2.1. Amélioration de l'efficacité des STEP                                                                  | 69        |
| 6.2.2. Développement de la pharmacie verte (green pharmacy)                                                   | 71        |
| 6.3. Amélioration des politiques législatives                                                                 | 72        |
| <b>7. Conclusion</b>                                                                                          | <b>74</b> |
| <b>Bibliographie</b>                                                                                          | <b>77</b> |
| • Livres et sections de livres                                                                                | 77        |
| • Articles                                                                                                    | 78        |
| • Autres ouvrages                                                                                             | 86        |
| • Sites internet                                                                                              | 89        |
| • Conférence                                                                                                  | 90        |
| <b>Annexes</b>                                                                                                | <b>91</b> |

# LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AnP : Académie nationale de Pharmacie

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BCF : Facteur de bioconcentration

BPF : Bonnes pratiques de fabrication (ou en anglais GMP : Good manufacturing practices)

C-à-d : C'est-à-dire

CAG : Charbon actif en grain

CAP : Charbon actif en poudre

Cf. : Abréviation de l'expression latine confer qui signifie « se référer à »

CL50 : Concentration létale moyenne entraînant la mort de 50% de la population

CE50 : Concentration efficace, indicatrice de morbidité et inhibant un processus chez 50% de la population

CPA : Chemical pharmaceutical generic

DBO : Demande biochimique en oxygène

DCE : Directive cadre sur l'eau

DCO : Demande chimique en oxygène

DCO : Demande chimique en oxygène

DL50 : Dose létale moyenne entraînant la mort de 50% de la population

EMA : European medicines agency ou Agence européenne des médicaments (nommée EMEA avant décembre 2009)

ERE : Evaluation des risques environnementales (ou en anglais ERA : Environmental risk assessment)

IPPC : Integrated pollution prevention and control (Directive) (Prévention et contrôle intégré des pollutions)

LOEC : Lowest observed effect concentration, plus petite concentration n'ayant pas entraîné d'effet observable

Kd : Coefficient de distribution solide-eau

Koc : Coefficient de distribution normalisé de partition matière organique / eau

LogD : Coefficient de partage octanol-eau corrigé

LogKow : Coefficient de partage octanol-eau

MNU : Médicaments non utilisés

µg : microgramme

ng : nanogramme

NOEC : No observed effect concentration, concentration la plus haute qu'un individu peut consommer sans qu'aucun effet ne soit observé

OCDE : Organisation pour la coopération et le développement économique

PBT : Persistance, potentiel de bioaccumulation et toxicité

PEC : Predicted environmental concentration

pKa : Constante de dissociation

PNEC : Predicted non effect concentration

REACH : Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals

SCHER : Scientific committee on health and environmental risks

STEP : Stations d'épuration

$t_{1/2}$  : Demi-vie

UE : Union européenne

UICN : Union international pour la conservation de la nature

USGS : U.S. geological survey

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Pourcentage de médicaments utilisés complètement par rapport aux médicaments achetés. Pourcentage de médicaments non utilisés qui sont jetés avec les ordures ménagères, aux toilettes ou à l'égout, retournés à la pharmacie et ceux non jetés..... | 10 |
| Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques du diclofénac et de l'ibuprofène.....                                                                                                                                                                             | 18 |
| Tableau 3 : Concentrations maximales de nos médicaments cibles et leurs principaux métabolites mesurés dans les milieux aquatiques.....                                                                                                                          | 31 |
| Tableau 4 : Toxicité aiguë (en mg/l) du diclofénac.....                                                                                                                                                                                                          | 39 |
| Tableau 5 : Toxicité aiguë (en mg/l) de l'ibuprofène.....                                                                                                                                                                                                        | 40 |
| Tableau 6 : Toxicité chronique (en µg/l) du diclofénac.....                                                                                                                                                                                                      | 46 |
| Tableau 7 : Toxicité chronique (en µg/l) de l'ibuprofène.....                                                                                                                                                                                                    | 47 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Voies d'introduction de résidus du diclofénac et de l'ibuprofène dans l'eau.....           | 8  |
| Figure 2 : Ibuprofène et sa métabolisation.....                                                       | 20 |
| Figure 3 : Diclofénac et ses principaux métabolites lors de la phase I et II du métabolisme...        | 20 |
| Figure 4 : Structure du diclofénac et de ses produits de transformation.....                          | 22 |
| Figure 5 : Schéma des traitements primaire et secondaire d'une STEP.....                              | 24 |
| Figure 6 : Poisson zèbre ( <i>Danio rerio</i> ).....                                                  | 41 |
| Figure 7 : Poisson médaka japonais ( <i>Oryzias latipes</i> ).....                                    | 41 |
| Figure 8 : <i>Hydra attenuata</i> .....                                                               | 42 |
| Figure 9 : <i>Daphnia magna</i> femelle adulte.....                                                   | 43 |
| Figure 10 : Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ).....                                    | 44 |
| Figure 11 : Truite fario ( <i>Salmo trutta fario</i> ).....                                           | 45 |
| Figure 12 : Cadre comprenant les 4 étapes de l'ERE, suivi des 4 étapes de la gestion des risques..... | 55 |
| Figure 13 : Formule pour le calcul préliminaire de la PEC dans la phase I de l'EMA.....               | 60 |
| Figure 14 : Calcul de la PEC dans le niveau B « affiné » selon les lignes directrices de l'EMA.....   | 62 |

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE

La présence de résidus de médicaments dans l'environnement est un **sujet de préoccupation récent** (Santos et al., 2010). Elle a été signalée pour la première fois aux Etats-Unis dans les années 70, avec la détection d'antibiotiques dans les eaux usées (Daughton et Ternes, 1999 ; cités par Verstraeten et al., 2002). Près de dix ans plus tard, des résidus de médicaments ont été détectés en Grande-Bretagne (Richarson et Bowron, 1985 et Aherne et al., 1985 ; cités par Santos et al., 2010). Néanmoins, c'est seulement à partir des années 90 que les connaissances sur cette contamination environnementale se sont développées (Santos et al., 2010). Ceci a été possible grâce au progrès des techniques d'analyse qui permettent la détection de quantités de l'ordre du  $\mu\text{g/l}$  dans des échantillons complexes (Ternes, 1998 ; cité par Jones et al., 2002).

En outre, « ce n'est que récemment que les potentiels effets indésirables des résidus de médicaments dans l'environnement ont été reconnus » (Brooks et al., 2005 et Harries et al., 1997 ; cités par Monteiro et Boxall, 2010). Deux exemples de médicaments dont la relation cause-effet environnemental a été établie sont l'hormone synthétique **17- $\alpha$ -éthylènestradiol (EE2)** et le diclofénac. L'EE2 a induit la **féminisation** chez certains **poissons mâles** dans plusieurs pays (Sumpter et Jonhson, 2008 ; cités par Sumpter, 2010) avec un PNEC<sup>1</sup> (Predicted non effect concentration) inférieur à 1 ng/l et une sévère féminisation qui empêche la reproduction avec seulement 4 ng/l (Länge et al., 2001 et Nash et al., 2004 ; cités par Sumpter, 2010). Concernant le **diclofénac**, la population de **trois espèces de vautour a diminué de plus de 97%** depuis 1992 dans le sous-continent indien<sup>2</sup> (Taggart et al., 2007). Les espèces concernées sont : le vautour chaugon (*Gyps bengalensis*), le vautour indien (*G. indicus*) et le vautour à long bec (*G. tenuirostris*) (ibid). Ces 3 espèces avaient été classées en danger critique d'extinction par l'UICN (Union international pour la conservation de la nature) (Prakash et al., 2003 et Green et al., 2004 ; cités par Taggart et al., 2007). Les vautours ont eu accès au diclofénac en se nourrissant de carcasses de bétail traité avec ce médicament dans les jours précédents le décès (Taggart et al., 2007). La DL50<sup>3</sup> de cet événement est de l'ordre de 98 à 225  $\mu\text{g/kg}$  (Swan et al., 2006a ; cités par Taggart et al., 2007) ce qui indique une très forte sensibilité de ces vautours au diclofénac. A ces deux exemples, nous pouvons ajouter la possible résistance de bactéries provoquée par des résidus d'antibiotiques (Chee-Sandford et

---

<sup>1</sup> Concentration qui n'engendre aucun effet néfaste pour l'organisme le plus sensible testé

<sup>2</sup> En Inde, au Pakistan et au Népal.

<sup>3</sup> Dose létale moyenne entraînant la mort de 50% de la population.

al., 2001 et Daughton et Ternes, 1999 ; cités par Cooper et al., 2008) déversés dans le milieu aquatique.

Les produits pharmaceutiques contiennent des **substances actives** et sont utilisés pour la prévention, le diagnostic ou le traitement des maladies ainsi que pour restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques (Daughton et Ternes, 1999 ; cités par Monteiro et Boxall 2010). Après consommation par l'homme ou l'animal, certains médicaments seront plus ou moins métabolisés et d'autres resteront intacts (Monteiro et Boxall, 2010). Par conséquent, ils seront excrétés sous forme de molécules-mères et/ou de métabolites (Bouvier et al., 2010) et déversés dans le milieu aquatique via le rejet des eaux usées domestiques (Kümmerer et Schuster, 2008).

Les connaissances actuelles indiquent que les résidus des produits pharmaceutiques sont très répandus dans les milieux aquatiques. En effet, ils ont même été détectés dans l'eau destinée à la consommation (Fent et al., 2006). L'importance des **milieux aquatiques**, par rapport aux autres réservoirs de l'environnement, réside dans deux faits majeurs : d'abord le fait que les résidus de médicaments sont **évacués** principalement via les eaux usées domestiques vers les **eaux de surface**, et deuxièmement, en raison de leur **nature polaire**<sup>4</sup> (Ternes, 1998 ; cité par Monteiro et Boxall, 2010) et de leur caractère **non volatil** ce qui fait qu'ils restent dans le milieu aquatique (Hernando et al., 2006).

Les résidus de médicaments sont classés comme « micro-polluants » car ils sont souvent détectés en très petites quantités, allant **du microgramme au nanogramme par litre** (Kümmerer, 2009). Malgré cette présence en faibles quantités, leurs effets potentiels sur l'environnement ne doivent pas être négligés, car d'une part ce sont des molécules conçues pour agir sur les organismes vivants et d'autre part, leur présence reste constante, étant donné leur **rejet relativement continu** (Heath et al., 2010).

Dans le futur, la situation actuelle va très probablement s'accroître suite à l'**augmentation de la consommation** de médicaments. Celle-ci est liée à la fois à l'augmentation de la population et à l'augmentation du nombre de personnes âgées. De plus, avec l'amélioration des standards de vie et la mise sur le marché de médicaments moins chers, l'accès aux médicaments grandit au niveau mondial, spécialement dans les pays émergents (Kümmerer,

---

<sup>4</sup> La molécule d'eau (composée d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène), dû au fait que l'électronégativité de l'oxygène est plus forte que celui de l'hydrogène, est chargée négativement du côté de l'oxygène par rapport à l'hydrogène. Cette polarisation permet à la molécule d'eau d'attirer d'autres molécules polaires entre lesquelles se forment des liens faibles (Technoscience.net, 2012).

2010). Pour leur part, les industries pharmaceutiques n'ont pas comme priorité la fabrication de médicaments « plus verts », ou plus respectueux de l'environnement. Elles visent d'abord une plus grande efficacité thérapeutique avec le moins d'effets secondaires possibles.

La bioaccumulation, la persistance et l'effet synergique des mélanges de médicaments sont d'autres éléments à prendre en compte dans cette problématique (Monteiro et Boxall, 2010). Ainsi, la présence de plusieurs principes actifs de produits pharmaceutiques et autres produits chimiques complique l'évaluation appropriée des dangers réels (Keil et al., 2008).

Il existe encore beaucoup de lacunes dans la connaissance des risques liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement. Néanmoins, la détection de résidus de médicaments dans tous les réservoirs de l'environnement, notamment dans les milieux aquatiques, et la preuve d'effets écotoxicologiques suggèrent que des **mesures de gestion** devraient être prises. Ces mesures viseraient la réduction des rejets et de l'impact de produits pharmaceutiques (Kümmerer, 2009) afin de **garantir la protection et le bon état des milieux aquatiques mais aussi la santé publique** (AnP, 2008). Le professeur Velo (2008) reconnaît que les résidus de médicaments sont un réel problème environnemental. Celui-ci n'est peut-être pas le plus important des problèmes environnementaux mais, si nous n'y prêtons pas attention, nous pourrions arriver à long terme à un point de non-retour, ce qui poserait un grand problème (Velo, 2008).

## 1.2. QUESTION DE RECHERCHE

Après avoir introduit la problématique générale, nous avons cerné le sujet de recherche en nous concentrant sur deux médicaments en particulier parmi environ 3.000 substances médicamenteuses destinées aux humains et commercialisées dans l'Union Européenne (UE) (Petrović et al., 2008) : l'ibuprofène et le diclofénac.

La **motivation de ce choix** s'explique d'abord par l'abondante littérature traitant de ces deux substances. En effet de manière générale, il existe peu d'études concernant les résidus de médicaments dans le milieu aquatique et leurs effets. Ainsi, pour être sûrs d'avoir une littérature suffisante, nous avons choisi deux des médicaments les plus étudiés. Ensuite, le diclofénac et l'ibuprofène sont consommés en une telle quantité, que nous les trouvons de manière presque omniprésente dans les eaux usées (Petrović et al., 2008). Nous voulions sélectionner deux médicaments qui ont déjà été détectés dans tous les compartiments du milieu aquatique, ce qui est le cas de nos médicaments cibles. Finalement, ces deux médicaments ont chacun une particularité : d'une part, l'ibuprofène est un des médicaments

le plus consommé au monde et, d'autre part, le diclofénac est tenu pour responsable de la mort de 10 millions de vautours en Asie durant les années 2000 (Kümmerer, 2010).

Afin de développer la **question de recherche centrale** c-à-d, l'« évaluation de l'impact environnemental de l'ibuprofène et du diclofénac dans le milieu aquatique », des **questions intermédiaires** ont été nécessaires :

- Quelles sont les voies de diffusion des médicaments dans l'environnement ?
- Quels paramètres influencent le devenir des médicaments ?
- Quelle est la production et/ou consommation de l'ibuprofène et du diclofénac ?
- Quelles quantités d'ibuprofène et de diclofénac sont trouvées dans le milieu aquatique ?
- Quels sont les effets prouvés et les risques potentiels de ces résidus ?
- Qu'en est-il de la réglementation sur les résidus de médicaments dans les milieux aquatiques ?
- Comment améliorer la situation actuelle ?

### 1.3. HYPOTHÈSE

L'hypothèse de départ qui a été retenue est que nous pouvons trouver nos médicaments cibles dans tous les compartiments du milieu aquatique mais qu'ils n'ont pas d'effets environnementaux notables sur le milieu aquatique.

Nous ferons une compilation des données existantes de **détection et quantification** du diclofénac et de l'ibuprofène dans chaque compartiment aquatique, y compris dans les sédiments. Nous noterons spécialement les quantités maximales trouvées pour comprendre la situation actuelle. En parallèle, nous analyserons aussi la capacité de biodégradation de nos deux substances durant leur parcours.

Les **effets** des substances actives présentes en très petites doses sur une longue période sont difficiles à prédire. Nous passerons en revue les tests écotoxicologiques réalisés concernant nos substances cibles et nous essayerons de cerner les effets potentiels connus sur l'environnement. L'impact potentiel sur l'homme sera également étudié, mais nous craignons qu'il ne puisse être démontré.

Puisque les substances actives sont faites pour agir sur le vivant et que leurs propriétés bioactives peuvent se maintenir longtemps, même après avoir été digérées ; il nous semble nécessaire de tenter de mieux appréhender les effets chroniques d'une longue consommation à faible dose. En outre, la surveillance des quantités de résidus et la réduction de leur

présence s'avèrent nécessaires afin d'anticiper leurs impacts sur l'environnement et sur la santé publique.

Dans la **recherche de solutions pour limiter les effets potentiels**, il faudra notamment viser la diminution de la diffusion de médicaments. Parmi les solutions éventuelles, on peut citer des mesures de communication et d'éducation, économiques et techniques.

Une des mesures à court terme et à faible coût est la diminution de l'utilisation des médicaments, avec notamment une consommation/utilisation rationnelle et une élimination adéquate des médicaments non utilisés (MNU). L'éducation et la formation des patients par les médecins et les pharmaciens, ainsi que des campagnes d'information publiques bien ciblées et récurrentes pourraient aider à atteindre cet objectif.

Ensuite, à l'heure actuelle, les stations d'épuration (STEPs) ne sont pas conçues pour dégrader les résidus pharmaceutiques qui se trouvent dans les eaux usées. Améliorer l'efficacité des STEPs pour ces produits constitue une mesure technique à moyen terme. Toutefois, les résidus de médicaments non biodégradables sont très difficilement éliminés et la conception des STEPs pour les dégrader est onéreuse.

L'idéal serait de créer et de promouvoir des médicaments dont la substance active se dégrade après leur utilisation, c-à-d, des médicaments avec le plus faible impact environnemental possible. Il s'agit de la pharmacie verte ou « green pharmacy ».

Enfin, il est important d'améliorer nos connaissances à propos du devenir des médicaments et de leurs effets dans l'environnement afin de mieux comprendre et évaluer la problématique et d'agir de manière adéquate. Dans cette optique, la promotion de la recherche serait un moyen essentiel pour atteindre ces objectifs.

#### 1.4. PRÉSENTATION DE LA MÉTHODOLOGIE

La méthodologie est basée sur la littérature afin de répondre aux différentes sous-questions se rapportant à la question centrale de recherche. Elle s'effectue par la collecte de documents de différentes sources et ensuite par l'analyse des informations recueillies afin d'en déduire certaines recommandations.

Afin de mieux **connaître les deux molécules** cibles (diclofénac et ibuprofène), nous détaillerons leurs voies de libération vers l'environnement, les données relatives à leur vente et leurs propriétés physico-chimiques. Ensuite, nous analyserons leur **devenir** lors du métabolisme et dans l'environnement. Nous parlerons de l'efficacité des STEPs dans

l'élimination de nos médicaments cibles et aussi lors du traitement de potabilisation. En continuation, nous examinerons les **quantités trouvées** dans les différents compartiments aquatiques. Ceux-ci comprennent : les eaux usées, les effluents des STEP, les eaux de surface, les eaux souterraines, les eaux destinées à la consommation, les eaux des estuaires et les eaux marines. Nous inclurons également les sédiments du milieu aquatique.

Afin de comprendre les **effets écotoxicologiques** et les **risques** environnementaux, nous développerons les modes d'action connus des médicaments cibles. Ensuite, nous parcourrons les tests écotoxicologiques aigus et chroniques, en essayant de déterminer les risques pour l'environnement. Nous parlerons du potentiel de bioaccumulation et de la problématique de l'effet de mélange. Finalement, nous parlerons des risques pour l'homme lors de la consommation de résidus de médicaments à travers l'eau destinée à la consommation. Puis, nous analyserons le **cadre législatif en Europe**, avec notamment l'évaluation de risques à réaliser dans le cadre du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

Pour conclure, nous pointerons les **recommandations** pour limiter la problématique des résidus de médicaments dans le but de prévenir leur impact environnemental. Nous soulignerons l'importance du développement des connaissances afin de pouvoir répondre de manière efficace à cette problématique. Et nous aborderons diverses recommandations pour faire face aux signaux précoces des effets sur l'environnement (ou « early warning »), parmi lesquels : la réduction de la consommation de médicaments, la prévention des rejets de l'industrie et des médicaments non utilisés, l'amélioration de l'efficacité des STEP et le développement de la pharmacie verte.

## 2. CARACTÉRISTIQUES DU DICLOFÉNAC ET DE L'IBUPROFÈNE

Dans ce chapitre, nous avons regroupé plusieurs informations. D'abord, nous allons parler des différentes voies de libération de nos médicaments cibles dans l'environnement. Ensuite, nous parlerons des quantités vendues. Et finalement, nous traiterons les propriétés physico-chimiques de nos médicaments cibles. Ces informations nous serviront d'une part à comprendre pourquoi nos médicaments cibles sont détectés fréquemment dans le milieu aquatique et d'autre part, à en savoir plus à propos de leurs réactions et de leur devenir dans l'environnement.

### 2.1. VOIES DE LIBÉRATION DES MÉDICAMENTS

Pour l'évaluation et la gestion des risques, il est nécessaire de connaître les différentes sources d'émission de médicaments dans l'environnement (cf. figure 1).

Les principales sources d'émission de médicaments dans l'environnement sont :

- La consommation ou l'utilisation de médicaments par les animaux et les humains. En particulier, à travers l'excrétion après consommation et le lavage de la peau dans le cas des médicaments topiques (à usage externe).
- L'élimination non appropriée des médicaments non utilisés (MNU), spécialement quand il s'agit du tout à l'égout.
- Les déversements des industries pharmaceutiques.

(Díaz-Cruz et Barcelo, 2004 et Williams, 2005; cités par Monteiro et Boxal, 2010).

Une autre source de dispersion de médicaments dans l'environnement est l'application de biosolides ou de boues issues des stations d'épuration (STEPs) comme fertilisant sur les sols agricoles (Oppel et al., 2004, Topp et al., 2008 et Xia et al., 2005 ; cités par Monteiro et Boxal, 2010) ou l'irrigation de sols à partir des eaux usées (Ternes et al., 2007 ; cités par Boxall et Ericson, 2012). La lixiviation des produits pharmaceutiques dans les eaux de ruissellement a été démontrée à partir de biosolides (Topp et al., 2008 ; cités par Boxall et Ericson, 2012). De cette manière que les résidus de médicaments peuvent arriver aux eaux souterraines.

Compte tenu des voies de libération des résidus de médicaments, de leur polarité et de leur faible volatilité, leur **principal réservoir** sera **le milieu aquatique**. En outre, il faut prendre en compte leur possible dispersion via la chaîne alimentaire (Fent et al., 2006).

Concernant les rejets atmosphériques de médicaments, il n'existe pas d'estimation sur les émissions qui pourraient survenir lors de l'incinération de ces produits. Mais grâce à

l'application des normes environnementales strictes pour les incinérateurs de déchets, et aux traitements des fumées, ces rejets sont à priori négligeables (AnP, 2008).

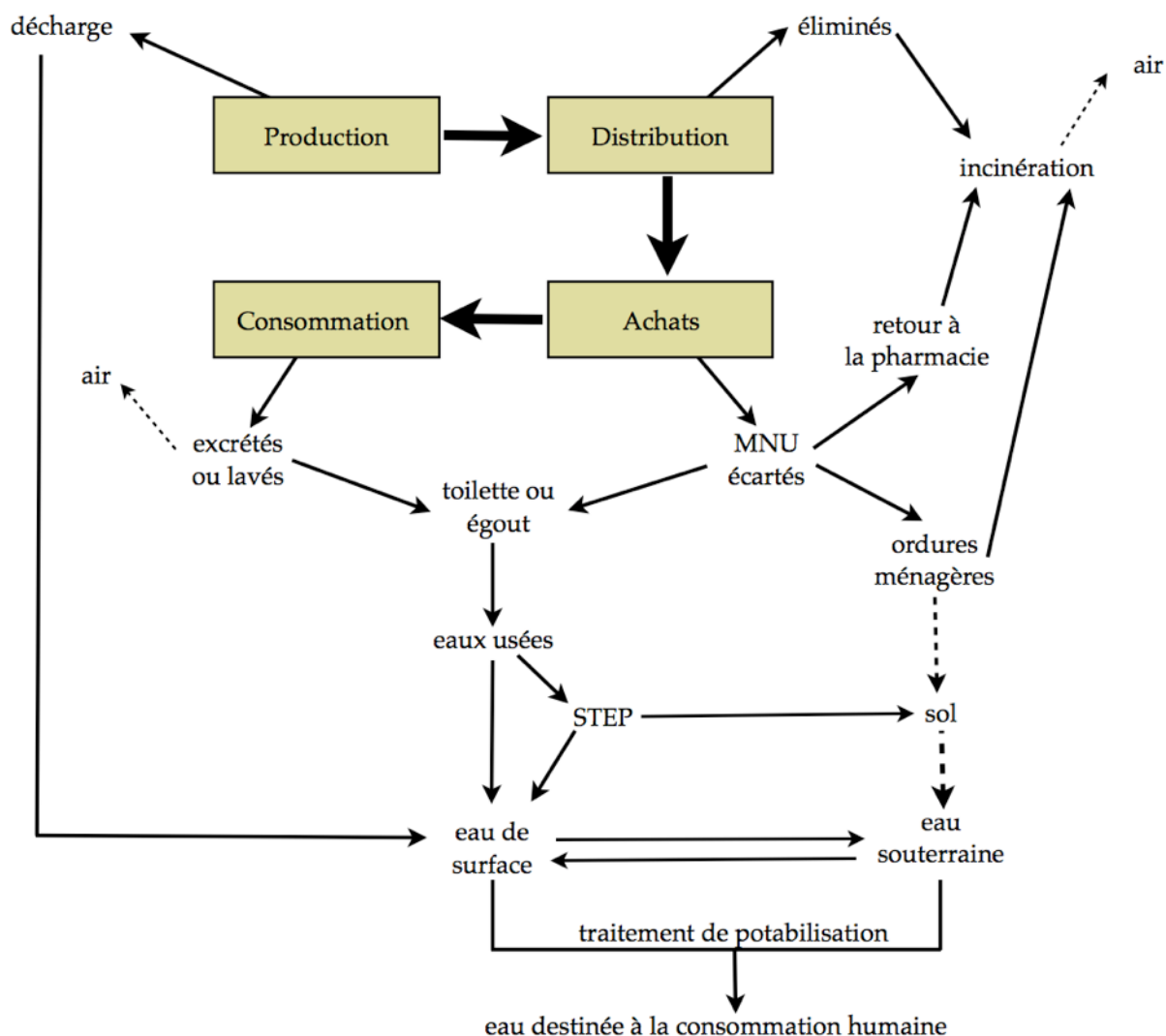


Figure 1 : Voies d'introduction de résidus du diclofénac et de l'ibuprofène dans l'eau.  
Inspiré de Glassmeyer et al., 2009 et de Casellas et al., 2010.

### 2.1.1. VIA LEUR CONSOMMATION

La principale voie d'introduction des résidus de médicaments dans l'environnement est liée à leur consommation. Une fois le médicament administré, il sera plus ou moins métabolisé, et donc, **excrété inchangé ou sous forme de métabolites**. La quantité excrétée dépend de la quantité de médicament consommée et de leur métabolisation. Cette dernière dépend à son tour du type de médicament et de l'individu en particulier (Bound et al., 2006).

#### Consommation humaine

Les excréations humaines (fèces et urines principalement), se retrouvent dans les eaux usées, puis dans les eaux de surface. Dans le meilleur des cas, au cours de leur parcours, ces eaux seront traitées au niveau d'une station d'épuration (STEP). Une fois que les molécules sont

libérées dans l'environnement, elles peuvent subir des processus de dégradation, d'hydrolyse, de photo-oxydation ou de conjugaison générant des **produits de transformation**. L'ensemble de ces molécules (molécules-mères, métabolites et produits de transformation), est appelé « résidus de médicaments » (Bouvier et al., 2010).

Les métabolites et produits de transformation ont une structure chimique différente de la molécule mère, souvent la propriété bioactive n'est pas conservée. Mais dans certains cas, ils deviennent des composants plus actifs que la molécule-mère et même plus persistants si la polarité augmente (Petrović et al., 2008). Il est donc intéressant de **connaître le pourcentage d'excrétion de la molécule mère et des principaux métabolites, ainsi que l'effet biologique des métabolites**. En fonction de ces données, il faudra parfois tenir compte des métabolites pour l'évaluation des risques environnementaux (Casellas et al., 2010). Sans oublier que des variations dans le taux d'excrétion pour un même médicament existent. Ces variations sont dues à l'idiosyncrasie de chaque personne : sexe, âge, hypoxie, nutrition et la fonction de la thyroïde (Park, 2001 ; cité par Bendz et al., 2005).

### **Application cutanée**

Les principales voies d'application du diclofénac sont la voie orale et la voie cutanée (Stülten et al., 2008). Heberer et Feldmann (2005) ont identifié l'application du **diclofénac par voie cutanée** comme la principale source de ses résidus dans les eaux usées. La raison est notamment le **faible taux d'absorption** du médicament par cette voie (Heberer et Feldmann, 2005). En outre, ils notent que des pertes se produisent dans des déchets urbains solides (serviettes en papier, bandes de gaze, etc.) (ibid). Et concernant la partie du médicament qui est absorbée par les vêtements, elle passera directement aux eaux usées lors du lavage de ceux-ci (ibid).

### **Consommation animale**

Pour les animaux, les résidus vont aller normalement soit directement dans le sol, soit indirectement, du fait de l'épandage des lisiers et des purins sur les terrains agricoles. Dès leur présence au niveau du sol, les résidus de médicaments peuvent percoler jusqu'aux eaux de surface et souterraines. Cependant, les principales classes de médicaments utilisées dans les élevages ne concernent pas nos deux médicaments cibles mais plutôt les antibiotiques, les antiparasitaires et les hormones (AnP, 2008). En conséquence, cette voie de libération des médicaments ne sera pas développée dans ce mémoire.

### 2.1.2. VIA L'ÉVACUATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS

La deuxième voie la plus importante d'introduction de résidus de médicaments dans l'environnement l'élimination des médicaments non utilisés (MNU) (Bound et al., 2006) ou plutôt, leur mauvaise élimination.

Les **raisons d'accumulation des MNU** chez les particuliers sont principalement liées à une amélioration de l'état de santé du patient avant consommation complète des médicaments achetés, aux conditionnements (vente en quantité excessive), au dépassement de la date de péremption du médicament, à la mort du patient ou au changement de traitement (Braund et al., 2009) et (Ekedahl, 2006 ; cité dans Persson et al., 2009).

*Tableau 1 : Pourcentage de médicaments utilisés complètement par rapport aux médicaments achetés. Pourcentage de médicaments non utilisés qui sont jetés avec les ordures ménagères, aux toilettes ou à l'égout, retournés à la pharmacie et ceux non jetés.*

|                            | Suède                                  | Royaume-Unis <sup>1</sup>                  | Nouvelle Zélande <sup>2</sup>       | Etats-Unis                                              | Kuwait                                                |
|----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| répondants                 | 1000                                   | 384                                        | 452                                 | 500                                                     | 300                                                   |
| médicaments utilisés       | 70 %                                   | 52,8 %                                     | Sans donnés                         | 2,0 %                                                   | Sans donnés                                           |
| ordures ménagères          | 3 %                                    | 63,2 % (69,6 %)                            | 51 % (80 %)                         | 54,0 %                                                  | 76,5 %                                                |
| aux toilettes ou à l'égout | 0 %                                    | 11,5 % (10,9 %)                            | 19 % (1 %)                          | 35,4 %                                                  | 11,2 %                                                |
| retournés à la pharmacie   | 43 %                                   | 21,8 % (18,5%)                             | 24 % (13 %)                         | 1,4 %                                                   | 11,9 %                                                |
| non jetés                  | 55 % (attendant la date de péremption) | 3,5 % non jetés ou enterrés dans le jardin | Sans donnés (2,4 % jetés ou brûlés) | 7,2 %                                                   | Sans donnés (8,5% donné à un ami)                     |
| sources                    | Persson et al., 2009                   | Bound et al., 2006                         | Braund et al., 2009                 | Kuspis et Krenzelok, 1996 ; cités par Tong et al., 2011 | Abahussain et al., 2006 ; cités par Tong et al., 2011 |

<sup>1</sup> Concernant l'étude au Royaume-Unis, les données entre parenthèses sont spécifiques aux antidouleurs.

<sup>2</sup> Pour la Nouvelle Zélande, le pourcentage concerne les médicaments solides comme les comprimés et les capsules et entre parenthèse les onguents et les crèmes.

Le moyen idéal d'élimination de MNU est **l'incinération** à haute température (vers 1.200°C) (Gray et al., 1999). Cette voie de destruction des médicaments nécessite la mise en place

d'une structure et d'un processus spécifique assez coûteux (incinérateur pour produits toxiques) que nous retrouvons essentiellement dans les pays industrialisés.

Quelques enquêtes ont été réalisées dans divers pays à travers le monde concernant les médicaments périmés et/ou non utilisés et leur mode d'élimination (cf. tableau 1). Par exemple, selon une étude réalisée au Royaume Uni, environ 50% des médicaments achetés sont entièrement consommés, le reste deviendra des MNU. Selon cette même étude, l'élimination des MNU est effectuée dans 60% des cas via les ordures ménagères, tandis qu'environ 20% sont remis à la pharmacie et finalement plus de 10% sont jetés à l'égout ou aux toilettes (Bound et Voulvoulis, 2004 ; cités par AnP, 2008).

Dans l'Union européenne, certaines notices de médicaments mentionnent : « *Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout (ou avec les ordures ménagères). Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement* »<sup>5</sup>. En dépit de ce message, un grand nombre de personnes ne retournent pas les MNU à la pharmacie et ne savent pas comment s'en débarrasser. Une grande partie de la population jette les MNU dans les déchets ménagers ou pire : à l'égout (cf. tableau 1). Dans le premier cas, les médicaments présents **dans les décharges peuvent être lessivés** et atteindre le milieu aquatique si les décharges ne sont pas bien étanches (Barnes et al., 2004 et Slack et al., 2005 ; cités par Glassmeyer et al., 2009). Cette élimination peut potentiellement avoir des impacts futurs. Si les déchets ménagers sont incinérés, comme c'est le cas de la région de Bruxelles capitale, ce risque est évité. Dans le cas de **l'élimination des MNU via l'égout ou les toilettes**, les médicaments sont envoyés **directement dans les eaux usées**. En revanche, le système de **collecte de médicaments** par les pharmacies ou autres est un moyen sûr de destruction des médicaments, car ils sont envoyés **à l'incinération**.

Depuis 2004, les états membres de l'Union européenne doivent veiller à ce que des systèmes de collecte, des médicaments non utilisés, appropriés soient mis en place selon les directives de l'Union européenne 2001/83/CE et 2004/27/CE (Persson et al., 2009). En Suède, un système de collecte est en place depuis 1971 et actuellement 85% de la population sait comment se débarrasser des MNU (Persson et al., 2009). Pratiquement personne ne jette de médicaments à l'égout. A l'heure actuelle, même s'il n'y a pas énormément de données, les enquêtes existantes (cf. tableau 1) suggèrent que le cas de la Suède est exceptionnel.

---

<sup>5</sup> Modèle des documents d'information des médicaments humains disponible sur le site de l'EMA : Quality Review of Documents human product-information template version 8.

Aux Etats-Unis le premier guide fédéral à ce sujet date de 2007. A l'inverse de l'Europe, il est recommandé de jeter les MNU avec les ordures ménagères en prenant la précaution de les mélanger avec une substance désagréable, comme de la litière pour chat, en dissimulant le contenu pour éviter le détournement qui pourrait entraîner des empoisonnements accidentels (Glassmeyer et al., 2009). Il est également recommandé de jeter les produits les plus dangereux à l'égout. Finalement, le système collecte de médicaments (ou « take-back ») est suggéré quand celui-ci est disponible (Ruhoy et Daughton, 2007).

Enfin, les ménages ne sont pas l'unique source de médicaments non utilisés. Les hôpitaux et autres établissements de santé génèrent 3% de déchets chimiques et de produits pharmaceutiques du total de leurs déchets (WHO, 2011 ; cité par Abahussain et al., 2012) ; toutefois, le secteur de la santé dispose de procédures appropriées pour l'élimination des MNU (Burke et Smith, 2006 ; cités par Ruhoy et Daughton, 2007).

### **2.1.3. VIA LES DÉVERSEMENTS PROVENANTS DE L'INDUSTRIE**

Les rejets des sites de fabrication sont régulés par des normes environnementales très globales<sup>6</sup>, ne tenant pas compte de la libération de substances actives dans l'environnement (Larsson, 2008). En Europe et en Amérique du Nord, le gaspillage des substances actives est estimé réduit en raison de leur valeur élevée et des Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ainsi, même si la présence des substances actives dans les rejets sont considérées comme négligeables (Kümmerer et Schuster, 2008), « il n'est pas impossible que des rejets de substances pharmaceutiques puissent se produire » (AnP, 2008).

Dans des pays en développement, comme l'Inde et la Chine, des résidus de médicaments ont été trouvés en grandes quantités dans les effluents des industries pharmaceutiques (de l'ordre du mg/l) (Larsson et al., 2007 et Li et al., 2008a,b ; cités par Kümmerer et Schuster, 2008). Une des raisons qui pourrait expliquer des pertes si importantes pourrait être la faible valeur du coût de production de la substance active dans ces pays. En effet, le prix d'exportation de la substance active, fabriquée dans ces pays, a été évalué à seulement 1,5% de la valeur du prix de vente du produit final commercialisé en Suède en octobre 2004 (www.lfn.se ; cité par Larsson, 2008). Nous signalons que l'Inde et la Chine sont de très grands fabricants de substances actives, notamment de médicaments génériques<sup>7</sup>. En effet, ils ont produit 44,6% de la production mondiale des génériques en 2005, et il a été estimé que ce

---

<sup>6</sup> Ces normes reprennent notamment les analyses de la DBO, la DCO, les hydrocarbures non polaires, les phosphates, les nitrates, les nitrites, les cyanures, le chlore, les matières en suspension et la température.

<sup>7</sup> Un médicament générique est la copie d'une spécialité princeps (première spécialité fabriquée et commercialisée) et dont le brevet est tombé dans le domaine public (Taousse et al., 2007).

chiffre atteindrait 60% en 2010 (CPA, 2006 ; cité par Larsson, 2008). En outre, plus de 75% de la production des substances actives était destinée à l'exportation en 2005 (Mangia, 2005). Ces données peuvent nous donner une idée de l'impact de la consommation de médicaments en Europe hors de nos frontières.

Certains fabricants d'Europe et d'Amérique ont déclaré que leurs déversements n'étaient pas du même ordre que le cas rapporté en Inde (commenté ci-dessus). Or, ces fabricants ne publient pas leurs données (Larsson, 2008). Ce manque d'information ne permet pas de bien évaluer les sources d'émission. La recherche de substances actives déversées pourrait être facilitée si les firmes communiquaient pour chaque site de production, la quantité et le type de produits, ainsi que les méthodes d'analyse dont elles disposent (AnP, 2008).

Malgré la rareté des études concernant les rejets des industries pharmaceutiques, nous trouvons quelques cas intéressants. Tout d'abord, une analyse faite dans le Rhin, à Mayence (Allemagne), dans un site en lien avec plusieurs sites de fabrication, a estimé les rejets à 45 kg/jour pour le diclofénac (Ternes, 2001 ; cité par AnP, 2008). En Norvège, une haute émission a aussi été révélée (Thomas, 2008 ; cité par Kümmerer, 2009). Puis, en Corée du Sud, une étude récente a détecté jusqu'à 203 µg/l de diclofénac dans les eaux usées issues de sites de fabrication de produits pharmaceutiques, avec une médiane de 181 µg/l (Sim et al., 2011). Et jusqu'à 19,2 µg/l dans l'effluent de la STEP de ces eaux (ibid). Finalement, grâce à une étude effectuée entre 2004 et 2009, les scientifiques de l'USGS (U.S. geological survey) ont constaté que les sites de fabrication **peuvent être une source notable** de rejets de médicaments dans l'environnement avec des concentrations dans les effluents entre 10 à 1.000 fois plus importantes que la normale (USGS, 2010).

Concernant le transport et le stockage des médicaments, aucune donnée n'est actuellement disponible (Kümmerer, 2009).

#### 2.1.4. VIA LES BIOSOLIDES

La valorisation des boues d'épuration en agriculture, ou l'utilisation des eaux usées pour l'irrigation peut provoquer un transfert de polluants, dont des résidus de médicaments. Il s'agit d'une **source mineure** de contamination comparé aux rejets des eaux usées, mais elle peut être considérable pour les produits pharmaceutiques qui s'adsorbent sur les particules (Kleywegt et al., 2007). A ce jour, les **données** quantifiant ces flux sont **quasi-inexistantes** (Bocaly, 2010). Toutefois, les biosolides doivent être gérés et contrôlés afin de diminuer le risque de contamination vers les eaux souterraines.

### 2.1.5. VIA LES REJETS DES ÉTABLISSEMENTS DE SOINS DE SANTÉ ET LES HÔPITAUX

Les concentrations de résidus de médicaments dans les eaux usées des hôpitaux sont souvent plus élevées que dans les eaux usées municipales (Kümmerer, 2009). A titre d'illustration, la pollution de 1.000 lits correspond à une ville de 10.000 habitants (Hartemann et al., 2005 ; cités par Boillot, 2008). Néanmoins, la quantité totale est beaucoup plus faible car le nombre moyen de personnes hospitalisées est inférieur à 1% de la population totale. Les eaux usées hospitalières sont souvent rejetées aux égouts municipaux sans aucun traitement, parfois une chloration préalable est réalisée (Verlicchi et al., 2010). La dilution des eaux usées hospitalières avec les eaux usées municipales est donc une pratique courante (ibid). Kümmerer et Helmers (2000) indiquent que, pour chaque unité d'eau usée d'hôpital, il y a 100 unités d'eau usée municipale (Kümmerer et Helmers, 2000 ; cités par Kümmerer, 2010).

Même si les rejets des hôpitaux sont considérés comme une **source d'importance mineure** (Kümmerer, 2010), il est légitime de se poser la question de la pertinence du traitement spécifique des effluents des hôpitaux comme un objectif environnemental et économique raisonnable (ibid). De plus, certains médicaments sont fortement utilisés dans ces établissements, par exemple, les produits cytotoxiques et les produits de contraste qui présentent un impact important et une faible biodégradabilité (Garric et Ferrari, 2005).

## 2.2. DONNÉES RELATIVES À LA VENTE

Les données relatives à la consommation ou à la vente de médicaments ne sont pas facilement disponibles. Les données concernant les chiffres d'affaires sont souvent plus facilement obtenues que les quantités fabriquées ou vendues (AnP, 2008). De cette manière, la vente et la consommation sont souvent basées sur des **estimations** (Fent et al., 2006). De plus, les données de vente annuelle incluent principalement les médicaments soumis à prescription médicale. Les **médicaments en vente libre**, c-à-d, vendus sans prescription **en pharmacie ou sur internet**, ne sont **pas pris en considération** dans la plus part des pays. En conséquence, les quantités réelles sont incertaines et **probablement beaucoup plus élevées que celles estimées**.

En général, le groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représente la classe de médicaments la plus vendue comparé à d'autres groupes thérapeutiques (Blasco et Delvals, 2008). En Europe, la vente d'ibuprofène atteint les 1.480 tonnes par an, et celle du diclofénac les 190 tonnes par an (cf. annexe 1). Mais, nous pouvons supposer que cette quantité est beaucoup plus élevée en raison de la vente libre de ces médicaments.

Il existe diverses raisons à l'**augmentation de la consommation** de médicaments. Les principales sont :

- L'augmentation de la population.
- L'augmentation du nombre de personnes âgées, celles-ci consommant souvent une plus grande quantité de médicaments.
- L'augmentation des standards de vie et la mise sur le marché de médicaments moins chers qui permettent un plus grand accès aux médicaments et plus spécialement dans les pays émergents (Kümmerer, 2010).

## 2.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Pour comprendre le devenir des médicaments dans le métabolisme, dans les STEP's et dans l'environnement, il faut s'intéresser à leurs propriétés physico-chimiques. En effet, le comportement et la mobilité des nos médicaments dans l'eau va dépendre principalement de la solubilité, du pKa, du logKow, du logD, du Koc et du Kd. En continuation, nous allons expliquer la signification de chacune de ces propriétés et leur influence sur le comportement du médicament dans l'environnement. Cependant, comment nous allons le voir, il existe encore de nombreuses inconnues dans le comportement réel des molécules dans l'environnement (Fent et al., 2006).

- La **solubilité** indique la quantité maximum de soluté qui se dissout dans l'eau à une température déterminée (Jjemba, 2006). L'**ibuprofène** possède une **faible** solubilité. De son côté, la solubilité du **diclofénac** est discutée (cf. tableau 2). Dans la littérature, les **valeurs** de solubilité du diclofénac **varient significativement** (Llinàs et al., 2007). Le comité de la Commission européenne SCHER<sup>8</sup> signale l'importance de ce problème (SCHER, 2011). En général, si la solubilité est faible (mg/l), la biodisponibilité sera faible et en conséquence la toxicité sera également faible ; par contre le potentiel de bioaccumulation sera élevé. Et si la solubilité est élevée (g/l), la biodisponibilité sera normalement plus importante, la toxicité sera potentiellement plus élevée et la bioaccumulation improbable. Nous ne pouvons utiliser ces valeurs que comme estimation, puisque la biodisponibilité, la toxicité et le potentiel de bioaccumulation dépendent en même temps d'autres facteurs.
- Le **pKa** est la **constante de dissociation** : il décrit le degré d'ionisation d'un acide en solution. Le pKa du diclofénac et celui de l'ibuprofène indiquent qu'ils existent partialement sous leur forme dissociée **dans l'eau** (en **forme d'anion**) (HSDB, 2012). Le degré d'ionisation influence la biodisponibilité des molécules, leur réactivité chimique et

---

<sup>8</sup> Scientific Committee on Health and Environmental Risks

physique et en conséquence, leur devenir dans l'environnement. De plus, la charge ionique affecte le potentiel à participer à des processus d'échanges d'ions omniprésents dans les sols et les boues activées issues des STEP (Cunningham, 2008). Le diclofénac et l'ibuprofène sont des acides faibles ce qui leur confère une **faible tendance à l'adsorption par les boues** à pH neutre (Fent et al., 2006). Mais cette dernière augmente avec la diminution du pH (ibid). D'autre part, leurs métabolites conjugués adhèrent plus facilement aux boues des STEP (ibid).

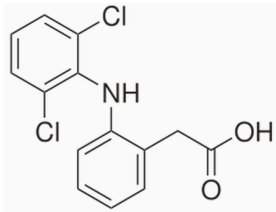
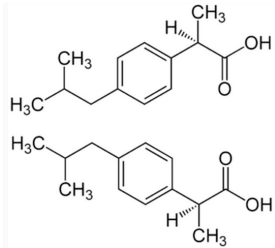
- Le **coefficient de partage octanol-eau (logKow**, aussi appelé logP) montre le caractère hydrophobe/hydrophile de la molécule (Casellas et al., 2010). Il mesure la tendance d'une molécule à partir avec les lipides (ou graisses), et peut donner une idée de l'**adsorption** dans la biomasse et de la **distribution** entre les différents compartiments de l'environnement (Cunningham, 2008). A titre indicatif, les composés de haut poids moléculaire et haut logKow (supérieur à 5) sont facilement adsorbés par les sédiments et peuvent être retirés par coagulation (Vieno et al., 2007 ; cités par Pal et al., 2010). D'un autre côté, les composés avec un bas logKow (inférieur à 2,5), ont un faible taux d'adsorption dans les solides et ils restent donc dans le milieu aquatique (Mompelat et al., 2007 ; cités par Pal et al., 2010). **En théorie**, le diclofénac et l'ibuprofène, qui possèdent tous les deux un logKow supérieur à 3, devraient posséder un **potentiel de bioconcentration élevé** dans les organismes. Toutefois, Meredith-Williams et al. (2012) affirment que le **logKow** n'est **pas un bon descripteur** pour l'adsorption dans le cas **des substances ionisables** (Meredith-Williams et al., 2012).
- Le **coefficient de partition octanol/eau corrigé (logD ou logDow)**, tient compte des espèces ioniques. En conséquence, il est un meilleur paramètre que le logKow pour beaucoup de produits pharmaceutiques (Boxal et Ericson, 2012), dont nos médicaments cibles. Scheytt et al. (2005a), suivant le guideline 107 de l'OCDE (Organisation pour la coopération et le développement économique), obtiennent respectivement comme **valeurs logD 1,90 et 2,48 pour le diclofénac et l'ibuprofène** (Scheytt et al., 2005a). Ces valeurs sont **plus faibles que le logKow** car le diclofénac et l'ibuprofène sont présents principalement sous leur forme dissociée (ibid). Le logD indique un **faible potentiel de bioaccumulation** pour l'ibuprofène et le diclofénac.

Les interactions avec les constituants du milieu (eau, sol et sédiments), vont aussi influencer les devenir des résidus de médicaments. Même si la nature du terrain (granulométrie et

minéralogie principalement) est déterminante (Casellas et al., 2010), deux valeurs nous donnent une idée du comportement possible des substance : le Koc et le Kd.

- Le **Koc** est le **coefficient de distribution normalisé de partition matière organique/eau**. Il donne une idée de l'adsorption sur la matière organique et en conséquence aux boues activées de la STEP (Chefetz et al., 2008 et Poerschmann et Kopinke, 2001 ; cités par Casellas et al., 2010). Le Koc suggère une légère mobilité dans le sol pour l'ibuprofène et une mobilité modérée pour le diclofénac (HSDB, 2012). Par contre, le Koc **n'est pas un bon descripteur** parce qu'il tient seulement compte du composé sous sa forme neutre (pas des substances ionisables) et que l'ionisation est un facteur important dans les mécanismes d'adsorption (Boxall et Ericson, 2012).
- Le **Kd** (aussi exprimé comme logKd) est le **coefficient de distribution eau-solide**. Il indique la **mobilité** de la substance à travers le sol (Boxall et Ericson, 2012). D'une part, comme pour le logD, l'ionisation des substances influence les mécanismes d'adsorption (ibid). D'autre part, le Kd est **lié aux caractéristiques du sol**, notamment à la texture, à la présence ou non d'argile et à la granulométrie (Gielen et al., 2009, Kay et al., 2005, Scheytt et al., 2005 et Yu et al., 2009 ; cités par Casellas et al., 2010) ce qui conduit à une large gamme de comportements différents (Boxall et Ericson, 2012). En conclusion, pratiquement chaque sol aura un Kd spécifique. De cette manière, quand un résidu de médicament se trouve en surface d'un sol, lors de l'infiltration vers la nappe, la molécule peut être plus ou moins retenue. Les données obtenues par Scheytt et al. (2005) (cf. tableau 2), indiquent les valeurs Kd pour deux sédiments différents (Scheytt et al., 2005). Ces valeurs démontrent une **mobilité élevée de nos médicaments cibles à travers les sédiments d'aquifères naturels** (ibid). Les valeurs obtenues par Carballa et al., (2008) (cf. tableau 2) indiquent que **nos médicaments cibles ne sont pas adsorbés de manière significative dans les biosolides** (Carballa et al., 2008). Ces valeurs changeront si la matrice ou le sol est différent (Boxall et Ericson, 2012), ou si le pH ambiant est différent, en raison de l'acidité de nos médicaments cibles (Carballa et al., 2008). De cette manière, les **extrapolations** peuvent être **inappropriées** (Boxall et Ericson, 2012).

Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques du diclofénac et de l'ibuprofène.

|                       | Diclofénac                                                                        | Ibuprofène                                                                         | Source                                              |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| N° CAS                | 15307-79-6                                                                        | 15307-86-5                                                                         | Wikipédia, 2012 et 2012a                            |
| Formule               |  |  |                                                     |
| Poids moléculaire     | 249,149 g/mol                                                                     | 206,280 g/mol                                                                      |                                                     |
| Solubilité dans l'eau | 21,3 g/l                                                                          |                                                                                    | Novartis MSDS ; cité par Hoeger et al., 2008        |
| Solubilité dans l'eau | 2,37 mg/l                                                                         | 21 mg/l                                                                            | Monteiro et Boxal, 2010                             |
| pKa                   | 4,15                                                                              | 4,91                                                                               |                                                     |
| logKow                | 4,51                                                                              | 3,97                                                                               |                                                     |
| logD                  | 1,90                                                                              | 2,48                                                                               | Scheytt et al., 2005a                               |
| logKoc                | 2,20 - 3,42                                                                       | 1,82 - 3,12                                                                        | Carballa et al., 2008a ; cités par Pal et al., 2010 |
| logKd                 | 1,26 - 2,18                                                                       | 1,00 - 1,78                                                                        |                                                     |
| Kd (sédiments)        | 0,55 - 4,66                                                                       | 0,18 - 1,69                                                                        | Scheytt et al., 2005                                |

### 3. EVOLUTION ET TRANSFORMATION DES MÉDICAMENTS APRÈS CONSOMMATION

La principale voie d'introduction des médicaments dans l'environnement se fait à travers leur consommation. A l'intérieur du corps, les substances actives des médicaments peuvent subir des changements structuraux et devenir d'autres substances appelées « **métabolites** ». Une fois excrétés, les médicaments sont déversés dans l'environnement, principalement dans le milieu aquatique à travers les eaux usées. Dans l'environnement, ils peuvent encore subir des dégradations et des réactions qui donnent lieu à des substances appelées « **produits de transformation** ».

Dans ce chapitre, nous allons suivre le parcours de nos médicaments cibles dès leur consommation. Nous verrons d'abord les réactions et les dégradations pendant le métabolisme et ensuite, dans l'environnement. Puis, nous analyserons la dégradation des médicaments dans les eaux usées lors du passage dans la station d'épuration et également dans les stations de potabilisation. Finalement, nous ferons une compilation de données reprenant les quantités détectées de diclofénac et d'ibuprofène dans les différents compartiments du milieu aquatique.

#### 3.1. MÉTABOLISME

Après leur absorption dans le corps, les médicaments seront plus ou moins métabolisés. Plus une substance est métabolisée, moins son taux d'excrétion sera élevé. L'idéal étant que le taux d'excrétion soit le plus bas possible.

Le métabolisme des médicaments a lieu en deux phases consécutives (I et II). La phase I consiste habituellement en une oxydation ou une hydrolyse, avec l'ajout systématique d'un groupe fonctionnel. La phase II consiste généralement en une conjugaison avec l'attachement d'une molécule polaire, comme un acide glucuronique (cf. figure 2), un sulfate, un acétate ou un acide aminé. Les métabolites conjugués de la phase II sont plus polaires, par conséquent, ils sont plus hydrosolubles (Wilkinson, 2001 ; cité par Monteiro et Boxall, 2010) et (Kalgutkar et al., 2002 ; cités par Khetan et Collins, 2007). Normalement, les métabolites sont moins bioactifs que leur molécule-mère, mais dans certains cas, une augmentation de leur toxicité est observée (Kümmerer, 2008).

La figure 2 montre un cas de **métabolisme de l'ibuprofène**. Lors de la phase I, un groupe -OH vient s'attacher à l'ibuprofène. Et lors de la phase II, ce métabolite **devient un conjugué glucuronide**.

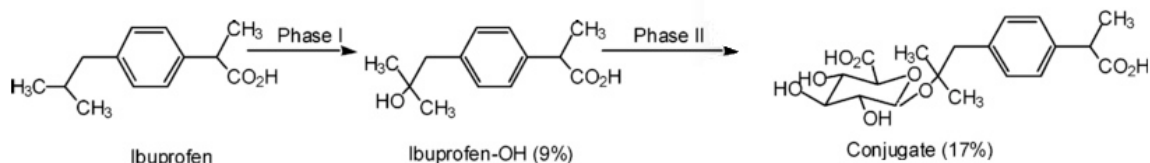


Figure 2 : Ibuprofène et sa métabolisation.

Source : Khetan et Collins, 2007.

L'**ibuprofène** est **excrété à moins de 10%** de la quantité de médicament ingérée **sans aucun changement** dans l'urine (Khetan et Collins, 2007). Ses principaux métabolites sont l'hydroxy- et le carboxy-ibuprofène et l'acide carboxy-hydratropique (Stumpf et al., 1998 et Buser et al., 1999 ; cités par Heberer, 2002). Khetan et Collins (2007) signalent que les **métabolites** de l'ibuprofène sont **inactifs** (Khetan et Collins, 2007).

Concernant le **diclofénac**, une étude estime la **proportion excrétée** de médicament inchangé comme **modérée (6 - 39%)** (Jjemba, 2006). Concernant ses métabolites, la part excrétée de son métabolite principale, le **4'-hydroxydiclofénac (4'-OH-DCF)**, est de **20%** lors de la phase I du métabolisme (Sadezky et al., 2008). Pérez et Barceló (2008) considèrent que le 4'-OH-DCF doit être pris en compte dans l'évaluation des risques environnementaux (Pérez et Barceló, 2008). Les autres métabolites du diclofénac sont notamment le 5-hydroxydiclofénac (5'-OH-DCF), le 3'-hydroxydiclofénac et le 4',5-dihydroxydiclofénac (Stierlin et al., 1979 ; cités par Scheurell et al., 2009). Le principal métabolite de la phase II est le b-O-acyl glucuronide (cf. figure 3) (Lee et al., 2012). Le taux d'excrétion des métabolites conjugués est estimé <1% (Ternes, 1998 ; cité par Bendz et al., 2005).

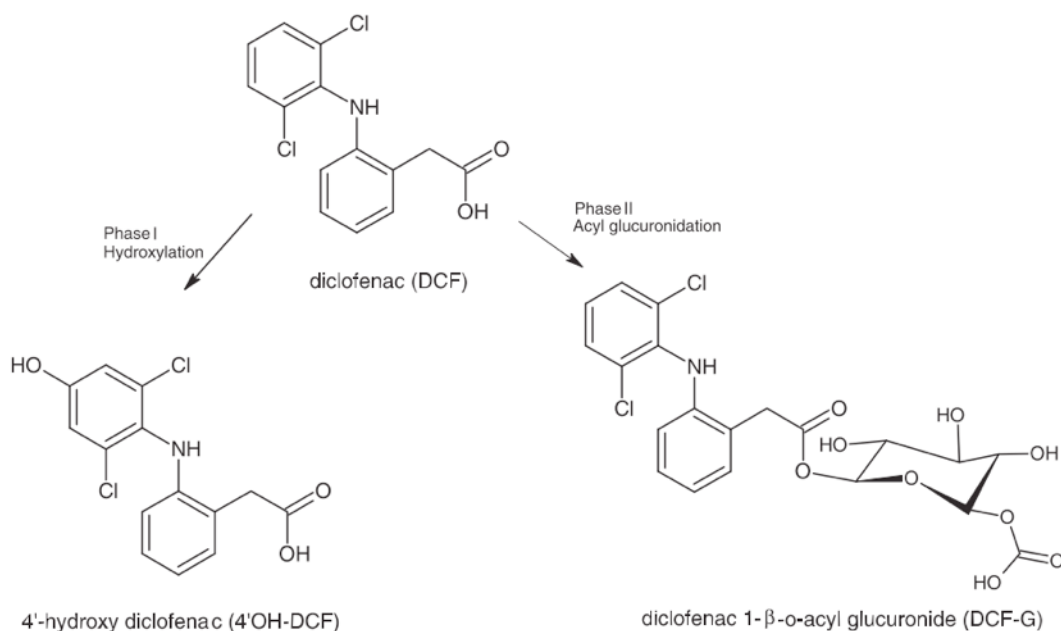


Figure 3 : Diclofénac et ses principaux métabolites lors de la phase I et II du métabolisme.

Source : Lee et al., 2012

Les métabolites conjugués peuvent se régénérer dans leur molécule-mère, notamment lors de leur passage par une STEP (Lee et al., 2012). Cette transformation est appelée déconjugaison. Celle-ci peut se produire entre autres, chez le métabolite conjugué du diclofénac (ibid).

### 3.2. TRANSFORMATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

Les trois principaux processus d'élimination des substances actives dans l'environnement sont généralement l'**adsorption**, la **biodégradation** et la **photodégradation** (Meisel et al., 2009).

La dégradation d'un médicament est caractérisée par sa demi-vie ( $t_{1/2}$ ), c-à-d, le temps nécessaire pour que se produise la transformation de 50% du produit. Quand la dégradation est incomplète, les résidus de médicaments peuvent se transformer dans des produits de transformation intermédiaires (Heidler et Halden 2008 ; cités par Casellas et al., 2010).

Le **diclofénac** est réputé **non persistant dans le milieu aquatique**, avec une demi-vie moyenne de moins d'un jour et **facilement photodégradable** ( $t_{1/2} = 4$  h) (Buser et al., 1998 et Ayscough et al., 2000 ; cités par Ashton et al., 2004). D'autres auteurs parlent d'une demie-vie de 8 jours (Tixier et al., 2003 ; cités par Garric et Ferrari, 2005) ou 5 jours (Andreozzi et al., 2003). Buser et al. (1998) corroborent une haute dégradation photolytique dans un lac en Suisse (Buser et al., 1998b ; cités par Heberer, 2002). Dans tous les cas, la lumière solaire a induit une photodégradation significative du diclofénac. La photodégradation dépend de l'irradiation, mais aussi d'autres paramètres comme les conditions d'eutrophie, la quantité de matières en suspension ou la profondeur du cours d'eau (Heberer, 2002).

Certaines études de modélisation ont été réalisées pour identifier les **produits de transformation** du diclofénac par photolyse (Moore et al., 1990; Poiger et al., 2001 et Agueera et al., 2005 ; cités par Scheurell et al., 2009). Le principal produit formé est l'acide 8-chlorocarbazole-1-yl-éthanoïque (cf. figure 4), suivi par 20 autres produits. Puis, le 1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2H-indole-2-one a été identifié, selon une autre étude, comme un artefact potentiellement formé au cours de l'extraction en phase solide dans des conditions acides (Reddersen et Heberer, 2003 ; cités par ibid). Celui-ci a une toxicité plus élevée que celle du diclofénac (ibid).

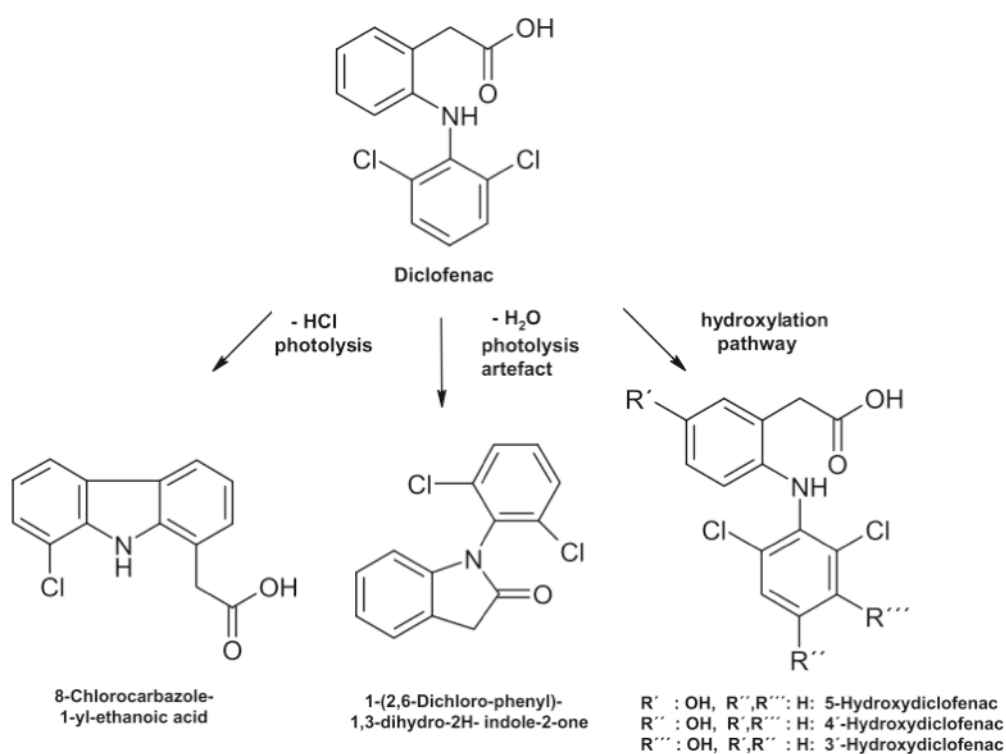


Figure 4 : Structure du diclofénac et de ses produits de transformation.

Source : Scheurell et al., 2009.

Plusieurs auteurs (Liu et Williams, 2007 et Yamamoto et al., 2009) établissent des valeurs de **photodégradation** de l'**ibuprofène** relativement **basses** (Yamamoto et al., 2009). Une étude *in situ* dans un lac, corrobore que l'ibuprofène est peu photodégradable. En revanche, il est susceptible d'être significativement éliminé par sédimentation, grâce à son coefficient d'adsorption élevé dans les conditions de l'étude (Tixier et al., 2003 ; cités par Garric et Ferrari, 2005).

Les données du temps de **persistance** dans le milieu aquatique pour l'**ibuprofène** **varie d'un auteur à un autre**, avec des valeurs de demi-vie qui vont de 50 jours (Singer et al., 2002 ; cités par Ashton et al., 2004) à moins d'un jour (Richardson et Bowron, 1985 ; cités par *ibid*), en passant par une demi-vie de 32 jours (Tixier et al., 2003 ; cités par Garric et Ferrari, 2005). Comme nous allons le voir dans le point suivant, l'ibuprofène est facilement biodégradable dans les STEP. En revanche, Yamamoto et al. (2009) indiquent une relative résistance à la biodégradation dans les eaux de surface, avec une demi-vie supérieur à 120 heures (Yamamoto et al., 2009). La relativement faible biodégradabilité dans le milieu aquatique, associée à la relative résistance à la photodégradation, suggèrent que les résidus d'ibuprofène peuvent rester intacts pendant de très longues périodes dans l'environnement, s'ils ne sont pas éliminés pendant le traitement dans la STEP (*ibid*).

Nous parlerons des mécanismes d'adsorption et de biodégradation dans le point suivant.

### 3.3. TRAITEMENT DANS LES STEP<sub>s</sub>

Le traitement des eaux usées a pour objectif de rendre l'impact des rejets d'eau acceptable pour le milieu naturel récepteur. En continuation nous allons détailler les différentes étapes des STEP<sub>s</sub>. Puis, nous analyserons les deux principaux mécanismes d'élimination de résidus de médicaments dans les STEP<sub>s</sub> : l'adsorption et la biodégradation. Finalement, nous aborderons l'efficacité des STEP<sub>s</sub> dans l'élimination du diclofénac et de l'ibuprofène.

#### Etapes d'une STEP

Les étapes de traitement de l'eau usée dans une STEP peuvent inclure :

- Prétraitement : élimination des débris de grande taille (passage par des grilles), des sables (par décantation) et des huiles et des graisses (par injection de microbulles d'air).
- Traitement primaire : abattement des matières en suspension par décantation ou flottaison, souvent avec l'aide de coagulants et de floculants. La matière décantée forme des boues.
- Traitement secondaire : abattement de la matière organique par un traitement biologique (boues activées, biofiltres...). Les eaux rentrent dans un bassin d'aération appelé réacteur biologique (Aquawal, s.d.). Ici, les bactéries vont dégrader la matière organique et les autres polluants grâce à la présence d'oxygène (ibid). Puis, les eaux sont transférées dans le bassin de décantation secondaire, où les floccs formés de bactéries vont sédimenter. Ces floccs de bactéries vont constituer des boues. Une partie des boues sont réutilisées (recirculation) pour ensemencher le bassin et les boues en excès sont écartées pour traitement (voir figure 5). Le traitement de boues consiste en l'épaississement, la déshydratation, le séchage et la stabilisation de la matière organique des boues (Actu-environnement, 2010). Après traitement, les boues sont appelées biosolides.
- Traitement tertiaire : abattement d'azote et de phosphore. L'abattement d'azote ou dénitrification se fait par traitement biologique avec des bactéries en milieu anoxique (AERM, 2007). L'abattement de phosphore se réalise, soit par traitement biologique, soit physico-chimique (avec l'ajout de sels métalliques) (ibid). Selon la législation européenne, les STEP<sub>s</sub> conçues pour plus de 10.000 équivalent-habitants doivent être équipées, depuis fin 2005, d'un traitement tertiaire. Ce traitement qui était peu répandu dans les pays de l'UE, est de plus en plus fréquent.
- Traitement de désinfection : par irradiation UV, par ozonation ou par chloration. Il est notamment utilisé quand les eaux sont rejetées dans des zones destinées à la baignade.

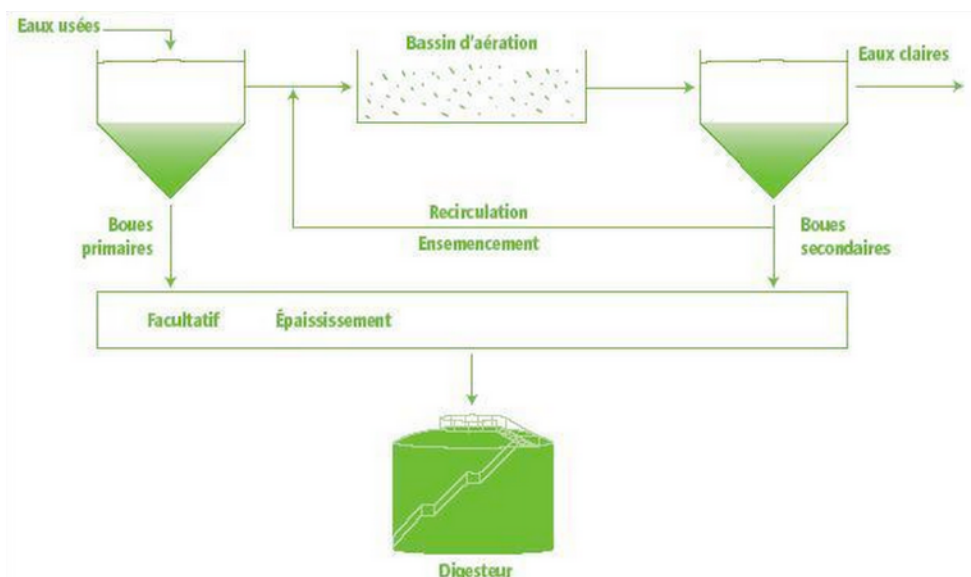


Figure 5 : Schéma des traitements primaire et secondaire d'une STEP.  
Source : Solagro, 2001 ; cité par Dubois et Herpin, 2005.

En moyenne, une goutte d'eau passe entre 13 et 30 heures dans la STEP (Aquawal, s.d.). Même si cette dernière n'est pas conçue pour éliminer les résidus de médicaments, son action peut être très importante. Il y a deux processus clés : l'adsorption sur les matières en suspension (appelées boues d'épuration) et la biodégradation (Fent et al., 2006). Cependant, les traitements sont fort hétérogènes d'une STEP à l'autre ; par exemple, le traitement secondaire peut varier et le traitement tertiaire n'est pas toujours conçu.

### Adsorption

Le mécanisme d'adsorption est fréquemment caractérisé par le coefficient de partition octanol/eau ( $\log K_{ow}$ ) (Maeng et al., 2011). Mais, comme nous l'avons vu, le coefficient de partition octanol/eau corrigé ( $\log D$ ) est plus indiqué dans le cas de substances ionisables, comme le diclofénac et l'ibuprofène. Ainsi, une substance non polaire aura tendance à partir avec les boues et une substance polaire aura tendance à rester dans la phase aqueuse (Bendz et al., 2005). En effet, **l'ibuprofène et le diclofénac** se trouvent principalement sous forme d'ions à pH neutre, et ils auront une **tendance d'adsorption aux boues et aux sédiments assez faible**. Cette adsorption augmentera à un pH plus bas. D'autre part, l'adsorption dépend de la matrice ou du sol en question. C'est seulement de manière expérimentale que nous pouvons connaître l'adsorption réelle d'une substance à une matrice. Cependant, l'adsorption dans les boues des STEP s peut être améliorée (50 à 90%) grâce à l'utilisation de coagulants, comme des sels de fer et d'aluminium, lors de la phase de décantation (Carballa et al., 2008 ; cités par Gros et al., 2010).

## **Biodégradation**

La biodégradation est un processus d'élimination très important dans le traitement des eaux usées. Il peut avoir lieu dans les zones de traitement des boues activées en aérobiose et en anaérobiose, ou pendant la digestion des boues d'épuration en anaérobiose (Fent et al., 2006). Cette dégradation est réalisée par des micro-organismes et, en général, augmente avec le temps de rétention de l'eau et des boues (ibid). Le **diclofénac** se biodégrade significativement **lorsque le temps de rétention des boues est d'au moins 8 jours** (Kreuzinger et al., 2004 ; cités par Fent et al., 2006). L'**ibuprofène** est identifié, de manière générale, comme **biodégradable** (Ayscough et al., 2000 ; cités par Ashton et al., 2004).

## **Efficacité des STEP**

Le **diclofénac** est plus faiblement éliminé dans les STEP que d'autres AINS, avec des **taux d'élimination variables**, à savoir **entre 17% et 70%** (Garric et Ferrari, 2005). Heberer (2002) obtient un taux d'élimination de seulement 17%, en démontrant une haute persistance du diclofénac après la STEP (Heberer, 2002). D'autres auteurs rapportent un même taux d'élimination en STEP (Buser et al., 1998b, Stumpf et al., 1999, Zwiener et al., 2000, Metcalfe et al., 2003, Ashton et al., 2004 et Santos et al., 2005 ; cités par Heberer, 2002), à l'exception de Ternes (1998a) qui arrive à 69% d'élimination (Ternes, 1998a ; cité par Heberer, 2002). Comme le diclofénac peut être dégradé de manière importante par la lumière solaire, il est possible que ces différences aient comme origine une photodégradation plus ou moins favorisée.

L'efficacité de l'élimination de l'**ibuprofène** dans les STEP dépend des procédés utilisés. Son taux d'élimination varie **entre 60 et 96%** (Bendz et al., 2005 et Carballa et al., 2004 ; cités par AnP, 2008). Le taux d'élimination du carboxy-ibuprofène est également élevé. Et celui de l'hydroxy-ibuprofène est presque nul selon Stumpf et al. (1998) (Stumpf et al., 1998 ; cités par Heberer, 2002). Par contre, d'autres auteurs ont observé une élimination efficace (entre 96 et 99,9%) de l'ibuprofène et de ses métabolites, y compris l'hydroxy-ibuprofène (Buser et al., 1999 ; cités par Heberer, 2002).

Le temps de séjour hydraulique<sup>9</sup> n'influence pas le taux d'élimination de l'ibuprofène (Ineris, 2011a). L'élimination complète de l'ibuprofène a été observée en utilisant des boues activées avec un âge des boues<sup>10</sup> équivalent à 50 jours (Clara et al., 2005 et Buser et al., 1999 ; cités par Kosma et al., 2010). Stumpf et al. (1999) ont constaté une **meilleure efficacité** d'élimination d'ibuprofène dans le traitement **par boues activées** (taux d'élimination de 75%), **que par**

---

<sup>9</sup> Durée théorique du séjour de l'eau dans un bassin.

<sup>10</sup> Temps de séjour de la biomasse dans le bioréacteur.

**filtration biologique** (22%) (Stumpf et al., 1999 ; cités par Ashton et al., 2004). En effet, la dégradation par boues activées est attribuée aux deux mécanismes : l'adsorption sur le floc biologique et la biodégradation (Yang et al., 2011).

D'autres médicaments possèdent des taux d'élimination dans la STEP beaucoup plus faibles que nos médicaments cibles. Parfois, certains médicaments sortent de la STEP avec une concentration qui peut même être plus élevée qu'à leur entrée (Gros et al., 2011). Ceci est attribué à la déconjugaison de métabolites de la phase II (Lee et al., 2012).

Pour conclure, le **régime de pluies** peut avoir une grande **importance dans les réseaux** d'égouts de type **unitaire** (qui rassemblent eaux usées et eaux pluviales). Ainsi, lors des fortes pluies, il y a une importante augmentation du flux à traiter et l'efficacité de la STEP peut diminuer considérablement. Dans certains cas, une partie du flux peut être déversée directement sans avoir subi aucun traitement. En outre, la **fiabilité** des installations n'est **pas toujours garantie** (AnP, 2008).

### 3.4. TRAITEMENT DE POTABILISATION

Les eaux souterraines sont la principale source de production d'eau potable (Sadezky et al., 2008). La deuxième source est l'eau de surface. Dans les deux cas, un traitement de potabilisation est prévu. Selon la qualité de l'eau brute, le traitement de potabilisation sera plus ou moins complexe.

Les étapes d'une station de potabilisation peuvent inclure différents techniques de clarification et de désinfection :

- Floculation - coagulation - décantation
- Filtration sur sable/ anthracite
- Filtration sur berge
- Charbon actif
- Traitements membranaires : osmose inverse et nanofiltration
- Désinfection : par chlore et ses dérivés, par ozone ou par UV.

Les eaux souterraines possèdent une meilleure qualité que les eaux de surface de par leur éloignement et leur protection naturelle face aux pollutions. En conséquence, une simple désinfection est parfois suffisante pour leur potabilisation. Néanmoins, les eaux souterraines sont très hétérogènes, avec une vulnérabilité très variable selon la profondeur, la nature des terrains ou la protection géologique (AnP, 2008).

Une partie des résidus de **médicaments** est **éliminée** des eaux destinées à la consommation **par rétention ou par transformation pendant le processus de potabilisation** (Casellas et al., 2010). En dépit de ceci, des résidus de médicaments sont parfois présents dans les eaux destinées à la consommation humaine à la fin du traitement de potabilisation. La concentration maximale à laquelle le diclofénac et l'ibuprofène ont été détectés dans les eaux destinées à la consommation humaine atteint respectivement 50 ng/l et 1.350 ng/l.

Certaines techniques utilisées lors de la potabilisation ont été étudiées par rapport à leur potentiel d'élimination des résidus des médicaments. Toutefois, ces études n'évaluent pas le coût ou la faisabilité de chaque méthode en tant que procédé de diminution de résidus de médicaments dans l'eau (INERIS, 2011 et 2011a). Les conséquences économiques doivent être évaluées avant d'investir à grande échelle dans ces technologies de traitement avancé (Fent et al., 2006).

### **Floculation - coagulation - décantation**

La floculation - coagulation et ensuite la décantation dépendent de la capacité d'adsorption des résidus de médicaments. Cette suite de procédés est similaire dans le traitement secondaire des STEPs.

### **Filtration par sable**

C'est un filtre constitué par une couche de sable à travers laquelle l'eau va circuler à une vitesse relativement faible (Veolia Environnement, 2004). Le filtre de sable va retenir des particules et favoriser leur floculation (ibid). En outre, le développement des micro-organismes en surface des grains de sable rend possible des phénomènes de biodégradation (Casellas et al., 2010).

L'efficacité de ce traitement se situe autour de 0,1 à 20% pour le diclofénac (Kirhensteine et al., 2011). Selon un essai en laboratoire, l'élimination du diclofénac par filtration avec sable sous conditions aérobies naturelles et anoxiques dans le traitement d'eaux destinées à la consommation s'est avérée non significative (Ternes et al., 2002 ; cités par Stuart et al., 2012). Nous en déduisons que l'élimination du diclofénac par filtre de sable se produit notamment par biodégradation (en conditions d'aérobiose) plutôt que par adsorption.

### **Filtration sur berge**

Des systèmes naturels d'épuration des eaux tels que la filtration sur berge sont reconnus efficaces pour l'atténuation des certains résidus de médicaments utilisés pour l'approvisionnement en eau potable (Maeng et al., 2011).

Selon une étude, l'élimination de résidus de médicaments, provenant des différentes matrices d'eaux organiques, atteint une efficacité de 88% pour l'ibuprofène et de 94% pour le diclofénac (Maeng et al., 2011). Cette efficacité diminue considérablement en conditions abiotiques, ce qui a comme conséquence la suppression de l'activité microbiologique ou biodégradation (ibid).

### **Charbon actif**

Le **charbon actif** est un procédé **prometteur** capable d'éliminer par adsorption un grand nombre de micro-polluants, dont des produits pharmaceutiques (Kümmerer, 2008a). C'est un composé **extrêmement adsorbant** de par sa porosité. **En grain**, le charbon actif favorise le développement d'une **biomasse bactérienne** qui participe à la dégradation des substances organiques et de l'ammoniac. De cette manière, le charbon actif peut provoquer la diminution des résidus de médicaments par adsorption et par biodégradation.

L'efficacité de ce procédé pour le diclofénac est assez conséquent, avec plus de 80% d'élimination par charbon actif en poudre (CAP) et jusqu'à 99,7% par charbon actif en grains (CAG) (Kirhensteine et al., 2011).

### **Traitements membranaires : osmose inverse et nanofiltration**

L'osmose inverse est effectuée sur une membrane semi-perméable sur laquelle est appliquée une pression très forte (de l'ordre 20 bars) (Jouaud et al., 2012). La pression exercée force l'eau pure à passer la membrane et empêche le passage des particules de la taille allant de 1 à 10 nm. Cette taille de filtre permet d'éliminer les particules, la matière organique, les sels dissous, les bactéries, les virus et un très grand nombre de polluants (ibid). Ce procédé permet une élimination efficace du diclofénac et d'autres résidus de médicaments (Heberer et al., in press b, Sedlak et Pinkston, 2001 ; cités par Heberer, 2002). Toutefois, l'efficacité relative dépendra de la membrane utilisée (Casellas et al., 2010). Un désavantage de cette technique est qu'elle utilise une très grande quantité d'énergie (Jouaud et al., 2012), à cause de la grande pression à appliquer. De plus, elle élimine des sels minéraux de l'eau et par conséquent, l'eau nécessite une reminéralisation postérieure (AnP, 2008).

### **Ozonation**

La molécule d'ozone est composée de trois atomes d'oxygène. C'est une molécule instable avec une capacité oxydante très importante. Ainsi, l'ozone est capable d'éliminer par oxydation des molécules organiques comme les médicaments (Veolia Environnement, 2004). Comme l'ozone réagit également avec d'autres molécules, son efficacité peut être limitée par

la présence de radicaux se trouvant dans les eaux de surface (Zwiener et Frimmel, 2000), ou par la présence de matière organique. Ces présences peuvent être prises en compte pour la sélection de la concentration d’ozone à introduire, afin d’assurer une bonne efficacité.

Le diclofénac est efficacement éliminé par ozonation, avec des concentrations d’ozone supérieures à 0,5 mg d’O<sub>3</sub>/l (Huber et al., 2003 ; cités par INERIS, 2011). Le taux d’élimination du diclofénac par ozonation peut atteindre 90% (Ternes et al., 2002). Le couplage ozone-péroxyde d’hydrogène comporte une meilleure efficacité d’élimination du diclofenac (Zwiener et Frimmel, 2000 ; cités par INERIS, 2011).

Pour l’ibuprofène, les études en laboratoire ont démontré une bonne efficacité par oxydation avec ozone / eau oxygéné (Zwiener et Frimmel, 2000 ; cité par Ternes et al., 2002). Cette combinaison améliore l’élimination de l’ibuprofène de 40% par rapport à l’utilisation d’ozone sans peroxyde d’oxygène (Huber et al., 2003 ; cités par INERIS, 2011a). L’élimination de l’ibuprofène est significative quand la concentration d’ozone est égale à la valeur de la DCO (demande chimique en oxygène) de l’eau de la rivière étudiée (INERIS, 2011a).

L’oxydation du **diclofénac** par traitement par ozonation peut induire la formation de sous-produits. Des études plus approfondies concernant la **formation de métabolites toxiques** seraient nécessaires (Vieno et al., 2007 ; cités par Pal et al., 2010). En effet, pour certaines molécules, les traitements d’oxydation comme la désinfection par ozone, mais aussi par chlore ou dioxyde de chlore peuvent induire la formation de produits de transformation bioréactifs. Selon la réactivité du résidu de médicament, les doses et le temps de contact, les nouvelles molécules formées (ozonides, organochlorés... ) vont être plus ou moins importantes (Casellas et al., 2010).

### **Les rayonnements UV**

Les rayonnements UV sont parfois utilisés pour la désinfection des eaux (Casellas et al., 2010). Les risques de formation des produits de transformation induits par des réactions secondaires sont très faibles voire nuls (ibid). Les composés plus photosensibles vont se dégrader plus facilement (Kim et Tanaka, 2009 et Meite et al., 2010 ; cités par Casellas et al., 2010). L’efficacité de ce traitement peut atteindre 59,4% pour le diclofénac (Kirhensteine et al., 2011).

### 3.5. QUANTITÉS TROUVÉES DANS L'ENVIRONNEMENT

Les **concentrations** dans lesquelles les résidus de médicaments se trouvent dans l'environnement **dépendent** de plusieurs paramètres :

- les **quantités consommées**
- la **métabolisation** dans l'organisme
- les **propriétés physico-chimiques** de médicaments et leur résidus
- l'efficacité du traitement de la **station d'épuration** sur ces composés
- la dimension du **milieu récepteur (facteur de dilution)**

(Bouvier et al., 2010).

Ainsi, par exemple, le diclofénac est parfois **plus largement utilisé en hiver** à cause de l'augmentation de rhumatismes dû au temps froid et humide (Heberer, 2002) et, en conséquence, une plus grande quantité de résidus de médicaments sera déversée dans l'environnement. Par contre, le **facteur de dilution dans les eaux de surface** est **mineur en été** lors de l'augmentation de la température et la diminution du débit (Petrović et al., 2009 ; cités par Gros et al., 2011). Ceci provoque l'augmentation de la concentration des polluants et donc le risque pour le milieu aquatique (ibid). En conséquence, c'est lors de ces deux saisons que nous détectons le plus souvent, les concentrations les plus élevées de résidus de nos médicaments cibles.

Plusieurs études nous donnent une idée de la quantité de résidus de médicaments déversés dans les eaux usées. Ainsi, selon Pistocchi et al. (2012), les charges chimiques vers les mers européennes sont estimées à 2,61 tonnes/an pour le diclofénac et à 4,75 tonnes/an pour l'ibuprofène (Pistocchi et al., 2012). Selon une autre étude, 4,4 kg de diclofénac par semaine (soit 226 kg/an) étaient déchargés dans l'eau de surface à Berlin après le passage par une STEP qui traite les eaux usées d'un million d'habitants et plusieurs hôpitaux (plus de 12.000 lits) (Heberer et Feldmann, 2005 ; cités par Kümmerer et Schuster, 2008).

Le monitoring, ou suivi de résidus de médicaments, s'avère nécessaire pour une meilleure connaissance concernant la présence de résidus de médicaments dans le milieu aquatique. En outre, il servirait à mieux comprendre le devenir des résidus dans les différents compartiments de l'environnement et connaître les niveaux d'exposition des organismes (Halling-Sørensen et al., 1998 ; cités par Togola et Budzinski, 2008). Des études montrent que tant l'ibuprofène que le diclofénac sont **très fréquemment détectés** (Fent et al., 2006). Dans une étude sur les eaux de surface européennes, la fréquence est de 62% pour l'ibuprofène et de 83% pour le diclofénac (Loos et al., 2009). Ces deux médicaments ont été largement

recherchés et détectés dans les différents milieux aquatiques en Europe, mais aussi sur les continents américain et asiatique. Ainsi nous avons fait une sélection d'études de détection du diclofénac et de l'ibuprofène. Celles-ci reprennent notamment les valeurs détectées les plus élevées pour montrer les concentrations qui peuvent être détectées dans l'environnement. Ces données qui sont distribuées en deux tableaux, un pour chaque médicament et leurs métabolites, se trouvent dans les annexes 2 et 3. De manière plus pratique, nous montrons dans le tableau 3 le résumé des concentrations maximales retrouvées pour le diclofénac, pour l'ibuprofène et pour leur métabolite le plus important. Ce tableau nous servira également pour comparer les valeurs obtenues lors des études d'écotoxicité.

*Tableau 3 : Concentrations maximales de nos médicaments cibles et leurs principaux métabolites mesurés dans les milieux aquatiques.*

| Type d'eau      | 4'-OH-DCF<br>(µg/l) | Diclofénac<br>(µg/l) | Ibuprofène<br>(µg/l) | 2-OH-IBU<br>(µg/l) | Type d'eau      |
|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| Eaux usées      |                     | 4,114                | 603                  | 1,957              | Eaux usées      |
| Effluent STEP   | 1,7                 | 5,45                 | 85,0                 | 5,96               | Effluent STEP   |
| Eaux de surface | 1,8                 | 18,74                | 31,32                | 0,114              | Eaux de surface |
| Eau souterraine |                     | 0,93                 | 5,04                 |                    | Eau souterraine |
| Eau potable     |                     | 0,050                | 1,350                |                    | Eau potable     |
| Estuaire        |                     | 0,195                | 0,93                 |                    | Estuaire        |
| Eaux marines    |                     | 0,101                | 0,021                | 0,563              | Eaux marines    |

*Sources : voir tableaux des annexes 2 et 3.*

Comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessus, les concentrations détectées pour l'ibuprofène dépassent celles du diclofénac ; ceci peut être expliqué par le fait que les ventes de ce premier sont beaucoup plus élevées. Ensuite, nous pouvons apprécier une échelle des concentrations qui diminue en allant des eaux usées vers les eaux marines, avec seulement quelques exceptions :

- Une concentration du diclofénac maximale dans l'effluent de la STEP un peu plus élevée que celle des eaux usées.
- Une concentration du diclofénac maximale encore plus élevée pour les eaux de surface par rapport à l'effluent de la STEP.
- Une concentration du 2-hydroxy-ibuprofène maximale dans les eaux usées plus élevée que celle de l'effluent de la STEP.
- Une concentration plus élevée du 2-hydroxy-ibuprofène que l'ibuprofène dans les eaux marines.

Ces exceptions proviennent du fait qu'il s'agit d'études et d'analyses différentes, réalisées dans divers endroits et conditions. Concernant la plus forte concentration du diclofénac, elle a été détectée dans les eaux de surface, mais nous n'avons pas plus de précisions. En effet, les eaux de surface regroupent toutes les eaux se trouvant à la surface de la terre comme les cours d'eau et les lacs mais il pourrait également s'agir des eaux usées.

Concernant les concentrations de résidus de médicaments dans les **sédiments**, les données sont plus rares que dans les milieux aquatiques. La raison est notamment l'absence de méthodes analytiques appropriées et sensibles pour leur détection (Hamscher et al., 2004 ; cités par Blasco et Delvals, 2008). Pourtant, leur évaluation est importante de par l'interaction avec les milieux aquatiques, les matières en suspension et les organismes vivants (Bocaly, 2010). Dans une étude des sédiments provenant du lac Greifensee (Allemagne), le diclofénac n'a pas été détecté (Richardson et Bowron, 1985 ; cités par Monteiro et Boxal, 2010). Et selon des expériences en laboratoire, le diclofénac n'a pas montré d'adsorption par les sédiments (Buser et al. 1998b ; cités par Monteiro et Boxal, 2010).

### **Méthodes d'analyse des résidus de médicaments dans les eaux**

Actuellement, il n'existe pas de méthode normalisée pour le dosage individuel des molécules pharmaceutiques dans l'eau (Casellas et al., 2010). Cependant, de nombreuses méthodes sont développées dans des publications (ibid). Les technologies de base les plus utilisées sont la chromatographie liquide ou la chromatographie gazeuse, couplées à la spectrométrie de masse. Ces technologies sont très précises. Leurs **limites de détection** (LD) et de quantification (LQ) des analyses vont dépendre notamment de la molécule recherchée, du matériel analytique, de la méthode utilisée et de la matrice d'eau. Grâce à ces technologies, la limite de détection est très faible, de l'ordre du **nanogrammes par litre** (10 ng/l à 250 ng/l pour les données disponibles dans les annexes 2 et 3). La limite de quantification est normalement un peu plus élevée, mais elle est également de l'ordre du ng/l.

## 4. EFFETS ÉCOTOXICOLOGIQUES

Les produits pharmaceutiques contiennent des substances actives conçues pour interagir avec des récepteurs humains et animaux ou pour être toxiques pour d'autres organismes comme les bactéries, champignons ou parasites (Boxall et al., 2008). Toutefois, certains organismes, non ciblés par les produits pharmaceutiques, peuvent réagir avec ceux-ci. Généralement, cette réaction se fait à travers des **systèmes récepteurs** chez les organismes **similaires** à ceux de l'homme ou des animaux (Khetan et Collins, 2007).

Afin de mieux comprendre les effets écotoxicologiques, il est important de connaître le **mode d'action** des médicaments sur les organismes non ciblés (Fent, 2008). Les études réalisées chez les mammifères pendant la phase de développement du médicament peuvent être une base pour prédire les effets chez d'autres organismes, bien que ces études ne soient pas suffisantes (Lange et Dietrich, 2002 ; cités par Crane et al., 2006). En outre, les **effets secondaires** chez les humains peuvent avoir des implications majeures pour les organismes aquatiques non mammifères (Seiler, 2002, cité par Bound et Voulvoulis, 2004). Finalement, les résidus de médicaments peuvent aussi manifester des modes d'action différents de ceux pour lesquels ils ont été conçus et conduire à des **effets inattendus** (Fent, 2008).

### 4.1. MODE D'ACTION

Le diclofénac et l'ibuprofène appartiennent au **groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**. Ce groupe de médicaments possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ainsi, ils peuvent réduire la douleur, la fièvre et l'inflammation.

#### 4.1.1. MODE D'ACTION CHEZ L'HOMME

En général, les AINS sont utilisés pour soulager une douleur d'intensité faible à modérée ainsi que pour supprimer l'inflammation (Monteiro et Boxall, 2010). Leur **mode d'action** consiste à **inhiber** une enzyme appelée cyclo-oxygénase qui possède deux iso-formes : COX-1 et COX-2 (Vane et Botting, 1998 ; cités par Fent, 2008). Ces enzymes COX catalysent la **biosynthèse des prostaglandines**, qui sont des composés lipidiques enzymatiques dérivés des acides gras (Analgesics, 2000 ; cité par Monteiro et Boxall, 2010). Lorsque les prostaglandines sont sécrétées dans la circulation sanguine, elles causent entre autres, de la fièvre, de l'inflammation et des contractions musculaires (Roberts et Morrow, 2001 ; cités par Monteiro et Boxall, 2010). L'inhibition des COX induit de manière concomitante la **diminution de l'activité rénale** (Hoeger et al., 2008). En outre, le diclofénac comporte deux

autres modes d'action ; à savoir, il inhibe la lipoxigénase et réduit le niveau d'acide arachidonique libre (Hoeger et al., 2008).

Le **diclofénac** est utilisé en médecine humaine comme médicament analgésique, antiarthrite ou antirhumatismal (Mutschler, 1991 ; cité par Scheytt et al., 2006). Dès lors, il peut être utilisé dans des traitements contre l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoarthrite (Roberts et Morrow, 2001 ; cités par Monteiro et Boxall, 2010), mais aussi pour des inflammations locales au niveau des articulations, des tendons et des muscles.

L'**ibuprofène** est à la fois un anti-inflammatoire, un analgésique et un antipyrétique (Monteiro et Boxall, 2010). Il est, entre autres, indiqué dans le traitement contre la fièvre, le mal de tête, les états grippaux, la douleur dentaire, les règles douloureuses et les inflammations postopératoires.

Etant donné que les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines de manière non-spécifique, la plupart des effets indésirables résultant d'un long traitement sont en relation avec les fonctions physiologiques des prostaglandines. Ainsi, les **effets indésirables** incluent des affections du rein et des affections gastro-intestinales (Wallace, 1997 et Wallace et al., 2000 ; cités par Fent et al., 2006) (Fent, 2008). Des affections hépatobiliaires peuvent apparaître comme conséquence de la formation de métabolites réactifs (Bjorkman, 1998 ; cité par Fent et al., 2006) (Fent, 2008). Finalement, l'inhibition de prostaglandines associée aux AINS est liée à la réduction de la fertilité de la femme, aux fausses couches et aux malformations fœtales (Infarmed, 2008 ; cité par Gonzalez-Rey et Bebianno, 2012).

#### **4.1.2. MODE D'ACTION CHEZ D'AUTRES ORGANISMES**

Chez les poissons, par exemple, une enzyme homologue à l'enzyme COX a été exprimée chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) avec une similarité de 77 à 84% avec les COX humains (Zou et al., 1999 ; cités par Fent, 2008). D'autres enzymes homologues ont été détectées dans les ovaires de la truite mouchetée (*Salvelinus fontinalis*) (Roberts et al., 2000 ; cités par ibid) et aussi chez le requin avec une similarité de 64 à 68% (Yang et Carlson, 2004 ; cités par Fent, 2008). Chez les oiseaux, les prostaglandines participent à la biosynthèse des coquilles d'œufs. L'inhibition des COX provoque l'amincissement de ces coquilles (Lundholm, 1997 ; cité par Fent, 2008), ce qui peut entraîner une diminution du nombre d'éclosions. Chez les coraux, la synthèse de prostaglandines est indépendante des COX (Song et Brash, 1991 ; cités par Fent, 2008). Chez les invertébrés, les prostaglandines sont impliquées dans le mécanisme de ponte (Osada et Nomura, 1990 ; cités par Gonzalez-Rey et Bebianno, 2012). Chez les arthropodes et les mollusques, les COX sont apparemment responsables de la

formation des prostaglandines, mais ces enzymes n'ont pas encore été déterminées (Pedibhotla et al., 1995 ; cités par Fent, 2008).

Plus d'études devraient être réalisées pour déterminer les récepteurs et les modes d'action chez les organismes inférieurs. Tout comme il faudrait d'avantage d'études de toxicité pour les organismes dont les récepteurs ou les modes d'action sont connus. Il faut tenir compte qu'il n'existe pas un seul mode d'action mais que de **nombreux modes d'action spécifiques** peuvent se produire (Fent et al., 2006).

En outre, plus d'études concernant les effets indésirables qui pourraient se produire chez des espèces non ciblées seraient nécessaires afin de mieux évaluer l'impact environnemental (Hernando et al., 2006).

## 4.2. TESTS ÉCOTOXICOLOGIQUES

Les tests écotoxicologiques jouent un rôle important dans la recherche du potentiel toxicologique d'une substance. Cependant, certains processus ne sont pas pris en compte et l'influence de certains facteurs est négligée (Fent, 2003). Un aspect crucial des tests est la **biodisponibilité** des polluants, car celle-ci va influencer leur absorption et finalement leur concentration sur le site d'action chez les organismes (Fent, 2003). En outre, en raison de la grande multitude de polluants et la grande diversité des espèces, des **extrapolations** sont nécessaires pour estimer les effets possibles des résidus de médicaments dans les écosystèmes (Fent, 2003).

Dans la recherche écotoxicologique, les **études sur les effets** cellulaires et biochimiques, ainsi que **sur les mécanismes d'action** sont aussi importantes que les **études chez les organismes** (Fent, 2003). Tout produit chimique peut engendrer un effet négatif, y compris des réponses adaptatives. Il est donc important de comprendre les paramètres biologiques clés pour les populations tels que la croissance, le développement ou la reproduction (ibid).

Les **études in vitro** sont très pratiques grâce à leur simplicité, leur fiabilité et leur rapidité à fournir des informations (Parolini et al., 2009). Toutefois, ces études ne sont pas suffisantes pour évaluer les profils toxicologiques d'un composé (Fent, 2001 ; cité par Fent et al., 2006). Par contre, elles peuvent être utilisées pour la formulation d'hypothèses ou pour tester un mécanisme probable d'action d'un polluant ou encore, comme un guide pour la recherche directe supplémentaire (Parolini et al., 2009). Ainsi d'après une étude in vitro utilisant comme biomarqueur les hémocytes d'un mollusque bivalve d'eau douce, la **moule zébrée (*Dreissena polymorpha*)**, plusieurs données ont été extraites. D'abord, cette étude indique des valeurs de

CL50<sup>11</sup> de 178 µg/l pour le diclofénac et 1.312 µg/l pour l'ibuprofène qui montrent que le diclofénac est très toxique et que l'ibuprofène est toxique (Parolini et al., 2009).

Deuxièmement, concernant la toxicité chronique, l'ibuprofène induit une plus basse fragmentation<sup>12</sup> de l'ADN que le diclofénac à une concentration de 0,2 µg/l (ibid). Cette étude montre aussi que l'apoptose pourrait être la principale forme de mort cellulaire induite chimiquement et non la nécrose, qui serait plus rare (ibid).

Les **tests écotoxicologiques** se classent en deux catégories : aigus ou chroniques (Boxall et al., 2008). Les tests aigus ont une durée < 72 h pour les algues, < 96 h pour les daphnies et < 96 h pour les poissons ; des expositions plus longues sont considérées comme des études chroniques (ibid).

En continuation, nous allons parler des différentes études écotoxicologiques aiguës et chroniques réalisées pour le diclofénac et l'ibuprofène. Puis, afin d'établir l'existence de risques liés à la présence de nos médicaments cibles dans le milieu aquatique, les résultats des études écotoxicologiques seront comparés aux concentrations détectées dans le milieu aquatique.

#### 4.2.1. TOXICITÉ AIGUË

La toxicité aiguë est caractérisée par l'apparition des effets indésirables dans une courte période de temps (Van Damme, 2011). La quantité de la substance ingérée qui provoque une toxicité aiguë est normalement importante. Les symptômes sont remarquables et apparaissent généralement rapidement après l'intoxication (ibid).

Les résidus de médicaments induisent rarement de la toxicité aiguë. Toutefois, la connaissance des effets de la toxicité aiguë peut être utile en cas de déversement accidentel. De plus, elle peut aider à cibler des effets à rechercher lors des études de toxicité chronique (à plus long terme et à des concentrations plus faibles). Les études de toxicité aiguë **ne peuvent pas écarter la possibilité de toxicité chronique par extrapolation**. A titre d'exemple, une comparaison entre la toxicité aiguë/moyenne et la toxicité chronique, avec comme point final la CE50<sup>13</sup> pour l'inhibition de la mobilité chez le *C. dubia* de l'antiépileptique carbamazépine vs le diclofénac, montre le diclofénac comme plus toxique que la carbamazépine par toxicité aiguë (22,7 mg/l pour le diclofénac vs 77,7 mg/l pour la carbamazépine) (Jjemba, 2006 ; cité par Enick et Moore, 2007). Par contre, les effets chroniques montrent la carbamazépine

---

<sup>11</sup> Concentration létale moyenne entraînant la mort de 50% de la population.

<sup>12</sup> La fragmentation correspond à des ruptures des brins d'ADN, ce qui peut conduire à la mort cellulaire.

<sup>13</sup> Concentration efficace, indicatrice de morbidité et inhibant un processus chez 50% de la population.

comme 40 fois plus toxique que le diclofénac (0,025 mg/l pour la cabamazépine vs 1 mg/l pour le diclofénac) (ibid). Cet exemple met en évidence que les résultats de toxicité aiguë ne sont pas très fiables pour l'évaluation de l'impact environnemental des résidus de médicaments, et deuxièmement que le besoin de réaliser des tests de toxicité chronique est capital. Malheureusement, les études de toxicité chronique sont plus rares et plus laborieuses.

Beaucoup d'études de toxicité sont des essais conformes à des lignes directrices avec les mêmes effets étudiés, très fréquemment évaluant la mortalité (Fent, 2008). Même si les valeurs de concentration létale sont utiles, il faut aussi tenir compte des **effets sublétaux** comme **l'incapacité de fonctionner normalement** (Nassef et al., 2010), qui peuvent entraîner la mort de manière indirecte. De tels effets se produisent souvent à des concentrations bien inférieures à la concentration létale (Jensen et Bro-Rasmussen, 1992, Cabrera et al., 1998, Norris et al., 1999 et Gaworecki et Klaine, 2008 ; cités par Nassef et al., 2010).

Nous avons trouvé de nombreux essais de toxicité. Malgré ceci, la compilation et l'évaluation des données n'est pas évidente. La raison est fondamentalement la grande diversité des procédures et méthodes (Hernando et al., 2006). Parfois nous observons de grandes différences entre les résultats obtenus à l'intérieur d'un même taxon, ou d'une même espèce. Ce genre de différences a aussi été observé pour d'autres médicaments (Hernando et al., 2006). Ce même problème est rencontré pour la toxicologie chronique.

Nous signalons que dans certaines études, des **solvants** sont **utilisés** pour la dilution des produits pharmaceutiques. Ces solvants peuvent comporter une **certaine toxicité** qui s'ajoute à celle due au médicament.

**L'influence du pH** sur la toxicité n'est que rarement étudiée, toutefois le pH est un facteur clé pour les **produits pharmaceutiques acides** qui peuvent avoir des toxicités différentes en fonction de la spéciation ionique à pH ambiant différent (Fent et al., 2006).

Finalement, **l'extrapolation** des effets d'un nombre limité d'espèces à un écosystème est difficile mais essentielle pour l'évaluation des risques environnementaux (Koller et al., 2000 ; cités par Fent, 2003). Pour ceci, un **facteur d'incertitude** est appliqué. Il varie entre 10 et 1000, selon le nombre d'espèces testées et l'objectif étudié (LC50, CE50, LOEC<sup>14</sup>, NOEC<sup>15</sup>...) (Fent, 2003). Le niveau de protection est toutefois incertain en raison des différences dans la

---

<sup>14</sup> Lowest Observed Effect Concentration, plus petite concentration n'ayant pas entraîné d'effet observable.

<sup>15</sup> No Observed Effect Concentration, concentration la plus haute qu'un individu peut consommer sans qu'aucun effet ne soit observé.

biodisponibilité de la substance analysée, la concentration et les interactions de mélanges de composés (Fent, 2003). De plus, les tests ne tiennent pas compte de la bioaccumulation potentielle dans la chaîne alimentaire, ni de la possible adaptation lors des expositions à long terme qui peuvent entraîner des coûts écologiques tels que la consommation d'énergie qui diminue la performance de l'organisme (Fent, 2003).

Nous avons réalisé un récapitulatif des données de toxicologie aiguë de concentration létale (CL50) et concentration efficace (CE50) trouvées dans la littérature (cf. tableaux 4 et 5).

Pour faciliter l'interprétation des données de toxicité, la directive européenne 93/67/CEE a classé les substances selon la concentration efficace mesurée (CE50) (ibid) :

- CE50 < 1 mg/l → « très toxique »
- CE50 = 1 - 10 mg/l → « toxique »
- CE50 = 10 - 100 mg/l → « nocive »
- CE50 > 100 mg/l → pas de classification (CE, 1996 ; cité par Hernando et al., 2006).

Nous avons utilisé ce code de couleurs pour avoir une meilleure visibilité des essais qui montrent de plus fortes sensibilités.

Tableau 4 : Toxicité aiguë (en mg/l) du diclofénac.

| Espèce                  | Groupe     | Durée / Effet ciblé  | Test | Diclofénac<br>mg / l | Sources                                                                      |
|-------------------------|------------|----------------------|------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Vibrio fischeri</i>  | Bactérie   | 15 min               | CE50 | 9,70                 | Ra et al., 2008 et Farré et al., 1998 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010 |
| <i>Vibrio fischeri</i>  | Bactérie   | 15 min ToxAlert 100® | CE50 | 13,5                 | Farré et al., 2001                                                           |
| <i>Vibrio fischeri</i>  | Bactérie   | Microtox             | CE50 | 13,7                 | Farré et al., 2001 ; cité par Carlsson et al., 2006                          |
| <i>Vibrio fischeri</i>  | Bactérie   | Microtox             | CE50 | 27,8                 | Schmidt et al., 2011                                                         |
| <i>D. subspicatus</i>   | Algue      | 72 h                 | CE50 | 72 (sel de sodium)   | Cleuvers, 2003 ; cité par Carlsson et al., 2006                              |
| <i>D. subspicatus</i>   | Algue      | 72 h                 | CE5  | 72,9                 | Cleuvers, 2004 ; cité par Carlsson et al., 2006                              |
| <i>D. subspicatus</i>   | Algue      | 72 h                 | CE50 | 342,2                | Cleuvers, 2004 ; cité par Pounds et al., 2008                                |
| <i>S. costatum</i>      | Algue      |                      | CL50 | 27,8                 | Schmidt et al., 2011                                                         |
| <i>Daphnia magna</i>    | Crustacé   | 48 h                 | CE50 | 224,3                | Ferrari et al., 2003 ; cités par Carlsson et al., 2006                       |
| <i>Daphnia magna</i>    | Crustacé   | 48 h                 | CE50 | 22,4                 | Ferrari et al., 2004 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010                  |
| <i>Daphnia magna</i>    | Crustacé   | 48 h                 | CE50 | 68,2 (sel de sodium) | Cleuvers, 2003 ; cités par Carlsson et al., 2006                             |
| <i>C. Dubia</i>         | Crustacé   | 48 h                 | CE50 | 22,7                 | Ferrari et al., 2003 ; cités par Carlsson et al., 2006                       |
| <i>Tisbe battagliai</i> | Invertébré |                      | CL50 | 5,0                  | Schmidt et al., 2011                                                         |
| <i>Oryzias latipes</i>  | Poisson    | 96 h                 | CL50 | 0,480 ± 0,050        | Dietrich et Priets, 1999 ; cités par Saravanan et al., 2011                  |
| <i>Oryzias latipes</i>  | Poisson    | 96 h                 | CE50 | 0,090 ± 0,020        | Dietrich et Priets, 1999 ; cités par Saravanan et al., 2011                  |
| <i>Oryzias latipes</i>  | Poisson    |                      | CE50 | 1                    | Nassef et al., 2010                                                          |

Tableau 5 : Toxicité aiguë (en mg/l) de l'ibuprofène.

| Espèce                     | Groupe     | Durée / Effet ciblé        | Test | Ibuprofène mg/l | Sources                                                                      |
|----------------------------|------------|----------------------------|------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Vibrio fischeri</i>     | Bactérie   | 15 min                     | CE50 | 12,1            | Ra et al., 2008 et Farré et al., 1998 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010 |
| <i>Vibrio fischeri</i>     | Bactérie   | 15 min<br>ToxAlert<br>100® | CE50 | 12,1            | Farré et al., 2001                                                           |
| <i>Vibrio fischeri</i>     | Bactérie   | Microtox                   | CE50 | 19,1            | Farré et al., 2001 ; cités par Carlsson et al., 2006                         |
| <i>Daphnia magna</i>       | Crustacé   | 48 h                       | CL50 | 9,06            | IUCLID, 2000 ; cité par Carlsson et al., 2006                                |
| <i>Daphnia magna</i>       | Crustacé   | 48 h                       | CL50 | 132,6           | Han et al., 2006 ; cités par Saravanan et al., 2012                          |
| <i>Daphnia magna</i>       | Crustacé   |                            | CE50 | 9,02            | Grung et al., 2008 ; cités par Ginebreda et al., 2010                        |
| <i>Daphnia magna</i>       | Crustacé   | 48 h                       | CE50 | 9,06            | Halling-Sørensen et al., 1998 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010         |
| <i>Daphnia magna</i>       | Crustacé   | 48 h                       | CE50 | 10 - 100        | Heckmann et al., 2005 ; cités par AnP, 2008                                  |
| <i>Daphnia magna</i>       | Crustacé   | 48 h                       | CE50 | 101,2           | Cleuvers, 2003 ; cités par Carlsson et al., 2006                             |
| <i>Planorbis carinatus</i> | Invertébré | 72 h                       | CL50 | 17,1            | Pounds et al., 2008 ; cités par Saravanan et al., 2012                       |
| <i>Hydra vulgaris</i>      | Invertébré | 96 h                       | CL50 | 22,36           | Quinn et al., 2008 ; cités par Saravanan et al., 2012                        |
| <i>Hydra vulgaris</i>      | Invertébré | 96 h                       | CE50 | 1,65            | Quinn et al., 2008 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010                    |
| <i>O. mykiss</i>           | Poisson    | 24 h<br>Cytotoxicité       | CE50 | 6,042           | Laville et al., 2004 ; cités par Enick et Moore, 2007                        |
| <i>Lepomis macrochirus</i> | Poisson    | 96 h                       | CL50 | 173             | Halling-Sorensen et al., 1998 ; cités par Carlsson et al., 2006              |
| <i>C. mrigala</i>          | Poisson    | 24 h                       | CL50 | 142             | Saravanan et al., 2012                                                       |
| <i>Lepomis macrochirus</i> | Poisson    | 96 h                       | CL50 | 7,1             | Webb, 2004 ; cité par EnicK et Moore, 2007                                   |

## Toxicité aiguë du diclofénac

Comme nous l'avons dit, les valeurs obtenues à partir des essais CE50 sont très variables d'une espèce à l'autre et y compris, à l'intérieur d'un même groupe taxonomique (AnP, 2008). Par exemple, la CE50 du diclofénac varie de 13 à 224 mg/l pour les invertébrés.

Selon la littérature, le diclofénac se manifeste de manière plus sensible sur le phytoplancton avec CE50 (96 h) à 14,5 mg/l (Ferrari et al., 2004 ; cités par Fent et al., 2006) que sur le zooplancton avec CE50 (96 h) à 22,4 mg/l (Ferrari et al., 2004 ; cités par Fent, 2008). Néanmoins, en analysant ces concentrations, le risque d'effets indésirables reste improbable par toxicité aiguë.

En revanche, la sensibilité des poissons au diclofénac est beaucoup plus importante. Ainsi, chez les **embryons de poisson zèbre (*Danio rerio*)**, la **CL50 (96 h)** est observée par l'exposition du **diclofénac à  $480 \pm 50 \mu\text{g/l}$**  et une **CE50 (96 h) à  $90 \pm 20 \mu\text{g/l}$**  (Dietrich et Prietz, 1999 ; cités par Saravanan et al., 2011). En outre, des éclosions tardives se produisent également, avec des concentrations de 1 à 2 mg/l de diclofénac (Hallare et al., 2004 ; cités par Fent, 2008). Ces résultats sont particulièrement percutants du fait que la concentration maximale détectée dans l'eau de surface est de  $18,74 \mu\text{g/l}$ . Le risque environnemental existe pour les embryons de poisson zèbre en raison de la **marge de sécurité fort étroite**.



Figure 6 : Poisson zèbre (*Danio rerio*). Auteur : Azul. Crédit : CC BY<sup>16</sup>



Figure 7 : Poisson médaka japonais (*Oryzias latipes*). Auteur : Seotaro. Crédit : CC BY

Une étude démontre, d'une part, que le comportement alimentaire du poisson **médaka japonais (*Oryzias latipes*)** est affecté par **72 h d'exposition à 1,0 mg/l de diclofénac** (Nassef et al., 2010). D'autre part que la vitesse de nage n'est pas affectée par ce même médicament, par contre, elle l'est par d'autres produits pharmaceutiques (ibid). La concentration citée est plus grande que celle qui provoque des effets histopathologiques. Néanmoins, normalement on observera plus rapidement des effets sur le comportement que d'autres effets typiquement observés comme la croissance ou le développement (Brausch et al., 2012). En

---

<sup>16</sup> Licence Creative Commons

conclusion, Nassef et al. (2009 et 2010) ont admis qu'il existe des **risques écologiques pour les organismes aquatiques par toxicité aiguë** avec le **diclofénac chez les poissons médaka en âge adulte et sur les embryons** (Nassef et al., 2009 et 2010 ; cités par Nassef et al., 2010).

En somme, le **diclofénac** est classifié comme **très toxique** selon la directive européenne 93/67/CEE.

### **Toxicité aiguë de l'ibuprofène**

Concernant l'**ibuprofène**, le risque d'effets écotoxicologiques aigus présente une marge un peu plus large que celui du diclofénac. Nous n'avons trouvé aucune étude écotoxicologique avec des effets induits au-dessous de 1 mg/l. En conséquence, selon sa toxicité aiguë, il est classé comme **toxique** selon la directive européenne 93/67/CEE. La plus forte sensibilité a été observée chez l'*hydra vulgaris* ou *hydra attenuata*. L'ibuprofène induit des effets sur la morphologie de ce micro-invertébré avec une concentration de 1,65 mg/l (Quinn et al., 2008).



Figure 8 : *Hydra attenuata*. Auteur : Przemysław Malkowski  
Crédit : CC BY

### **4.2.2. TOXICITÉ CHRONIQUE**

La toxicité chronique (ou à long terme) est caractérisée par l'apparition d'effets indésirables, suite à l'administration répétée d'un polluant durant une longue période (Van Damme, 2011). La quantité de substance qui induit une toxicité chronique est généralement faible ou très faible et les effets se manifestent longtemps après le début de l'intoxication (ibid).

Pour l'étude des résidus de médicaments se trouvant de manière continue à très faibles concentrations dans le milieu aquatique, les **essais de toxicité chronique** seront **plus appropriés** et plus utiles que les tests de toxicité aiguë. Ainsi, les concentrations détectées dans le milieu aquatique sont plus proches des concentrations de toxicité chronique. Les tests de toxicité chronique devraient **idéalement** couvrir au moins **deux tiers de l'espérance de vie** de l'organisme étudié (Laskowski, 2001 ; cité par Ferrari et al., 2003). Il est également intéressant d'inclure des **essais multi-générationnels** (Villaroel et al., 2000 ; cités par Ferrari et al., 2003). Les essais multi-générationnels ont pour objectif d'observer les effets sur la reproduction (AnP, 2008), l'acquisition de tolérances et/ou d'adaptations (Parisot, 2012).

On observe que l'**ibuprofène inhibe la croissance du *Staphylococcus aureus*** (bactérie gram-positive) à une concentration  $> 150 \text{ mg/l}$  à pH 7, tandis que deux autres espèces de bactéries gram-négatives ne sont pas affectées (Halling-Sørensen et al., 1998). L'ibuprofène **inhibe** également la croissance de la plante aquatique *Lemna minor* après 7 jours d'exposition à des concentrations entre 1 et  $1.000 \mu\text{g/l}$ . Avec une concentration de  $1.000 \mu\text{g/l}$  la diminution de la croissance atteint 25% (Pomati et al., 2004 ; cités par Khetan et Collins, 2007). Par contre, il **stimule** la croissance des cyanobactéries *Synechocystis* après 5 jours d'exposition. La concentration avec la plus haute croissance est  $10 \mu\text{g/l}$  (Khetan et Collins, 2007).

Dans une étude d'Heckmann et al. (2007), la toxicité chronique de l'**ibuprofène** est analysée



Figure 9 : *Daphnia magna* femelle adulte.  
Auteur : Hajime Watanabe. Crédit : CC BY  
Info : doi/10.1371/image.pgen.v07.i03.g001

sur le crustacé *Daphnia magna* (Heckmann et al., 2007). Ainsi, après 14 jours d'exposition, l'ibuprofène induit la diminution du taux de croissance à des concentrations allant de 20 à  $80 \text{ mg/l}$  (ibid) ; la survie du crustacé étant seulement menacée à la plus haute concentration (ibid). La **reproduction** est affectée à des concentrations plus basses avec un **CE50 de  $13,4 \text{ mg/l}$**  et l'inhibition complète se produit à  $80 \text{ mg/l}$  (ibid). Ces concentrations sont encore fort au-dessus des concentrations détectées dans les milieux aquatiques.

Les crustacés *Gammarus pulex* diminuent leur activité à des concentrations d'**ibuprofène** entre 1 et  $10 \text{ ng/l}$  avec une **LOEC<sup>17</sup>** (Lowest observed effect concentration) de  $10 \text{ ng/l}$  (De Lange et al., 2006 ; cités par Santos et al., 2010).

Pour le **diclofénac**, la **NOEC<sup>18</sup>** (No observed effect concentration) chez le crustacé *Ceriodaphnia dubia* est estimée à  $10 \text{ mg/l}$ . Chez le rotifère *Brachionus calyciflorus*, elle est de  $12,5 \text{ mg/l}$  (Ferrari et al., 2004 ; cités par Christensen et al., 2009).

Chez les plantes aquatiques, les espèces *L. minor* et *L. gibba* se montrent peu sensibles aux AINS (Brausch et al., 2012). En effet, la croissance de *L. minor* après 7 jours d'exposition au

<sup>17</sup> Lowest observed effect concentration, plus petite concentration n'ayant pas entraîné d'effet observable.

<sup>18</sup> No observed effect concentration, concentration la plus haute qu'un individu peut consommer sans qu'aucun effet ne soit observé.

**diclofénac** et à l'**ibuprofène** indique des valeurs respectives de **CE50 de 7,5 et 22 mg/l** (Cleuvers, 2003 ; cité par Brausch et al., 2012).

La toxicité chronique de l'**ibuprofène** chez le poisson médaka japonais (*O. latipes*), a été étudiée par Flippin et al. (2007). Après six semaines d'exposition à trois **concentrations : 1, 10 et 100 µg/l**, on observe les effets suivants : une diminution de la fréquence de production d'œufs et une **augmentation du nombre d'œufs** produits par ponte (Flippin et al., 2007). En conséquence, le **rythme de maturation** de l'ovocyte du poisson médaka est **ralenti** (ibid). Ces auteurs craignent que si un retard similaire est possible chez des espèces avec une ponte fortement coordonnée, comme chez la morue ou le saumon, la fécondation et la **survie des nouveaux nés pourraient être compromise** (ibid).

Le diclofénac, de la même manière que d'autres AINS, peut provoquer des affections du rein chez les mammifères (Revai et Harnos, 1999, Manocha et Venkataraman, 2000, Hoeger et al., 2005 et Schmitt et al., 2010 ; cités par Brausch et al., 2012). Fent (2008) signale la dépréciation de la fonction rénale et des branchies après l'exposition à long terme chez la **truite arc-en-ciel** (*Oncorhynchus mykiss*) (Fent, 2008). Concrètement suite à une exposition de **1 µg/l de**



Figure 10 : Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*).  
Auteur : Administration américaine. Crédit : Domaine public.

**diclofénac pendant 21 jours,**  
une **nécrose rénale** est  
observée (Mehinto et al., 2010 ;  
cités par Brausch et al., 2012).  
Aussi, des effets  
histopathologiques ont été  
démontrés après **28 jours**  
d'exposition, en produisant

des **lésions rénales et des altérations dans les branchies** avec une **LOEC de 5 µg/l** (Schwaiger et al., 2004 ; cités par Fent et al., 2006). De plus, des effets subcellulaires se produisent à **1 µg/l** (Triebkorn et al., 2004 ; cités par Fent et al., 2006).

Les affections dans le tractus digestif chez les humains sont d'autres effets indésirables provoqués par les AINS (Buttgereit et al., 2001; cités par Brausch et al., 2012). Par contre, lorsque cet effet a été étudié par exposition de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) au diclofénac pendant 28 jours, l'unique effet observé était dû principalement au solvant utilisé dans l'expérience (Triebkorn et al., 2004).

Chez la **truite fario** (*Salmo trutta fario*) des dommages cytologiques et une réduction des hématocrites sont observés après **21 jours** d'exposition à **0,5 µg/l** de **diclofénac** (Schmitt-Jansen et al., 2007 ; cités par Santos et al., 2010). Après 21 jours d'exposition, des signes d'inflammation ont été



Figure 11 : Truite fario (*Salmo trutta fario*).  
Auteur : Raver, Duane. Crédit : Domaine public.

observés dans les branchies et les reins à **50 µg/l** ainsi que dans le foie à **5 µg/l**. Pour autant, une relation dose-réponse n'a pu être démontrée (Hoeger et al., 2005 ; cités par Fent, 2008).

Saravanan et al. (2011) détectent une **forte influence** dans les profils hématologiques, biochimiques, ionorégulateurs et enzymatiques chez la carpe commune (*Cyprinus carpio*) avec des expositions au **diclofénac** de 1, 10 et 100 µg/l (Saravanan et al., 2011).

Chez la carpe mrigal (*Cirrhinus mrigala*), l'**ibuprofène** possède une **profonde influence** sur les profils hématologiques, biochimiques et enzymologiques (Saravanan et al., 2012).

Concernant les organismes marins, une étude démontre la diminution de la capacité d'osmorégulation des **crabes verts** (*Carcinus maenas*) lors de l'exposition au **diclofénac** (Eades et Waring, 2010 ; cités par Collins et al., 2011).

Une autre étude manifeste que le **diclofénac** induit de manière significative des dommages aux tissus par peroxydation des lipides chez les **moules marines bleues** (*Mytilus spp.*) après 96 h à 1 µg/l et à 1.000 µg/l de concentration (Schmidt et al., 2011).

Chez les moules marines (*Mytilus galloprovincialis*), l'exposition à **250 ng/l** d'**ibuprofène** pendant **deux semaines** a induit des réponses transitoires importantes de défense antioxydante et de dommages à la membrane dans la glande digestive (Gonzalez-Rey et Bebianno, 2012). De plus, des effets de perturbation endocrinienne ont été observés, par des affections aux gonades des moules. Ces effets peuvent, notamment, débiliter la reproduction chez les mâles (ibid).

Le récapitulatif des données de toxicologie chronique de nos médicaments cibles est présenté dans les tableaux 6 et 7. Ce sont notamment des valeurs NOEC et LOEC. Les valeurs au dessous de 100 µg/l sont soulignées en rouge.

Tableau 6 : Toxicité chronique (en µg/l) du diclofénac.

| Espèce                 | Groupe           | Durée / Effet ciblé                     | Test  | Diclofénac<br>µg/l    | Sources                                                     |
|------------------------|------------------|-----------------------------------------|-------|-----------------------|-------------------------------------------------------------|
| <i>Vibrio fischeri</i> | Bactérie         | 30 min CE50                             | LOEC  | 11.454                | Ferrari et al., 2003 ; cités par Brausch et al., 2012       |
| <i>P. subpicatata</i>  | Algue            | 96 h Croissance                         | NOEC  | 10.000                | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>P. subpicatata</i>  | Algue            | 96 h Croissance                         | LOEC  | 20.000                | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>P. subpicatata</i>  | Algue            | 96 h                                    | CE50  | 16.300                | Ferrari et al., 2004 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010 |
| <i>S. costatum</i>     | Algue            | 96 h                                    | CE50  | 7.100                 | Knoll, 1995 ; cité par Stuer-Lauridsen et al., 2000         |
| <i>Lemna minor</i>     | Plante aquatique | 7 jours Croissance                      | CE50  | 7.500                 | Cleuvers, 2003 ; cités par Brausch et al., 2012             |
| <i>Daphnia magna</i>   | Crustacé         | 14 jours Reproduction                   | CE50  | 20.000                | Heckmann et al., 2007 ; cités par Matozzo et al., 2012      |
| <i>B. calyciflorus</i> | Invertébré       | 48 h Reproduction                       | NOEC  | 12.500                | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>B. calyciflorus</i> | Invertébré       | 48 h Reproduction                       | LOEC  | 25.000                | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>C. dubia</i>        | Crustacé         | 7 jours                                 | NOEC  | 1.000                 | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>C. dubia</i>        | Crustacé         | 7 jours                                 | LOEC  | 2.000                 | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>D. rerio</i> (ELS)  | Poisson          | 10 jours                                | NOEC  | 4.000                 | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>D. rerio</i> (ELS)  | Poisson          | 10 jours                                | LOEC  | 8.000                 | Ferrari et al., 2003                                        |
| <i>O. mykiss</i>       | Poisson          | 8 jours<br>Régulation d'ions            | LOEC  | 1.000                 | Gravel et al., 2009 ; cités par Brausch et al., 2012        |
| <i>O. mykiss</i>       | Poisson          | 28 jours<br>Foie / rein / branchies     | LOEC  | 1                     | Triebkorn et al., 2004                                      |
| <i>O. mykiss</i>       | Poisson          | 28 jours<br>Tracte digestive            | LOEC  | 5 (rein et branchies) | Schwaiger et al., 2004                                      |
| <i>O. latipes</i>      | Poisson          | 9 jours Comportement alimentaire        | LOEC  | 1.000                 | Nassef et al., 2010 ; cités par Brausch et al., 2012        |
| <i>D. rerio</i>        | Poisson          | 10 jours Reproduction / survie embryons | LOEC  | 8.000                 | Schwaiger et al., 2004 ; cités par Brausch et al., 2012     |
| <i>D. rerio</i>        | Poisson          | 10 jours Reproduction / survie embryons | NOEC  | 4.000                 | Schwaiger et al., 2004 ; cités par Brausch et al., 2012     |
| <i>S. trutta</i>       | Poisson          | 21 jours<br>Histopathologie             | NOEC  | 0,5                   | Hoeger et al., 2005 ; cités par Brausch et al., 2012        |
| Vautour                | Oiseau           | Par ingestion, Affection rénale         | LOAEL | 0,007 mg / kg         | Oaks et al., 2004 ; cités par Carlsson et al., 2006         |

Tableau 7 : Toxicité chronique (en µg/l) de l'ibuprofène.

| Espèce                      | Groupe           | Durée/ Effet ciblé         | Test | Ibuprofène<br>µg/l | Sources                                                |
|-----------------------------|------------------|----------------------------|------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| <i>S. aureus</i>            | Bactérie         | Croissance                 | NOEC | 150.000            | Elvers et Wright, 1995 ; cité par Brausch et al., 2012 |
| <i>Synechocystis</i><br>sp. | Cyanobactérie    | 5 jours Croissance         | NOEC | 1                  | Pomati et al., 2004 ; cité par Pounds et al., 2008     |
| <i>Synechocystis</i><br>sp. | Cyanobactérie    | 5 jours Croissance         | LOEC | 10                 | Pomati et al., 2004 ; cité par Pounds et al., 2008     |
| <i>P. subcapitata</i>       | Algue            | 3 jours Croissance         | NOEC | 10                 | Brun et al., 2006                                      |
| <i>P. subcapitata</i>       | Algue            | 3 jours Croissance         | LOEC | 32                 | Brun et al., 2006                                      |
| <i>Lenna minor</i>          | Plante aquatique | 7 jours Croissance         | CE50 | 22.000             | Cleuvers, 2003 ; cité par Brausch et al., 2012         |
| <i>Lenna minor</i>          | Plante aquatique | 7 jours Croissance         | LOEC | 1                  | Pomati et al., 2004 ; cité par Pounds et al., 2008     |
| <i>Hydra vulgaris</i>       | Invertébré       | 72 h Survie                | NOEC | 10.000             | Pascoe et al., 2003 ; cité par Pounds et al., 2008     |
| <i>Hydra vulgaris</i>       | Invertébré       | 96 h Morphologie           | LOEC | 100                | Quinn et al., 2008                                     |
| <i>Hydra vulgaris</i>       | Invertébré       | 96 h Morphologie           | NOEC | 1.000              | Quinn et al., 2008                                     |
| <i>Daphnia magna</i>        | Crustacé         | 14 jours<br>Reproduction   | CE10 | 2.040              | Heckmann et al., 2007                                  |
| <i>Daphnia magna</i>        | Crustacé         | 14 jours<br>Reproduction   | CE50 | 13.400             | Heckmann et al., 2007                                  |
| <i>Daphnia magna</i>        | Crustacé         | 14 jours Croissance        | LOEC | 20.000             | Heckmann et al., 2007                                  |
| <i>Daphnia magna</i>        | Crustacé         | 14 jours Survie            | LOEC | 80.000             | Heckmann et al., 2007                                  |
| <i>Daphnia magna</i>        | Crustacé         | 21 jours<br>Reproduction   | NOEC | 20.000             | Han et al., 2006 ; cité par Pounds et al., 2008        |
| <i>Gammarus pulex</i>       | Crustacé         | 1,5 h Comportement         | LOEC | 0,010              | De Lange et al., 2006 ; cités par Santos et al., 2010  |
| <i>P. carinatus</i>         | Mollusque        | 21 jours Survie            | NOEC | 5.360              | Pounds et al., 2008                                    |
| <i>P. carinatus</i>         | Mollusque        | 21 jours Croissance        | NOEC | 1.020              | Pounds et al., 2008                                    |
| <i>P. carinatus</i>         | Mollusque        | 21 jours Survie            | LOEC | 2.430              | Pounds et al., 2008                                    |
| <i>P. carinatus</i>         | Mollusque        | 21 jours<br>Reproduction   | NOEC | 2.430              | Pounds et al., 2008                                    |
| <i>P. carinatus</i>         | Mollusque        | 21 jours<br>Reproduction   | LOEC | 5.360              | Pounds et al., 2008                                    |
| <i>D. rerio</i>             | Poisson          | 10 jours                   | NOEC | 4.000              | Ferrari et al., 2004 ; cité par Enick et Moore, 2007   |
| <i>O. latipes</i>           | Poisson          | 6 semaines<br>Reproduction | LOEC | 1                  | Flippin et al., 2007                                   |

Ces tableaux récapitulatifs nous montrent une **grande variabilité de valeurs**, avec plus de trois ordres de grandeur de différence entre espèces, y compris à l'intérieur du même taxon.

Tant pour le diclofénac que pour l'ibuprofène, la LOEC chez les poissons est au-dessous des concentrations maximales détectées dans les eaux de surface (cf. annexes 2 et 3). En conclusion, **la marge de sécurité est dépassée pour nos deux substances cibles**. Des mesures visant à diminuer la libération de ces substances devraient être appliquées, en plus des mesures de surveillance et de contrôle. En outre, pour l'ibuprofène la LOEC ou NOEC chez les cyanobactéries *Synechocystis sp.*, chez les algues *P. subcapitata*, chez les plantes *L. minor* et chez les crustacés *Gammarus pulex* sont également très faibles, entre 0,010 et 10 µg/l. Ces concentrations peuvent être largement dépassées dans le milieu aquatique naturel, rappelons que l'ibuprofène atteint 31,32 µg/l dans les eaux de surface et 85,0 µg/l dans les effluents des STEP. Letzel et al. (2009) considèrent que l'évaluation des risques et l'estimation des dangers est seulement possible si la quantité de résidus de médicaments dans le milieu aquatique est connue (Letzel et al., 2009).

La stratégie de **prédiction du risque environnemental** causé par les résidus de médicaments dans l'eau, doit inclure les **espèces les plus sensibles** et des **critères** d'effets sur le **long terme**, dont la **reproduction** (Garric et al., 2006). Blasco et Delvalls (2008) estiment qu'une base de données des effets chroniques et autres tests de toxicité est nécessaire pour améliorer l'évaluation de risque environnemental des résidus de médicaments (Blasco et Delvalls, 2008). Actuellement, le site [www.wikipharma.org](http://www.wikipharma.org) comporte une grande base de données accessible, répertoriée et gratuite. A l'intérieur de celle-ci, toutes les données sont parfaitement référencées. Concernant la qualité des données, pour leur utilisation dans l'évaluation des risques, Klimisch et al. (1997) détaillent une approche afin d'**évaluer la fiabilité, la pertinence et l'adéquation des études** (Klimisch et al., 1997). Ces critères de qualité font croître la transparence du processus d'évaluation du risque environnemental. De plus, cette étude de fiabilité est une clé pour la prise de décision politique comme par exemple, l'établissement de normes de qualité environnementales.

### 4.3. BIOACCUMULATION

Les organismes sont susceptibles de concentrer les polluants dans leurs tissus. Ce sont les molécules **lipophiles** qui ont la plus forte tendance à s'accumuler dans les organismes (Casellas et al., 2010). Les logKow du diclofénac et de l'ibuprofène sont supérieurs à 3, ce qui indiquerait un certain potentiel de bioaccumulation (Carlsson et al., 2006). En revanche, en tenant compte la nature ionique de nos médicaments cibles, nous utiliserons le **logD** à la place du logKow. Le logD est beaucoup plus faible, et indique que nos substances cibles ne sont **pas bioconcentrées de manière significative**.

Le facteur de bioaccumulation ne dépend pas seulement de la partition lipophile. Il y a d'**autres mécanismes** qui peuvent influencer la bioaccumulation, tels que les mécanismes qui améliorent l'absorption par rapport à l'eau, ou qui diminuent la clairance<sup>19</sup> chez les organismes (Boxall et Ericson, 2012). Ainsi, les composés qui produisent des effets cytologiques (Schwaiger et al., 2004 ; cités par Boxall et Ericson, 2012) ou encore l'inhibition enzymatique (Thibaut et al., 2006 ; cités par Boxall et Ericson, 2012) comme le diclofénac, peuvent entraîner **la diminution de la clairance rénale ou hépatique** et en conséquence avoir un facteur de bioaccumulation plus élevé (Boxall et Ericson, 2012). Hoeger et al. (2008) ont constaté que dans le métabolisme de la truite fario (*Salmo trutta fario*), le diclofénac n'est pas totalement excrété en raison de la diminution de la fonction rénale (Hoeger et al., 2008). De cette manière, le diclofénac reste disponible dans l'organisme, **favorisant la bioaccumulation** (ibid). Ceci explique comment le diclofénac peut être encore plus persistant dans les organismes aquatiques, même avec un logD faible (ibid).

Les études de bioaccumulation dans la chaîne alimentaire sont extraordinairement rares, pourtant c'est un aspect très important en écotoxicologie. Néanmoins, il y a quelques exceptions. Une étude qui a exposé le **poisson arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)** à **500 µg/l et à 1 µg/l de diclofénac** pendant 28 jours, obtient un **facteur de bioconcentration (BCF) de 12 - 2732 dans le foie**, 5 - 971 dans les reins, 3 - 763 dans le branchies et 0,3 - 69 dans les muscles respectivement avec chaque concentration (Schwaiger et al., 2004). Cet essai démontre une bioaccumulation pour le diclofénac qui peut être faible à modérée chez le poisson arc-en-ciel. Par contre, même si la concentration totale détectée dans les différents organes est supérieure pour la plus forte concentration (500 µg/l), le BCF est modéré pour la concentration de 1 µg/l et presque nul avec 500 µg/l. Ceci mériterait des études plus approfondies. Concernant l'**ibuprofène**, une étude démontre l'**absence de bioconcentration**

---

<sup>19</sup> La clairance est la capacité de l'organisme à éliminer une substance qui se trouve à dans ses fluides corporels (le sang, la lymphe, etc.).

chez le poisson-chat (*Ictalurus punctatus*) lors d'une exposition à 250 µg/l d'ibuprofène pendant 28 jours suivis de 7 jours d'épuration (Nallani et al., 2011). Cette absence de bioaccumulation peut s'expliquer par les mécanismes de clairance.

#### 4.4. PROBLÉMATIQUE DE L'EFFET DE MÉLANGE (EFFET COCKTAIL)

Dans la pratique il y a très peu d'études qui évaluent les effets de mélange des médicaments (Cleuvers 2003 et 2004 ; cités par Fent et al., 2006). Voici quelques études réalisées sur des mélanges concernant nos médicaments cibles :

- \* Un mélange d'AINS dont le diclofénac et l'ibuprofène, mais aussi le naproxène et l'acide acétylsalicylique a été testé chez les daphnies et les algues par des tests de toxicité aiguë (Cleuvers, 2003, 2004, 2005 et Brain et al., 2004a ; cités par Fent, 2008). Bien que les tests pour les composés isolés ne montrent pas ou à peine d'effets minimaux, le mélange provoque un **effet global** qui peut être assimilé à l'**addition des effets** (ibid). Des effets additifs sont également attendus pour les mélanges de composés avec les mêmes modes d'action et les mêmes récepteurs (Kümmerer, 2009). Beaucoup de mélanges produisent des effets plus toxiques que ceux qui correspondent à la contribution additive de composés individuels car des **effets interactifs et synergiques** peuvent se produire (Khetan et Collins, 2007). Certains composés considérés comme inoffensifs, peuvent augmenter la toxicité d'autres composés (ibid). Les effets synergiques manifestent le **risque amplifié** des produits pharmaceutiques envers le milieu aquatique (ibid). D'une manière alternative, certaines combinaisons de substances peuvent être **antagonistes**, avec un effet mineur par rapport à celui attendu.
- \* Láng et Köhidai (2012) ont étudié les effets combinés du diclofénac, de l'ibuprofène, du métoprolol et du propranolol dans ses 6 compositions binaires possibles chez les ciliés d'eau douce *Tetrahymena pyriformis* (Láng et Köhidai, 2012). Parmi les différents mélanges de diclofénac-ibuprofène, seul le mélange contenant la plus faible concentration à la fois de diclofénac et d'ibuprofène a montré un effet global additif. Les autres ont eu des résultats antagonistes (ibid). Pour tous les mélanges binaires des 4 composés à différentes concentrations, un effet de type antagoniste a été observé dans 59% des combinaisons, l'additivité dans 37% et la synergie dans seulement 4% des combinaisons (ibid).
- \* Fent (2008) remarque l'inhibition jusqu'à 100% de la reproduction chez les daphnies par un mélange des AINS (Fent, 2008 ; cité par Kümmerer, 2009). La toxicité aiguë du mélange était significativement plus importante que celle de chaque composé séparément (ibid). En revanche, les concentrations testées étaient 1000 à 5000 fois plus élevées que celles que

nous détectons dans l'environnement. De cette manière, le risque est surestimé (Kümmerer, 2009).

- \* L'effet du mélange diclofénac, ibuprofène, acétaminophène, gemfibrozil, naproxène, acide acétylsalicylique et triclosan a été étudié à des concentrations de 0,1 µg/l pour chaque médicament. Ces concentrations sont représentatives des eaux de surface canadiennes. Ce mélange induit une légère augmentation de 17% la proportion de mâles chez les *Hyaella azteca* (crustacés d'eau douce) après trois générations (Borgmann et al., 2006 ; cités par Fent, 2008).
- \* Une étude met en évidence que l'exposition à court-terme au diclofénac, ibuprofène et paracétamol dans des concentrations environnementales (plusieurs mélanges entre 0,1 et 13 µg/l) affecte la moule d'eau douce (*Dreissena polymorpha*), en causant des dommages cyto-génotoxiques plus graves que ceux obtenus par l'exposition des substances de manière individuelle (Parolini et Binelli, 2011). Néanmoins, l'étude révèle une inattendue diminution des dommages sur l'ADN (ibid).
- \* De tests in vitro sur des cellules embryonnaires de foie humain, ont démontré qu'un mélange de médicaments de l'ordre du ng/l (l'ibuprofène et 12 autres médicaments) peut inhiber la prolifération cellulaire et par la suite affecter la physiologie et la morphologie avec comme conséquence la possibilité d'avoir des effets dans l'environnement aquatique (Khetan et Collins, 2007).

L'évaluation des risques environnementaux est basée sur des composés isolés. Toutefois, dans l'environnement il existe une grande panoplie de résidus de médicaments et autres micro-polluants. Comme nous venons de le voir, les mélanges de médicaments provoquent des effets différents de ceux des composés isolés (Silva et al., 2002, Cleuvers, 2004, 2008, Backhaus et al., 2004, 2008 et Pomati et al., 2007 ; cités par Kümmerer, 2009). Dans la pratique, jusqu'à ce qu'il y ait une recherche plus détaillée à disposition, la solution la plus pratique et la plus plausible est de prendre en compte l'addition des concentrations des composants (Escher et Hermens, 2002 ; cités par Bound et al., 2006).

## 4.5. RISQUES POUR L'HOMME

Actuellement, il n'existe aucune indication dans la réglementation, ni en Europe, ni aux Etats-Unis, à propos de l'importance de la présence potentielle des traces de résidus de médicaments dans l'eau destinée à la consommation humaine (Webb et al., 2003). Bien que d'après plusieurs évaluations réalisées, l'exposition indirecte aux résidus de médicaments via l'eau de consommation comporte un **risque négligeable** (Webb et al., 2003).

Nous avons réalisé un calcul de la dose de nos médicaments cibles ingérée indirectement via la consommation d'eau. Pour ce calcul, nous nous sommes inspiré de diverses études qui estiment la quantité d'eau ingérée durant la durée de vie d'un humain, en considérant une consommation de 2 litres d'eau par jour pendant 70 ans. De cette manière, en prenant la concentration maximale détectée dans l'eau destinée à la consommation (0,050 et 1,350  $\mu\text{g/l}$  pour le diclofénac et pour l'ibuprofène respectivement), nous arrivons à une consommation indirecte après 70 ans de respectivement 2,555 mg/l et 68,985 mg/l pour le diclofénac et l'ibuprofène. Au bout des 70 ans, la quantité ingérée sera donc bien en dessous de la plus petite dose thérapeutique (Christensen, 1998 et Kümmerer et Al-Ahmad, 1998 ; cités par Kümmerer, 2009). Par contre, cette affirmation **ne tient pas compte** :

- des **effets secondaires** possibles qui seront peut-être différents de ceux provoqués lors de l'ingestion de doses thérapeutiques (ibid).
- des effets provoqués sur des **personnes plus sensibles** : fœtus, bébés, enfants, personnes âgées (ibid).
- des effets provoqués par la présence de **mélanges de multiples** résidus de **médicaments et autres micro-polluants** dans l'eau du robinet, qui, même à des concentrations extrêmement faibles, peuvent avoir des effets synergiques (AnP, 2008)

L'**extrapolation** des ces facteurs n'est pas évidente et c'est un **problème encore non résolu** (Kümmerer, 2009).

En outre, le fait que la dose cumulée à travers l'eau de consommation est inférieure à une dose thérapeutique, **ne peut pas exclure des effets chroniques** qui auraient pu passer inaperçus (Jones et al., 2005). Il est également impossible de démontrer l'absence complète de risque (ibid).

## 5. EVALUATION DES RISQUES ET CADRE LÉGISLATIF

La législation européenne fonctionne sur l'hypothèse que toutes les actions qui provoquent une pollution sont interdites, sauf si un permis est délivré par l'autorité compétente (Montforts, 2008). Ainsi, tout médicament en vente en Europe doit avoir fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

### 5.1. PRINCIPES DE L'ÉVALUATION DES RISQUES

L'évaluation des risques environnementaux (ERE), ou « Environmental risk assessment » (ERA), est le **lien entre les sciences environnementales et la gestion des risques** (Breitholtz et al., 2006), (figure 11). Le but est de fournir suffisamment d'informations pour la prise de décision afin de protéger l'environnement des effets indésirables des produits chimiques (ibid), dont font partie les résidus de médicaments.

L'ERE comprend **4 étapes** :

1. **Identification des dangers** : C'est la connaissance de la nocivité intrinsèque. Cette étape inclut l'étude du devenir de la substance dans l'organisme et dans l'environnement (Bouvier et al., 2010). En outre, il est intéressant de connaître les modes d'action du médicament sur des espèces non ciblées (AnP, 2008).
2. **Evaluation des dangers ou des effets** sur base de l'estimation de la relation dose-réponse (Steenhout, 2011). Ceci consiste à calculer la concentration prévisionnelle sans effet pour l'environnement ou **PNEC** (Predicted non effect concentration) (Gunnarsson, 2006). A cette fin, la **NOEC** (No observed effect concentration), qui est la plus haute concentration de la substance active dans le milieu aquatique qui ne montre pas des effets indésirables, est convertie en PNEC par l'application d'un facteur d'incertitude. Ce facteur dépend de la qualité des tests pour le calcul de la NOEC et se situe habituellement entre 10 et 10.000 (Steenhout, 2011). Le facteur arbitraire de 100 est souvent utilisé (Gunnarsson, 2006). Les organismes les plus communément utilisés pour l'analyse de la NOEC sont le poisson, la daphnie et l'algue. C'est la plus petite concentration NOEC qui sera prise en compte pour le calcul de la PNEC (ibid). Le choix des critères recherchés et des organismes utilisés dans l'ERE est une tâche complexe. Développer des méthodes et des stratégies pour la réalisation des essais est d'une importance capitale pour répondre aux objectifs de protection de l'environnement (Breitholtz et al., 2006). En raison de l'absence de données expérimentales (en particulier, de tests de toxicité chronique), l'estimation de la PNEC, et donc des dangers et de l'évaluation des risques, est difficile, voire impossible à exécuter (Fent et al., 2006). Les études disponibles traitent souvent des concentrations trop élevées

par rapport aux concentrations présentes dans les milieux aquatiques et des effets aigus ou subaigus au lieu des effets résultants d'une exposition à long terme (AnP, 2008). Cette dernière serait pourtant plus intéressante, puisque plus proche de la réalité. De plus, établir la relation dose-effet est également compliqué (ibid).

3. **Evaluation de l'exposition** : Elle consiste à estimer des concentrations de la substance et de ses métabolites auxquelles l'environnement est susceptible d'être exposé (Bouvier et al., 2010). L'exposition inclut l'étude de la distribution des substances dans l'environnement et de leur devenir avec leurs éventuelles transformations ou dégradations (Steenhout, 2011). Elle se traduit par la concentration prévisionnelle dans l'environnement ou **PEC** (Predicted environmental concentration). Celle-ci est souvent estimée en utilisant des données comme la consommation ou les chiffres de ventes, la densité de population, la production des eaux usées et la dilution dans les bassins versants (Halling-Sørensen et al., 1998, Jones et al., 2002, Straub, 2002, Sanderson et al., 2003 et Bound et Voulvoulis, 2004 ; cités par Fent et al., 2006). Son incertitude peut être significative en raison du manque de connaissances ou de la grande variabilité de conditions des milieux (Steenhout, 2011). Dans un souci de sécurité, on imagine la pire des situations (appelée « worst-case »). En raison de ceci, on considère que tout le médicament est excrété. La métabolisation n'est pas prise en compte.
4. **Caractérisation du risque** : Elle doit éclairer la gestion du risque et sa communication (AnP, 2008). Elle inclut la nature et l'intensité du risque, l'évaluation du degré d'incertitude et l'estimation de la probabilité du risque (Steenhout, 2011). L'évaluation du risque d'une substance dans l'environnement est souvent caractérisée en un **quotient** de la concentration prévisionnelle dans l'environnement (**PEC**) sur la concentration prévisionnelle sans effet dans l'environnement (**PNEC**) (Fent et al., 2006). Il est à noter que l'absence de données scientifiques solides conduit à des problèmes pratiques et au risque d'arriver à des conclusions erronées (Carlsson et al., 2006).

La **gestion des risques** qui est effectuée par les décideurs politiques comporte également 4 étapes (Steenhout, 2011) :

- Classification et acceptabilité du risque.
- Analyse risque-bénéfice.
- Réduction des risques (avec la prise de mesures pour protéger l'homme et l'environnement).
- Monitoring (contrôle, signal d'alarme, reconnaissance de tendances et d'instruments).

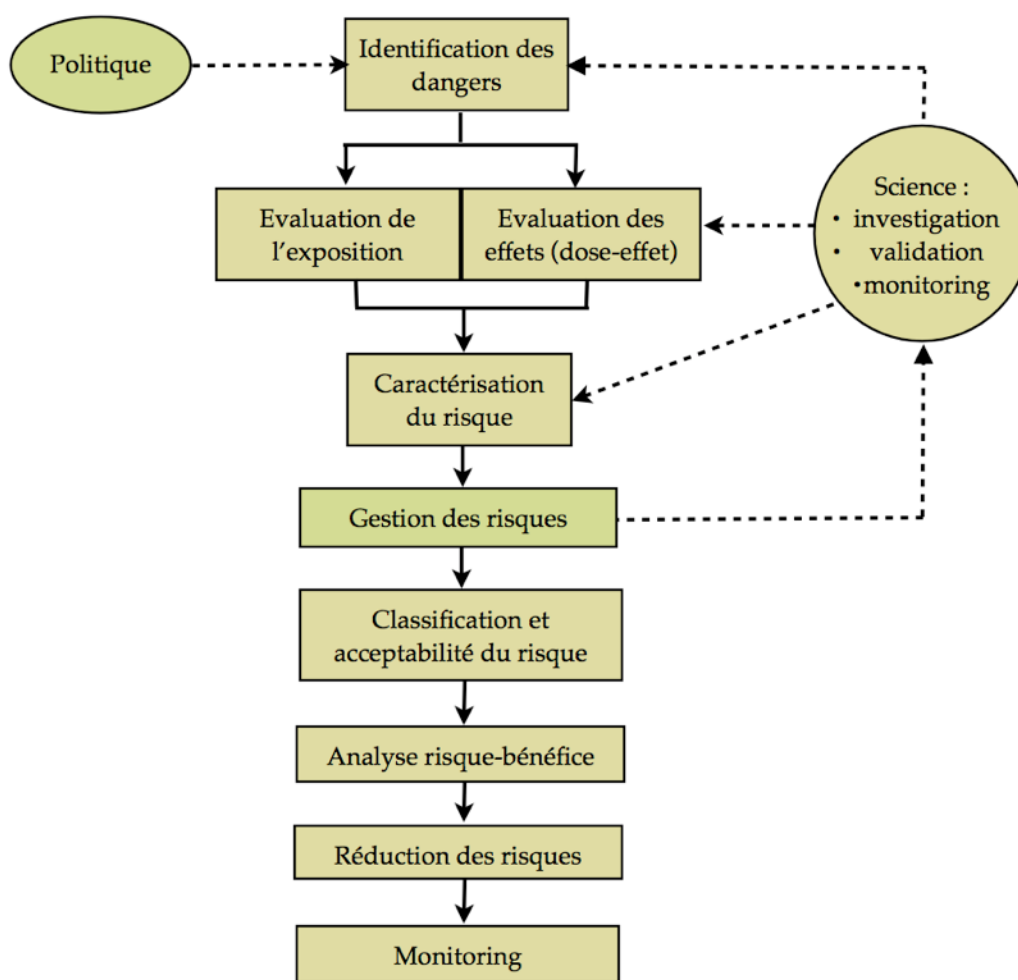


Figure 11 : Cadre comprenant les 4 étapes de l'ERE, suivi des 4 étapes de la gestion des risques.  
Sources : (NRC, 1983 et USEPA, 1992 ; dans Steenhout, 2011) et (Montforts, 2008)

Certaines études publiées dans la littérature scientifique ne sont pas suffisamment documentées pour l'évaluation des risques environnementaux (Ågerstrand et al., 2011). Pour assurer leur **admissibilité** et permettre leur utilisation dans la réglementation, les données doivent être déclarées et évaluées de manière transparente et exhaustive (ibid). Or, actuellement, aucune méthode n'existe pour les substances pharmaceutiques (ibid). Selon Ågerstrand et al. (2011), des études plus structurées, avec un **minimum de critères** pris en compte, feraient augmenter la transparence et la prévisibilité du processus d'évaluation des risques (Ågerstrand et al., 2011). L'inconvénient est une moindre flexibilité et une focalisation sur des aspects généraux. Pour arriver à un équilibre, l'avis d'un expert serait nécessaire (ibid). En outre, les tests non-standards permettent, dans certain cas, d'être plus sensibles et d'apporter une information additionnelle significative. Toutefois, si tous les aspects sont présentés de manière transparente, les tests non-standards peuvent être tout aussi fiables et reproductibles qu'un protocole standard (ibid). Ågerstrand et al. (2011) proposent une liste de critères **de pertinence et de fiabilité** afin d'améliorer les tests écotoxicologiques. Un plus

grand nombre de données expérimentales sur la toxicité chronique et le potentiel de bioaccumulation est nécessaire pour mieux juger l'ERE des substances actives individuelles (Fent et al., 2006).

## 5.2. CADRE LÉGISLATIF DANS L'UE

La législation européenne sur la **qualité de l'eau** et l'**enregistrement des produits** pharmaceutiques reprend la responsabilité des états membres concernant l'évaluation et le contrôle des risques des résidus de médicaments dans le milieu aquatique (Montforts, 2008).

Nous avons déjà mis en exergue la capacité des résidus de médicaments à induire des effets adverses, même s'ils sont présents en très faibles concentrations. Leur présence est constante en raison de leur introduction en continu dans l'environnement. Les quantités déversées dans l'environnement ne sont pas compensées par le processus d'élimination dans les STEP. Bref, ces raisons expliquent le besoin d'agir de manière législative au plus vite (Petrović et al., 2003 et Hilton et al., 2003 ; cités par Jones et al., 2005).

### 5.2.1. DIRECTIVE CADRE EAU

L'Union européenne (UE) dans sa Directive cadre sur l'eau (DCE) (2000/60/CE) exige que les eaux européennes soient en « bon état » pour 2015 (Kampa et al., 2008). Elle a répertorié dans son annexe X, une liste de 33 substances prioritaires considérées comme dangereuses pour l'environnement de par leur toxicité, leur persistance ou leur potentiel bioaccumulateur (ibid). De plus, la Commission européenne fixe des standards de qualité afin que les états membres diminuent progressivement la concentration de ces substances présentes dans l'environnement (ibid). A ce jour, aucun produit pharmaceutique n'est repris dans cette **liste de substances prioritaires**. Toutefois, la DCE stipule que toutes les substances, même non enregistrées dans cette annexe, doivent être contrôlées en cas de déversement dans le milieu aquatique (Gros et al., 2011).

Trois **médicaments** ont été **proposés**<sup>20</sup> pour être inclus dans cette liste de substances prioritaires (ibid). Il s'agit d'un côté du 17 alpha-éthynylestradiol (**EE2**) et du 17-bêta-estradiol (**E2**).

- Le EE2 est une hormone synthétique utilisé dans les contraceptifs oraux. Et l'E2 est une hormone excrétée naturellement qui peut être utilisée en hormonothérapie substitutive. Ces deux médicaments agissent comme perturbateurs endocriniens. Dans le milieu

---

<sup>20</sup> Proposal for a revised directive of the European Parliament and of the Council on Priority Substances in the field of water quality. Memo/12/59. 31.2.2012. <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=MEMO/12/59&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>.

naturel aquatique, ils induisent des effets chroniques comme la féminisation chez certains poissons mâles.

- Le troisième médicament proposé dans cette liste est le **diclofénac**. Ce médicament est toxique chez certains poissons selon des études de toxicité chronique. Bien qu'aucun effet environnemental naturel n'ait été démontré dans le milieu aquatique. Par contre, son rôle dans la diminution catastrophique des populations de vautours dans le sous-continent indien est sans doute une des raisons majeure de sa proposition. Les vautours sont des charognards et leur rôle écologique est réputé important. Leur déclin a des conséquences graves pour les humains et pour l'environnement (UICN, 2012) ; de plus cela peut avoir des répercussions sur l'économie et la culture (Markandya et al., 2008 ; cités par Oaks et Watson, 2011). Cette catastrophe n'était **pas prévisible**. Des études ont démontré qu'un ratio de 1 à 3% de carcasses contaminées pouvait provoquer le déclin de l'espèce, de cette manière **un événement rare peut potentiellement causer des effets rapides et catastrophiques** (Taggart, 2007 ; cité par Oaks et Watson, 2011).

### 5.2.2. REACH

REACH (Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals) est le règlement européen (1907/2006/CE) sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (Commission européenne > REACH, 2012). Il est entré en vigueur en 2007 et il vise à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement (ibid). Ce règlement exige des industries qu'elles évaluent et gèrent les risques liés aux produits chimiques et qu'elles fournissent des informations aux utilisateurs (ibid). Les **substances actives des produits pharmaceutiques** sont **exemptes** du processus d'enregistrement REACH. Les médicaments sont régulés par autres directives (2001/83/CE, 2001/82/2001 et 726/2004/CE). Cependant, ils doivent appliquer certaines dispositions comme communiquer les informations sur les propriétés dangereuses et sur les mesures de gestion des risques, ainsi que sur les restrictions de commercialisation et d'utilisation des substances comportant un risque sanitaire ou environnemental « inacceptable » Bogaert et al., 2007 ; cité par Kampa et al., 2008).

### 5.2.3. ENREGISTREMENT DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Le système **régulateur des médicaments** est centralisé par l'EMA (European medicines agency). Il a pour but de **garantir l'efficacité des médicaments** (l'effet thérapeutique doit être démontré), **leur sécurité** (basée sur des études cliniques et toxicologiques) et **leur qualité** (Laenge et al., 2006). Ces trois critères doivent être démontrés par la firme pharmaceutique (Kampa et al., 2008). Tout médicament commercialisé en Europe est soumis à une demande

d'**autorisation de mise sur le marché (AMM)**. En accord avec la directive 2001/83/CE (6 novembre 2001) et amendée par la directive 726/2004/CE (31 mars 2004), toute demande d'AMM pour les médicaments à usage humain doit **contenir une évaluation des risques environnementaux (ERE)** (Meisel et al., 2009). L'amendement n'a pas d'effet rétroactif. L'ERE a pour but premier d'estimer la quantité de résidus du médicament se trouvant dans le milieu aquatique. Son second but est d'estimer les effets écotoxicologiques. En décembre 2006, l'EMA a publié les lignes directrices pour la réalisation de l'ERE des médicaments à usage humain. Dans le cas des médicaments à usage vétérinaire, l'obligation de réalisation d'une ERE a débuté sous la directive 92/182/CE, et la première ligne directrice émise en 1998.

### **Pour quels médicaments l'ERE doit-elle être réalisée ?**

Les dispositions concernant la réalisation de l'ERE n'ont **pas d'effet rétroactif** pour les médicaments déjà autorisés. Pour les médicaments vétérinaires, l'obligation porte uniquement sur les médicaments destinés à être administrés de manière collective à des animaux de rente ou en aquaculture. Cependant, les anciens médicaments qui font l'objet d'un renouvellement quinquennal doivent aussi réaliser l'ERE. Pour les médicaments à usage humain, l'ERE est seulement demandée pour les nouveaux médicaments et les modifications majeures. En outre, l'absence de réalisation d'ERE peut être justifiée pour les nouveaux médicaments génériques à usage humain quand le détenteur de la future AMM déclare que sa production vise seulement à prendre une part de marché et donc qu'ils ne vont pas augmenter les quantités déversées dans l'environnement.

### **Rapport bénéfice-risque**

Concernant la gestion du risque, dans le dossier de demande d'une AMM, on retrouve une analyse du **rapport bénéfice-risque** d'un médicament. Ce rapport bénéfice-risque d'un médicament **à usage humain, ne retient pas le critère environnemental**. Il en est tout autrement pour les médicaments à usage vétérinaire où l'ERE est exigée et peut être un critère de refus pour l'octroi de l'AMM en accord avec la directive 2001/82/CE (Meisel et al., 2009).

Dans tous les cas, si des risques potentiels pour l'environnement sont signalés, des **mesures de minimisation** doivent être décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (document destiné plus particulièrement aux professionnels de la santé), et dans la notice pour l'information du patient (Meisel et al., 2009). Seulement dans le cas de médicaments

vétérinaires, le principe de remplacement est appliqué afin réduire l'impact sur l'environnement en utilisant un produit moins dangereux (ibid).

Bouvier et al. (2010) critiquent le **manque de transparence** des données environnementales des dossiers d'AMM. Ces données ne sont pas accessibles à l'exception d'une conclusion réduite. Ceci est **en contradiction avec la Convention d'Aarhus** en droit international et aussi avec la **directive 2003/4/CE** du 28 janvier 2003 concernant l'accès du public à l'information en matière d'environnement (Bouvier et al., 2010).

### **Phases de l'ERE des médicaments à usage humain**

Comme nous l'avons déjà signalé, l'Agence européenne des médicaments (EMA) dispose d'un document reprenant les lignes directrices pour la réalisation de l'ERE des médicaments à usage humain<sup>21</sup> et deux « guidelines » (phases I et II)<sup>22</sup> pour la réalisation de l'ERE des médicaments à usage vétérinaire. Nous allons nous limiter à l'ERE des médicaments à usage humain, étant donnée la prépondérance de l'utilisation de nos deux médicaments cibles dans cette filière.

La réalisation de l'ERE des nouveaux médicaments humains selon les lignes directrices de l'EMA s'effectue selon les phases reprises ci-dessous :

- ✦ **Phase I** : C'est un pré-screening. Cette phase consiste à **estimer l'exposition environnementale** de la concentration du médicament dans les eaux usées, indépendamment de la voie d'administration, de la forme pharmaceutique, du métabolisme ou de l'excrétion (Meisel et al., 2009 et Santos et al., 2010). Puis, si la concentration prévisionnelle dans l'eau de surface (**PEC eau de surface**) est inférieure à la « valeur **limite d'action** » de **0,01 µg/l**, le risque pour l'environnement est considéré comme improbable et l'ERE n'est pas poursuivie (Koschorreck et Hickmann, 2008). Par contre, si la  $PEC \geq 0,01 \mu\text{g/l}$ , l'ERE se poursuit et passe à la phase II.
- Le calcul de la PEC se fait par un simple algorithme, en tenant compte du **scénario le plus défavorable (worst-case)** (Koschorreck et Hickmann, 2008) reprenant les suppositions suivantes (EMA, 2006) :

---

<sup>21</sup> Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMA/CHMP/SWP/4447/00. 1.6.2006 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500003978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf)

<sup>22</sup> Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) - phase I. [http://www.vichsec.org/pdf/2000/GI06\\_st7.pdf](http://www.vichsec.org/pdf/2000/GI06_st7.pdf) et Environmental impact assessment for veterinary medicinal products phase II. CVMP/VICH/790/03-FINAL [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf)

- Par défaut, on considère que 1% de la population est traitée de manière journalière avec la dose maximale (Meisel et al., 2009). C'est la fraction de **pénétration du marché** (Fpen=0,01).
- Il n'y a pas de dégradation lors du métabolisme. Le taux d'excrétion sera assumé à 100% du composé parent. Lors de ce premier stade les tests concernant les métabolites, qui sont souvent exigeants et chers, sont évités (Koschorreck et Hickmann, 2008).
- La quantité d'eau usée par habitant par jour est de 200 litres avec un facteur de dilution de 10 (guideline: EMEA/CHMP/SWP/4447/00 ; cité par Meisel et al., 2009)

Si cette étude « worst-case » démontre l'absence de risque, aucune autre action n'est nécessaire (Montforts, 2008). Néanmoins, pour les substances possédant un **haut potentiel écotoxicologique**, une **évaluation des critères PBT** (Persistance, potentiel de bioaccumulation et toxicité) devra être effectuée (Beuneu, 2010) sans tenir compte de la valeur limite d'action (Meisel et al., 2009). Ainsi, avec un coefficient de partage octanol-eau (logKow) supérieur à 4,5, l'évaluation PBT est requise (ibid).

Voici la formule pour le calcul préliminaire de la PEC dans la phase I, selon les lignes directrices de l'EMA (2006) :

$$PEC_{SURFACEWATER} = \frac{DOSE_{Eai} * F_{pen}}{WASTE_{Winhab} * DILUTION}$$

| Parameter                                     | Symbol                      | Value               | Unit                                     | Origin | Remarks                                     |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|
| <b>Input</b>                                  |                             |                     |                                          |        |                                             |
| • Maximum daily dose consumed per inhabitant  | DOSE <sub>Eai</sub>         |                     | [mg·inh <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ] | A      | The highest recommended dose should be used |
| • Fraction of market penetration              | F <sub>pen</sub>            | 0.01 <sup>(*)</sup> | [--]                                     | D      | Default                                     |
| • Amount of wastewater per inhabitant per day | WASTE <sub>Winhab</sub>     | 200                 | [L·inh <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ]  | D      | From TGD                                    |
| • Dilution factor                             | DILUTION                    | 10                  | [--]                                     | D      | From TGD                                    |
| <b>Output</b>                                 |                             |                     |                                          |        |                                             |
| • Local surface water concentration           | PEC <sub>SURFACEWATER</sub> |                     | [mg·L <sup>-1</sup> ]                    | O      |                                             |

A = information from Applicant, D = Default value, O = Output \* see note

Figure 13 : Formule pour le calcul préliminaire de la PEC dans la phase I de l'EMA.

Source : EMEA, 2006.

Cette formule considère que l'utilisation de chaque médicament est uniforme dans le temps et dans l'espace ; qu'il ne se produit pas de dégradation pendant le métabolisme, ni de dégradation ou rétention pendant le traitement des eaux usées et que ces dernières sont le principal point d'entrée des résidus de médicaments (Bound et Voulvoulis, 2004).

En revanche, arriver à la valeur limite d'action de  $0,01 \mu\text{g/l}$  est relativement facile. Elle est atteinte lorsque la **dose maximale journalière de la substance active** est de **2 mg ou plus** (Meisel et al., 2009). Pour les médicaments cibles retenus, la dose maximale journalière est largement dépassée par n'importe quelle voie (ibuprofène  $2.400 \text{ mg/jour}$  et diclofénac  $150 \text{ mg/jour}$ ). Les PEC obtenus dans les eaux de surface sont  $0,75 \mu\text{g/l}$  pour le diclofénac et  $12 \mu\text{g/l}$  pour l'ibuprofène. En conséquence, la phase II devrait être entreprise.

- ♦ **Phase II** : Cette phase tient compte de toutes données en relation avec l'environnement comme les propriétés physiques, chimiques et toxicologiques. Elle est divisée en deux parties, niveau A et niveau B :

- ♦ **Niveau A** : c'est la prédiction initiale des risques dans le milieu aquatique qui est liée à l'utilisation du produit. Le risque sera caractérisé par le quotient **PEC/PNEC**. Des tests standards de toxicité définis par l'OCDE chez le poisson, le daphnie et l'algue sont proposés dans les lignes directrices de l'EMA (EMEA, 2006). De plus, les propriétés physico-chimiques, le métabolisme, l'excrétion, la biodégradabilité, la persistance et la pharmacodynamique doivent être pris en compte. La PNEC au niveau de l'environnement sera déterminée d'après la valeur la plus basse obtenue lors des tests (Meisel et al., 2009). Les essais disponibles sont divers (CL50, CE50 ou pas d'effet observable) et les valeurs obtenues doivent être corrigées par un facteur qui représente l'incertitude d'extrapolation. Ce facteur sera d'autant plus grand que l'incertitude est grande (Bound et Voulvoulis, 2004). Selon Grung et al. (2008), le point faible de la PNEC est qu'il peut être basé sur des tests de mortalité. Pour mieux protéger le milieu aquatique, les effets sous-létaux devraient être pris en considération (Grung et al., 2008).

**Dans 95% des cas, l'ERE est stoppée à ce stade** (Beuneu, 2010). Mais, si le rapport PEC/PNEC est supérieur à 1 pour les eaux de surface ou les eaux souterraines (et/ou au-dessus de 0,1 pour les micro-organismes), le risque est identifié et le niveau B sera entrepris (ibid). Grung et al. (2008) en suivant les lignes directrices de l'EMA, obtiennent un quotient du risque supérieur à 1 pour le diclofénac (Grung et al., 2008). Par contre, cette valeur dépendra du PNEC choisi. Et celui-ci peut être estimé à partir des doses létales des tests de toxicité aiguë dont la fiabilité laisse à désirer (cf. point 4.2.1).

S'il existe un **potentiel de bioaccumulation** pour la substance, une étude spécifique devra être faite (EMEA, 2006). Ainsi, si  $Kow > 1000$ , la bioaccumulation devra être considérée dans le niveau B (ibid). Dans le cas de nos médicaments cibles, si l'on tient compte du logD, ils se trouvent au-dessous du plafond fixé.

En outre, le  $K_{oc} > 10.000 \text{ l/kg}$  indique une forte **affinité pour le sédiment** (ibid). Dans ce cas, le compartiment terrestre doit être analysé à moins que la substance ne soit facilement biodégradable (ibid). Tant le diclofénac, que l'ibuprofène sont au-dessous de cette limite. Boxall et Ericson (2012) plaident pour que d'autres informations plus réalistes soient prises en compte, comme la quantité de médicaments utilisée et l'adsorption dans les boues de la STEP (Boxal et Ericson, 2012).

- ♦ **Niveau B** : C'est une évaluation du risque PEC/PNEC affinée (EMEA, 2006). Elle tient compte des **données relatives à la biodégradation, la transformation et l'adsorption** de la substance parent **dans la STEP** (ibid), et demande des études d'écotoxicité plus complètes (Kampa et al., 2008).

$$PEC_{SURFACEWATER} = \frac{E_{local\_water} * F_{stp\_water}}{WASTEWinhab * CAPACITYstp * FACTOR * DILUTION}$$

$$E_{local\_water} = DOSE_{ai} * F_{excreta} * F_{pen} * CAPACITYstp$$

| Parameter                                                       | Symbol               | Value | Unit                              | Origin | Remarks                   |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-------|-----------------------------------|--------|---------------------------|
| <b>Input</b>                                                    |                      |       |                                   |        |                           |
| • Amount of wastewater per inhabitant per day                   | $WASTEWinhab$        | 200   | $[L \cdot inh^{-1} \cdot d^{-1}]$ | D      | From TGD                  |
| • Capacity of local sewage treatment plant (STP)                | $CAPACITYstp$        | 10000 | $[inh]$                           | D      | From TGD                  |
| • Fraction of emission directed to surface water                | $F_{stp\_water}$     |       | $[-]$                             | C      | Calculated by SimpleTreat |
| • Dilution factor                                               | $DILUTION$           | 10    | $[-]$                             | D      | From TGD                  |
| • Factor taking the adsorption to suspended matter into account | $FACTOR$             |       | $[-]$                             | C      | From TGD §2.3.8.3         |
| • Local emission to wastewater of the relevant residue          | $E_{local\_water}$   |       | $[mg \cdot d^{-1}]$               | A      |                           |
| <b>Output</b>                                                   |                      |       |                                   |        |                           |
| • Local surface water concentration                             | $PEC_{local\_water}$ |       | $[mg \cdot L^{-1}]$               | O      |                           |

A = information from Applicant; D = Default, C = Calculated, O = Output

Figure 14 : Calcul de la PEC dans le niveau B « affiné » selon les lignes directrices de l'EMA. Source : EMEA, 2006.

Dans le niveau B, le PEC/PNEC de différents compartiments aquatiques et terrestres sont aussi pris en compte (Koschorreck et Hickmann, 2008). Il est possible de réaliser des tests pour étudier les effets et le devenir des micro-organismes et d'espèces terrestres supplémentaires spécifiques (Meisel et al., 2009).

Nous tenons à signaler quelques **points faibles** de l'ERE pour les médicaments à usage humain :

- L'ERE est **complètement exclue de l'évaluation risque/bénéfice**.
- L'ERE **se focalise sur la substance active isolée**, et non dans la formulation des excipients (Koschorreck et Hickmann, 2008) ni en tenant compte de l'effet de mélange.
- La PNEC peut être basée sur des tests de mortalité (Grung et al., 2008)
- L'ERE **ne fournit pas les informations nécessaires à la gestion et à la prévention du risque environnemental** en raison du droit dérogatoire du médicament par rapport à autres substances chimiques sur l'environnement (Bouvier et al., 2010).
- L'ERE est demandé dans l'Union Européenne depuis 1992 pour les médicaments vétérinaires et depuis 1993 pour les médicaments humains (Küster et al., 2009), mais elle a été réalisée de façon assez ambiguë (Bouvier et al., 2010). Par la suite, des éclaircissements ont été apportés par la publication des lignes directrices pour sa réalisation en 1998 et 2006, respectivement pour les médicaments à usage vétérinaire et à usage humain (Kampa et al., 2008). Dans les deux cas, seules les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché et les demandes de modifications majeures doivent réaliser une ERE (ibid). **Aucun système d'actualisation pour les médicaments « anciens » n'est prévu.**
- **L'ERE n'est pas requise** pour les médicaments **génériques** lorsque la firme déclare **prendre une part de marché** sans avoir l'**intention** d'augmenter la quantité exposée à l'environnement. Les lignes directrices de l'EMA (2006) indiquent que dans ce cas, l'expert devra fournir une justification assurant l'absence d'augmentation significative de l'exposition environnementale de la substance (EMA, 2006). Des **indications claires manquent** à ce sujet (Koschorreck et Hickmann, 2008). Néanmoins, même pour les substances qui possèdent un **haut potentiel écotoxicologique**, où une évaluation des critères PBT était requise, l'absence d'ERE peut être justifiée.

## 6. RECOMMANDATIONS

Les médicaments génèrent des résidus qui sont libérés dans l'environnement. Leurs impacts ont été démontrés et leurs effets indésirables ont commencé à être observés. Les risques liés à l'augmentation des résidus de médicaments dans l'environnement nous laissent penser que la situation va s'aggraver.

Comment agir face à cette problématique avant d'arriver à un point de non-retour ? Et plus spécifiquement, comment limiter les impacts produits par les résidus de médicaments dans le milieu aquatique ? De par les effets bénéfiques des médicaments et leur importance économique, la restriction ou l'interdiction de leur utilisation n'est pas envisageable (Petrović et al., 2008). Par contre, nous pouvons **appliquer des mesures afin de minimiser les impacts** ; de façon à continuer d'utiliser les médicaments mais le faire d'une manière plus durable. Les premiers effets indésirables ont donné le signal d'alarme, c'est un « early warning ». Ainsi, afin d'éviter des dommages irréversibles pour l'environnement et pour la santé, nous pouvons faire appel au principe de précaution.

Nous allons détailler dans un premier point les connaissances qu'il serait nécessaire d'améliorer pour la gestion des risques et la diminution des résidus de médicaments dans l'environnement. Dans un deuxième point nous parlerons des différentes actions à entreprendre afin de diminuer les apports de résidus de médicaments dans le milieu aquatique. Et finalement, dans un troisième point, nous verrons comment nous pouvons améliorer les politiques législatives existantes afin d'avoir une meilleure gestion des risques environnementaux.

### 6.1. AMÉLIORER LES CONNAISSANCES LIÉES À LA PROBLÉMATIQUE DE RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Promouvoir la recherche sur les résidus de médicaments et combler les lacunes des connaissances est essentiel pour éviter les risques et/ou mieux les affronter. Afin de mieux gérer l'impact environnemental des médicaments, il est nécessaire de disposer de connaissances notamment par rapport aux effets écotoxicologiques. L'augmentation des connaissances est donc capitale afin de réaliser des évaluations d'impact et de risques environnementaux les plus correctes possibles. A titre d'exemple, actuellement, dans un centre psychiatrique utilisant trois composants classés dans le top des risques écotoxicologiques (diclofénac, ritonavir et clotrimazole), seul le diclofénac fait l'objet de recherches écotoxicologiques et d'évaluations de risques (Escher et al., 2011).

Dans les lacunes à combler nous mettons en évidence :

- Une meilleure connaissance des **modes d'action** chez les organismes aquatiques pour différentes **espèces** et à divers stades de vie. Une sélection appropriée inclurait des espèces marines et estuariennes (Blasco et Delvals, 2008).
- Le développement de meilleures **stratégies** pour l'**évaluation de la toxicité chronique** (Roig et Touraud, 2008). Avec la réalisation d'une base de données des tests de toxicité chronique (Blasco et Delvals, 2008).
- Des études évaluant le potentiel de **bioaccumulation** des résidus de médicaments et aussi l'effet de **mélange** des médicaments.
- La réalisation d'un **listing** détaillé sur la **vente/utilisation des produits pharmaceutiques** (Sadezky et al., 2008). Une telle compilation de données pourrait être réalisée par exemple au niveau de l'UE. Celle-ci permettrait de mieux cibler les produits pharmaceutiques à surveiller dans le milieu aquatique. Et si nécessaire, nous pourrions envisager l'adaptation des traitements des STEPs.
- L'évaluation de l'efficacité des **systèmes de collecte de médicaments non utilisés** permettrait d'améliorer ceux-ci. Par exemple, en faisant plus de campagnes de publicité et de sensibilisation vis-à-vis de l'importance de ramener les médicaments non utilisés au point de collecte.
- Les fabricants de produits pharmaceutiques devraient publier les **données sur le devenir et la transformations** des ces produits avant d'obtenir l'AMM (Sadezky et al., 2008). De cette manière, ils contribueraient à l'enrichissement des connaissances et la prédiction de l'exposition des résidus dans l'environnement serait plus facile.
- Augmenter la **transparence des données environnementales** avec un portail internet public qui contiendrait les données environnementales du dossier d'AMM (Bouvier et al., 2010). Les citoyens ont le droit d'avoir accès à l'information concernant les médicaments persistants (Sadezky et al., 2008) et à hauts risques environnementaux.
- Faire un monitoring (**surveillance** périodique) d'une sélection de substances actives et/ou métabolites **dans les milieux aquatiques**, dans les effluents des STEPs, dans des milieux aquatiques sensibles et dans les eaux de consommation. Pour décider quels substance surveiller, des études de priorisation existent. Par exemple, Coutu (2012) classe par ordre de priorité 56 substances selon leur danger (Coutu et al., 2012). Dans cette classification, selon le danger pharmaceutique pour l'environnement nous trouvons le diclofénac et l'ibuprofène respectivement en 9<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> position pour les risques environnementaux, en 20<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> pour la santé humaine et en 21<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> position pour les dangers sans pondération (Coutu et al., 2012). Cette classification comporte un

index Gini qui donne un indice de dispersion de 0,21 pour le diclofénac et de 0,19 pour l'ibuprofène ; cette donnée se situe entre 0 et 1 et elle est plus grande quand la possibilité de dispersion est plus élevée (ibid).

Le développement des connaissances des risques liés aux résidus de médicaments permettrait d'améliorer la législation afin d'assurer la protection de l'environnement et de l'homme (Santos et al., 2010).

En même temps, il est important de pouvoir réagir aux changements et aux nouvelles connaissances. Dans l'avenir, les usages et les risques des produits pharmaceutiques pourraient être très différents de ceux que nous connaissons aujourd'hui. Les raisons pourraient être des changements dans l'environnement ou l'apparition de nouvelles technologies (Boxall et Ericson, 2012). Par exemple, le changement climatique pourrait influencer les processus du devenir et de transport des résidus de médicaments et les effets des ceux-ci sur l'environnement. Aussi, les modèles d'utilisation des médicaments pourraient changer, ce qui signifie que les risques seraient très différents de ceux d'aujourd'hui (ibid).

## **6.2. ACTIONS POUR DIMINUER LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS DANS LE MILIEU AQUATIQUE**

**Les découvertes scientifiques couplées à la volonté politique**, ont permis d'améliorer la situation des vautours dans le sous-continent indien (Oaks et Watson, 2011). Par contre, les effets sur la santé humaine ou les écosystèmes causés par l'exposition chronique à des micro-polluants, ou des mélanges, semblent être moins évident à détecter et à réparer (ibid). Pour Kümmerer (2010), cet exemple démontre le besoin de réduire l'apport et la présence des résidus de médicaments dans l'environnement (Kümmerer, 2010).

Les apports de résidus de médicaments à usage humain dans l'environnement peuvent être réduits notamment de quatre manières (Bouvier et al., 2010) :

- Par une utilisation moindre des médicaments.
- En évitant les rejets de médicaments, notamment en relation avec les MNU et les rejets industriels.
- Par l'optimisation des STEPs.
- Par une utilisation de médicaments moins ou pas polluants.

### 6.2.1. RÉDUIRE LA CONSOMMATION DES MÉDICAMENTS

Une mesure à prendre serait la **communication** et l'**éducation** ciblant le comportement des professionnels de la santé et des consommateurs (Bocaly, 2010) :

- Une plus grande consommation de médicaments n'est pas forcément liée à une meilleure santé (Bouvier et al., 2010). L'Agence fédérale de médicaments et des produits de santé (belge) a lancé une campagne<sup>23</sup> en 2011 pour tenter de faire comprendre qu'« un médicament n'est pas un bonbon » et inciter à une **consommation responsable, réfléchie et sûre**. La consommation de médicaments doit se faire selon l'avis de son médecin ou pharmacien et en suivant les indications de la notice, autrement le médicament peut être inefficace, voire dangereux pour la santé. De plus, une mauvaise utilisation contribue à l'augmentation des résidus de médicaments dans l'environnement sans aucune raison, sans parler du surcoût éventuel à charge de la sécurité sociale.
- La **formation des médecins et pharmaciens** à la problématique environnementale des médicaments. Par exemple, afin de faciliter la prise en compte des impacts environnementaux lors des prescriptions de médicaments (Kümmerer, 2008a). Ainsi, dans le cas où deux médicaments existent avec la même indication et la même efficacité, le médicament plus soutenable devrait être privilégié. Toutefois, ce cas de substitution simple n'est pas très fréquent.
- La **Suède** a déjà élaboré un **classement des substances** pharmaceutiques<sup>24</sup> en fonction de leurs **risques pour l'environnement**. Un système d'**information** dérive de ce classement et est dirigé vers les médecins et les patients. Celui-ci indique la soutenabilité du médicament vis-à-vis de l'environnement. Ce programme est volontaire et l'information des impacts environnementaux des produits pharmaceutiques est mise à disposition du public sur des sites internet et des brochures d'information en dehors de l'étiquetage du produit (Clark et al., 2008).
- L'Allemagne envisage la création d'une **écolabel** pour les médicaments (Bocaly, 2010). Cette mesure est encore en projet. La différence avec le système de classification suédois réside dans le fait que l'écolabel pourrait être inclus dans l'étiquetage du produit pharmaceutique (Clark et al., 2008).
- La réalisation de **campagnes d'information** et de sensibilisation, comme par exemple la publication des guides de bonnes pratiques afin de diminuer l'utilisation de médicaments et pour l'élimination appropriée de médicaments non utilisés (Bocaly, 2010).

---

<sup>23</sup> <http://www.unmedicamentn'estpasunbonbon.be/>

<sup>24</sup> Environmentally classified pharmaceuticals 2012 [http://www.janusinfo.se/Global/Miljo\\_och\\_lakemedel/miljobroschyr\\_engelsk\\_2012\\_uppslag.pdf](http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/miljobroschyr_engelsk_2012_uppslag.pdf)

- La **sensibilisation dans l'enseignement** primaire et/ou secondaire pourrait être très positive afin de stimuler le bon comportement des enfants, mais aussi de manière indirecte celui des parents, comme c'est le cas de la sensibilisation au recyclage (Clark et al., 2008).
- Disposer à la vente des **packagings de taille plus petits** afin de diminuer la quantité de médicaments non utilisés (MNU) (Bocaly, 2010). Un exemple concret est la création de « **packs de démarrage** » qui comporteraient une quantité réduite du médicament afin d'éviter les MNU des traitements interrompus (Clark et al., 2008), l'accumulation, l'abus et le détournement de médicaments (Ruhoy et Daughton, 2007).

## 6.2.2. PRÉVENIR LES REJETS DE MÉDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

### • L'INDUSTRIE

La meilleure méthode pour diminuer l'impact des résidus est de limiter les résidus le plus en amont possible. L'industrie doit **limiter ses rejets** et l'état doit **surveiller** et rechercher les molécules fabriquées, formulées ou conditionnées. La directive IPPC (Integrated pollution prevention and control) (96/61/CEE) qui traite les installations industrielles dans l'UE, a comme objectif le contrôle et la prévention de la pollution dans la production industrielle (Kampa et al., 2008). Cette directive stipule que les industries pharmaceutiques doivent limiter leurs rejets de déchets dans l'environnement et permet à l'Agence européenne de l'environnement d'établir des limites, si nécessaire, des quantités de produits pharmaceutiques déversés (ibid).

### • LES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS

La **collecte des médicaments non utilisés** par les pharmacies (ou autres systèmes similaires) est importante pour une élimination correcte des MNU. Mais il ne suffit pas qu'il y ait un système en place, il faut que les patients le connaissent et qu'ils soient motivés à l'utiliser. Le **système d'information** pour le public peut inclure des campagnes d'affichage, des publicités et des brochures à disposition dans les pharmacies, chez les médecins et autres. Le médecin prescripteur, le pharmacien et aussi la notice du médicament peuvent également renseigner directement à propos du caractère polluant du médicament et de comment procéder à l'élimination des produits non utilisés. De plus, à travers les campagnes d'information périodiques, les patients peuvent avoir une prise de conscience croissante.

Dans l'UE en 2008, seuls 20 pays sur 27 possèdent un système de collecte des médicaments non utilisés (Clark et al., 2008). Pourtant, selon Kampa et al. (2008), la législation européenne contraint les états membres à mettre en place un tel dispositif (Kampa et al., 2008). Dans la

plupart des pays de l'UE, ce sont les pharmacies qui gèrent ce système, dans d'autres pays il est assuré par des services publics nationaux ou locaux. Et dans la plupart des cas, les médicaments collectés sont incinérés (Clark et al., 2008).

Enfin, actuellement peu de **données** sont disponibles concernant l'**efficacité de ces systèmes de collecte** (ibid). Or ces données seraient nécessaires afin de pouvoir améliorer les systèmes mis en place.

- **LES ÉTABLISSEMENTS DE SOINS DE SANTÉ**

Les hôpitaux et autres établissements de santé peuvent faire (comme c'est déjà parfois le cas) une démarche de prévention qui inclut l'inventaire d'identification des risques. Celui-ci inclut :

- l'analyse des processus de travail
- l'identification des déchets dangereux
- la mise en œuvre d'une procédure de tri et de gestion des déchets avec information et formation du personnel
- la mise en place des filières d'élimination, d'un suivi et d'évaluations

(Bouvier et al., 2010 et AnP, 2008).

### **6.2.3. AMÉLIORATION DE L'EFFICACITÉ DES STEPS**

Une solution pour la diminution significative des résidus de médicaments dans les eaux usées est d'optimiser les traitements des STEPs (Fent et al., 2006). Actuellement, quelques études ont déjà été réalisées, mais elles sont insuffisantes. D'avantage de recherches en ce domaine serait nécessaires.

Les processus qui peuvent être utilisés pour réduire les résidus de médicaments dans les STEPs sont les suivants : ozonisation, charbon activé, filtration sur membrane (nanofiltration, osmose inverse), traitement UV... (Zabczynski, 2008 ; cité par Bocaly, 2010). Ces techniques se sont des techniques avancées, utilisées notamment lors de la potabilisation. Nous soulignons deux de ces processus :

- Comme nous l'avons vu, l'**ozonation** se présente comme une option **viable** pour enlever l'ibuprofène et le diclofénac, ainsi que de nombreux produits pharmaceutiques. Bref, cette technique est considérée comme le traitement avec le plus grand potentiel d'élimination pour beaucoup de substances pharmaceutiques, en plus d'être financièrement abordable (Projet Poséidon, 2004 ; cité par Bocaly, 2010). Par contre, des études plus approfondies concernant la possible **formation de métabolites toxiques** seraient nécessaires (Vieno et al., 2007 ; cités par Pal et al., 2010).

- Le **charbon actif** est une application **prometteuse**, capable d'éliminer par adsorption un grand nombre de micro-polluants, dont des produits pharmaceutiques (Kümmerer, 2008a). L'efficacité de ce procédé est significative pour le diclofénac. Toutefois, selon Kümmerer (2008a), ce procédé ne remplit pas les critères de soutenabilité (Kümmerer, 2008a). L'ajout de ce procédé, comme d'autres techniques avancées, comporte des impacts environnementaux. Kirhensteine et al. (2011) citent notamment, le **coût** des émissions de **CO<sub>2</sub>**, le coût lié à la production supplémentaire de **boues** et le dommage associé à l'utilisation supplémentaire d'**énergie** (Kirhensteine et al., 2011).

La diversité de médicaments est telle que la conception d'une STEP n'est pas facile. L'efficacité dépend du composé à traiter et aucune technologie ne peut éliminer tous les composés (Oiting et al., 1988, Ravina et al., 2002, Schröder, 2002, Ternes et al., 2003 et Wenzel et al., 2008 ; cités par Kümmerer, 2008a). La mise en place d'essais « globaux » est nécessaire pour juger de l'efficacité réelle de chaque procédé (AnP, 2008).

L'**ajout de traitements supplémentaires dans les STEP**s peut augmenter significativement les coûts d'investissement et doublerait la consommation en **énergie** des STEP. En conséquence, ceci se répercuterait donc sur les impôts aux particuliers (Bocaly, 2010).

Une autre approche consiste à **modifier les paramètres existants dans les STEP**s. Des études ont montré une augmentation de l'efficacité lorsque (Bocaly, 2010) :

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

Nous signalons que le fait d'avoir un **système de réseau d'égouts séparatif** est plus avantageux que le système unitaire du point de vue environnemental. Avec un système séparatif, les STEP reçoivent seulement les eaux usées domestiques, sans les diluer dans les eaux de pluie. Les eaux usées sont plus homogènes et les quantités traitées sont également plus similaires durant l'année. De cette manière, l'efficacité des STEP pourrait être améliorée et les déversements directs vers la rivière lors de grandes pluies seraient évités. Les **bénéfices** de cette mesure sont plus **larges** que le simple bénéfice lié à l'élimination des médicaments. En effet, la qualité des effluents des STEP pourrait être meilleure, avec moins de matière organique, moins de nutriments et moins de polluants. Toutefois, le passage d'un **système de réseau d'égout unitaire** à un système **séparatif** comporte un prix exorbitant pour que cette mesure soit justifiée. Le système séparatif est donc prioritairement envisagé lors de la création de nouveaux noyaux urbains.

### Traitement des eaux usées d'hôpitaux

Bien que dans certains pays comme le Japon, la Chine ou la Grèce, les eaux usées des hôpitaux sont prétraitées ou biologiquement traitées sur place, dans de nombreux pays ce n'est pas le cas (Kovalova et al., 2012). Souvent, les eaux usées des hôpitaux sont reliées directement à l'égout municipal et sont traitées dans la même STEP que les eaux domestiques (Verlicchi et al., 2010). Des nombreux auteurs (comme Altin et al., 2003, Pauwels et Verstraete, 2006 et Vieno et al., 2007) recommandent le traitement distinct des eaux usées d'hôpitaux afin d'éviter leur dilution et leur mélange avec les eaux usées domestiques (Verlicchi et al., 2010).

Toutefois, une étude réalisée sur 59 substances détermine que la contribution de résidus était 15% supérieur dans l'eau de déchets d'hôpitaux par rapport aux eaux usées domestiques chez seulement 2 substances (Ort et al., 2010). Pour l'ibuprofène, la contribution était de l'ordre de 6% au-dessus et pour le diclofénac en-dessous de 5% (ibid). Finalement, même si la concentration est plus élevée, la différence n'est pas tellement grande. De plus, la quantité des eaux usées des hôpitaux est beaucoup plus petite comparée aux eaux usées domestiques. Par conséquent, le rapport coût/bénéfice peut être fort élevé pour l'élimination de produits pharmaceutiques des eaux usées des hôpitaux.

#### **6.2.4. DÉVELOPPEMENT DE LA PHARMACIE VERTE (GREEN PHARMACY)**

L'industrie verte est internationalement reconnue comme le développement de procédés et de produits environnementalement acceptables et soutenables (Clark et al., 2008). Cette application est couteuse et actuellement, peu développée (Kümmerer, 2009). Toutefois, c'est la solution la plus prometteuse à le long terme. La pharmacie verte prend la problématique à la base, en opposition aux mesures « end-of-pipe ».

La méthode « **benign by design** » définit la conception de méthodes propres et respectueuses de l'environnement et la production de technologies vertes. Les actions concrètes incluent :

- La conception de produits pharmaceutiques **plus facilement biodégradables**. Les substances seraient actives dans le corps, mais une fois excrétées, elles se dégraderaient rapidement et facilement de manière à ne pas persister dans l'environnement. C'est la balance entre la stabilité et la biodégradabilité (Rieger et al, 2002 ; cités par Clark et al., 2008).
- La conception de produits finis avec un **minimum** de production **de déchets**, la diminution de la quantité **de réactifs utilisés**, et en général la réduction **du nombre global d'étapes** de synthèse présente souvent des avantages économiques et

environnementaux (Clark et al., 2008). A titre d'exemple, des applications catalytiques peuvent améliorer les méthodes en les rendant plus économiques et plus respectueuses de l'environnement, avec moins de matières premières et moins de déchets (Clark et al., 2008). Ainsi, la synthèse de l'ibuprofène est plus verte depuis 1992 grâce à une méthode développée par la compagnie BHC (ibid).

- Le développement de **procédés** de synthèse **moins dangereux** est un objectif important pour la santé des travailleurs et pour l'élimination des déchets dangereux (Clark et al., 2008).
- L'utilisation de ressources renouvelables (Clark et al., 2008).
- L'impact du médicament doit prendre en compte tout son **cycle de vie « du berceau à la tombe »**. L'application de l'analyse du cycle de vie d'un produit pharmaceutique est intéressant, cependant ce n'est pas un outil très répandu, certainement parce que sa réalisation est complexe et prend du temps (Clark et al., 2008). Selon une étude, les deux facteurs qui influencent le plus le cycle de vie sont les solvants et l'énergie utilisée (ibid). Pour pouvoir vraiment savoir si un procédé est « vert », il faut bien connaître tous les processus liés à la fabrication du médicament chez son fabricant et chez chacun de ses fournisseurs (Clark et al., 2008). Le secret industriel rend très difficile l'analyse comparative entre produits ou procédés de compagnies différentes (Clark et al., 2008). Il existe des procédés reconnus pour être plus verts mais il n'y a pas de standardisation puisque ce sont de mesures volontaires (Clark et al., 2008). En outre, la fabrication des excipients et les emballages devraient être pris en considération (Clark et al., 2008).

### 6.3. AMÉLIORATION DES POLITIQUES LÉGISLATIVES

L'UE joue un rôle clé dans l'identification des polluants à haut impact dans le milieu aquatique, et la fixation des normes de qualité avec des limites maximales à respecter à travers la directive cadre sur l'eau (DCE). Grâce aux connaissances en termes d'écotoxicité et à la surveillance des certaines substances, la Commission pourra agir dans ce sens.

Concernant le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), nous recommandons la révision des lignes directrices de l'évaluation des risques environnementaux (ERE) afin d'avoir des informations plus fiables. Par exemple, en exigeant des études chroniques qui reprennent au moins deux tiers de la vie de l'espèce. En effet, l'amélioration de la connaissance de l'impact environnemental des médicaments suppose d'abord un système d'évaluation du risque qui permette réellement une connaissance des effets sur l'environnement (Bouvier et al., 2010). Ensuite, il est important d'intégrer le risque environnemental dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour les médicaments à usage

humain (ibid). L'objectif de cette intégration n'étant pas d'empêcher l'utilisation des médicaments, mais d'augmenter la prise de conscience environnementale et d'appliquer des recommandations afin de prévenir les risques. A la longue, l'application des mesures pour limiter les risques et pour sélectionner des médicaments moins polluants est bénéfique pour les écosystèmes et la santé publique.

Actuellement, 95% des médicaments utilisés ne sont soumis à aucune obligation en matière d'étude environnementale (Bouvier et al., 2010). L'obligation de **réaliser l'ERE** devrait inclure tous les médicaments, **sans exception** (y compris, les médicaments génériques). Il faudrait également réaliser un **rattrapage pour** la réalisation de l'ERE dans les dossiers d'AMM des **médicaments déjà autorisés**.

En même temps, il faut se donner les moyens de pouvoir **réagir aux changements et aux nouvelles connaissances**. Les usages et les risques des produits pharmaceutiques dans l'avenir pourraient être très différents de ceux d'aujourd'hui en raison des changements dans l'environnement, ainsi qu'en raison de l'application de nouvelles technologies (Boxall et Ericson, 2012). Ainsi, les lignes directrices de **réglementation** d'essais pourraient être régulièrement **mises à jour à la lumière des nouvelles connaissances** scientifiques (ibid).

## 7. CONCLUSION

Nous avons commencé ce mémoire en indiquant les nombreuses **voies d'introduction** des résidus de médicaments dans l'environnement. Celles-ci comprennent principalement, la consommation de médicaments, l'élimination non adéquate des médicaments non utilisés (notamment via les eaux usées), et les déversements des industries pharmaceutiques. Nous avons constaté que le **milieu aquatique** exige une **attention particulière** car il est le principal réservoir des résidus de médicaments dans l'environnement.

En suite, nous avons déterminé les **propriétés physico-chimiques** qui influencent le devenir des nos médicaments cibles (diclofénac et ibuprofène) dans l'environnement. Il en résulte qu'une fois dans le milieu aquatique, les résidus de médicaments tendent à y rester en raison de leur polarité et de leur faible volatilité. Nous soulignons également, qu'ils possèdent en principe, un faible potentiel de bioaccumulation induit par leur coefficient de partage octanol-eau corrigé (logD).

Les connaissances sur le **devenir** et la possible dégradation des résidus de médicaments, pendant le métabolisme ou une fois libérés dans l'environnement, sont encore très **lacunaires**. Toutefois, nous soulignons que même si l'élimination peut être notable, elle n'est jamais totale. Par conséquent, la **consommation** de nos médicaments cibles étant **très élevée**, elle infléchit sur les **concentrations détectées** dans les milieux aquatiques qui sont de l'ordre du  $\mu\text{g/l}$ .

Concernant les impacts provoqués par nos médicaments cibles, notre hypothèse était qu'actuellement, ils n'avaient pas d'effets notables sur le milieu aquatique. Cependant, certaines **études écotoxicologiques** montrent des effets à **des concentrations de l'ordre de celles trouvées dans le milieu aquatique**. Ces concentrations sont suffisamment élevées pour **induire une toxicité chronique** dans les organismes, par exemple, chez certains poissons.

L'ibuprofène et le diclofénac se trouvent également dans l'eau destinée à la consommation. Les **risques** liés aux résidus de médicaments dans l'eau de boisson **pour l'homme** ne sont pas encore établis ou sont considérés comme négligeables. Possiblement, les concentrations dans lesquelles se trouvent actuellement les résidus, n'influencent pas de manière appréciable notre santé. Toutefois, repérer des effets produits par une toxicité chronique (due à de très faibles doses sur une très longue période), n'est pas facile à discerner.

De plus, nous devons prendre en compte que :

- des effets additifs ou synergiques provoqués par la présence de **mélanges de multiples** résidus de **médicaments et autres micro-polluants** dans l'eau du robinet peuvent se produire.
- certaines **personnes** ont des **sensibilités** accrues (foetus, bébés, enfants, personnes âgées).
- des **effets secondaires** peuvent également se produire. Ceux-ci peuvent être différents de ceux provoqués lors de l'utilisation standard des médicaments.

Le cas du diclofénac sur les populations de vautours, dans le sous-continent indien, démontre que les produits pharmaceutiques **peuvent causer des problèmes inattendus**. Ce cas peut être considéré comme un **signal précoce**. MacGarvin et al. (2000) indiquent que « la prévention des catastrophes exige généralement que des mesures soient prises avant l'apparition de preuves irréfutables de nocivité, surtout si les effets négatifs restent latents et sont irréversibles » (MacGarvin et al., 2000). Face à cet « early warning » nos sommes convaincus qu'il faille agir sans attendre. Le **principe de précaution** devrait être appliqué afin que cette problématique des résidus de médicaments ne devienne pas une leçon tardive. D'autres auteurs ont aussi demandé à la communauté scientifique et politique d'examiner et de mettre en œuvre des stratégies de gestion visant l'atténuation de la libération des résidus de médicaments dans l'environnement (Doerr-MacEwen et Haight, 2006 ; cités par Kampa et al., 2008).

La première conclusion de cette analyse est le besoin de **minimiser les résidus de médicaments libérés dans l'environnement**. Les médicaments à usage humain ont un rôle capital incontestable de par leurs bénéfices apportés à la santé. Toutefois, consommer des médicaments doit être la conséquence d'un besoin. La meilleure attitude à avoir est la consommation réfléchie et l'utilisation durable des médicaments. Celle-ci est nécessaire afin de continuer à utiliser les médicaments sans qu'ils ne deviennent préjudiciables pour notre santé ou pour l'environnement. La minimisation des résidus de médicaments doit être réalisée au niveau du **consommateur** ; notamment par une consommation rationnelle des médicaments et par l'élimination adéquate des médicaments non utilisés. Elle doit aussi se réaliser au niveau de l'**industrie**, par le contrôle de ses déversements.

La deuxième conclusion à appliquer de manière concomitante, est le besoin de faire face au grand manque de connaissances. Combler ces lacunes est clé pour mieux évaluer les impacts environnementaux. Cette **amélioration des connaissances** inclurait :

- Le développement de meilleures stratégies pour l'évaluation de la toxicité chronique.

- L'étude du potentiel de bioaccumulation et de l'effet de mélange des médicaments.
- La réalisation des évaluations d'impact environnemental pour tous les médicaments.
- La surveillance d'une sélection des résidus de médicaments.

Pour terminer, nous voulons signaler que tant les scientifiques, les gouvernements, la société civile et les industries, ont des rôles fondamentales dans la protection de l'environnement. L'efficacité des solutions dépend de tous.

# BIBLIOGRAPHIE

## • LIVRES ET SECTIONS DE LIVRES

- Boxall, A.B.A. et Ericson, J.F., 2012. Environmental Fate of Human Pharmaceuticals. In B. W. Brooks & D. B. Huggett, eds. *Human Pharmaceuticals in the Environment: Current and Future Perspectives*. New York: Springer, pp. 63 - 83.
- Brausch, J.M. et al., 2012. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. Volume 218. In D. M. Whitacre, ed. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Boston: Springer, pp. 1-99.
- Cunningham, V.L., 2008. Special Characteristics of Pharmaceuticals Related to Environmental Fate. Chapter 2. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 23 - 34.
- Fent, K., 2008. Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Organisms. Chapter 12. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment Sources, Fate, Effects and Risk*. Springer, pp. 175-203.
- Gros, M. et al., 2011. Sources, Occurrence, and Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Ebro River Basin. In D. Barceló et M. Petrović, eds. *The Ebro River Basin*, Hdb Env Chem, Berlin Heidelberg, pp. 209-237.
- Gunnarsson, B., 2006. Environmental risk assessment and environmental classification of drugs. Chapter 8. In *Environment and Pharmaceuticals*. Une collaboration entre Apoteket AB, Stockholm County Council et Stockholm University. En ligne : [http://www.janusinfo.se/Global/Miljo\\_och\\_lakemedel/lakemed\\_miljo\\_eng2007.pdf](http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/lakemed_miljo_eng2007.pdf). consulté le 5 juillet 2012.
- Koschorreck, J. et Hickmann, S., 2008. European Developments in the Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals. Chapter 20. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 323 - 334.
- Kümmerer, K., 2008. Pharmaceuticals in the Environment – A Brief Summary. Chapter 1. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 3 - 21.
- Kümmerer, K., 2008a. Strategies for Reducing the Input of Pharmaceuticals into the Environment. Chapter 25. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 411 - 418.

- Kümmerer, K. et Schuster, A., 2008. Substance Flows Associated with Medical Care – Significance of Different Sources. Chapter 4. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 43 - 59.
- Larsson, D.G.J., 2008. Drug Production Facilities – An Overlooked Discharge Source for Pharmaceuticals to the Environment. Chapter 3. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 37 - 42.
- Monteiro, S.C. et Boxall, A.B.A., 2010. Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment. In D. M. Whitacre, ed. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. Volume 202*. Heslington, York: Springer, pp. 53 - 154. En ligne : <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-1-4419-1157-5> consulté le 19 décembre 2011.
- Montforts, M.H.M.M., 2008. Methodological Aspects Concerning the Environmental Risk Assessment for Medicinal Products; Research Challenges. Chapter 24. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 393 - 408.
- Oaks, J.L. et Watson, R.T., 2011. South Asian Vultures in Crisis: Environmental Contamination with a Pharmaceutical. Chapter 14. In J. E. Elliott et al., eds. *Wildlife Ecotoxicology: Forensic Approaches*. New York, pp. 413-441.
- Sumpter, J.P., 2010. Pharmaceuticals in the Environment: Moving from a Problem to a Solution. Chapter 2. In K. Kümmerer et M. Hempel, eds. *Green and Sustainable Pharmacy*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 11-22.
- Verstraeten, I.M. et al., 2002. Occurrence, Characteristics, Transport, and Fate of Pesticides, Pharmaceuticals, Industrial Products, and Personal Care Products at Riverbank Filtration Sites. Chapter 9. In Ray, C. et al., ed. *Riverbank Filtration*. Kluwer Academic, pp. 175-227.

## ☉ ARTICLES

- Abahussain, E. et al., 2012 (in press). Practice, awareness and opinion of pharmacists toward disposal of unwanted medications in Kuwait. *Saudi Pharmaceutical Journal*. DOI : 10.1016/j.jsps.2012.04.001
- Ågerstrand, M. et al., 2011. Reporting and evaluation criteria as means towards a transparent use of ecotoxicity data for environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environmental pollution*, 159, pp.2487-92.
- Andreozzi, R. et al., 2003. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*, 50, pp.1319-30.

- Bendz, D. et al., 2005. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Høje River in Sweden. *Journal of hazardous materials*, 122, pp. 195-204.
- Blasco, J. et Delvals, A., 2008. Impact of Emergent Contaminants in the Environment: Environmental Risk Assessment. *Hdb Env Chem*, Vol. 5, Part S/1, pp.169-188.
- Bound, J.P. et al., 2006. Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment. *Environmental toxicology and pharmacology*, 21, pp.301-7.
- Bound, J.P. et Voulvoulis, N., 2004. Pharmaceuticals in the aquatic environment - a comparison of risk assessment strategies. *Chemosphere*, 56, pp.1143-55.
- Braund, R. et al., 2009. Disposal practices for unused medications in New Zealand. *Environment international*, 35, pp.952-5.
- Breitholtz, M. et al., 2006. Ten challenges for improved ecotoxicological testing in environmental risk assessment. *Ecotoxicology and environmental safety*, 63, pp.324-35.
- Brun, G.L. et al., 2006. Pharmaceutically active compounds in atlantic canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environmental toxicology and chemistry*, Vol 25, N°8, pp.2163-76.
- Budzinski, H. et Togola, A., 2006. Présence des résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique. *Environnement, Risques & Santé*, Vol. 5, n°4, juillet-août, pp.248-253.
- Carballa, M. et al., 2008. Determination of the solid-water distribution coefficient ( $K_d$ ) for pharmaceuticals, estrogens and musk fragrances in digested sludge. *Water research*, 42, pp. 287-95.
- Christensen, A.M. et al., 2009. Probabilistic environmental risk characterization of pharmaceuticals in sewage treatment plant discharges. *Chemosphere*, 77, pp.351-8.
- Cooper, E.R. et al., 2008. Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceuticals in the environment. *The Science of the total environment*, 398, pp.26-33.
- Coutu, S. et al., 2012. Methodology to account for uncertainties and tradeoffs in pharmaceutical environmental hazard assessment. *Journal of environmental management*, 98, pp.183-90.
- Crane, M. et al., 2006. Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *The Science of the total environment*, 367, pp.23-41.

- Enick, O. et Moore, M., 2007. Assessing the assessments: Pharmaceuticals in the environment. *Environmental Impact Assessment Review*, 27, pp.707-729.
- Escher, B.I. et al., 2011. Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. *Water research*, 45, pp.75-92.
- Fang, T.-H. et al., 2012. The occurrence and distribution of pharmaceutical compounds in the effluents of a major sewage treatment plant in Northern Taiwan and the receiving coastal waters. *Marine pollution bulletin*, 64, pp.1435-1444.
- Farré, M.L. et al., 2001. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *Journal of chromatography A*, 938, pp.187-97.
- Fent, K., 2003. Ecotoxicological problems associated with contaminated sites. *Toxicology Letters*, 140-141, pp.353-365.
- Fent, K. et al., 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, 76, pp. 122-59.
- Ferrari, B. et al., 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and environmental safety*, 55, pp.359 - 370.
- Flippin, J.L. et al., 2007. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquatic toxicology*, 81, pp.73-8.
- Garric, J. et al., 2006. Impact de médicaments à usage humain sur les organismes aquatiques d' eau douce. *Environnement, Risques & Santé*, Vol. 5, n°4, juillet-août 2006, pp. 290-295.
- Garric, J. et Ferrari, B., 2005. Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique: que savons-nous? *Revue des sciences de l'eau*, 18/3, pp.307-30.
- Ginebreda, A. et al., 2010. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). *Environment international*, 36, pp.153-62.
- Glassmeyer, S.T. et al., 2009. Disposal practices for unwanted residential medications in the United States. *Environment international*, 35, pp.566-72. DOI : 10.1016/j.envint.2008.10.007

- Gonzalez-Rey, M. et Bebianno, M.J., 2012. Does non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) ibuprofen induce antioxidant stress and endocrine disruption in mussel *Mytilus galloprovincialis*? *Environmental toxicology and pharmacology*, 33, pp.361-71.
- Gros, M. et al., 2010. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environment international*, 36, pp. 15-26.
- Grung, M. et al., 2008. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and environmental safety*, 71, pp.328-40.
- Halling-Sørensen, B. et al., 1998. Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review. *Chemosphere*, 36(N°2), pp.357-393.
- Heath, E. et al., 2010. Second interlaboratory exercise on non-steroidal anti-inflammatory drug analysis in environmental aqueous samples. *Talanta*, 81, pp.1189-96.
- Heberer, T., 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology letters*, 131, pp.5-17.
- Heberer, T. et Feldmann, D., 2005. Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents-modeling versus measurements. *Journal of hazardous materials*, 122, pp.211-8.
- Hernando, M.D. et al., 2006. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, 69, pp.334-42.
- Hoeger, B. et al., 2008. Distribution of intraperitoneally injected diclofenac in brown trout (*Salmo trutta* f. *fario*). *Ecotoxicology and environmental safety*, 71, pp.412-8.
- Jjemba, P.K., 2006. Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and environmental safety*, 63, pp.113-30.
- Jones, O.A.H. et al., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water research*, 36, pp.5013-22.
- Jones, O.A.H. et al., 2005. Pharmaceuticals: a threat to drinking water? *Trends in biotechnology*, Vol 3, N°4, pp.163-7.
- Jux, U. et al., 2002. Detection of pharmaceutical contaminations of river, pond, and tap water from Cologne (Germany) and surroundings. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 398, pp.393 – 398.
- Khetan, S.K. et Collins, T.J., 2007. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to Green Chemistry. *Chemical reviews*, Vol. 107, n° 6, pp.2319-64.

- Klimisch, H.J. et al., 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 25, pp.1–5. En ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9056496>.
- Kosma, C.I. et al., 2010. Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece. *Journal of hazardous materials*, 179, pp.804-17.
- Kovalova, L. et al., 2012. Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environmental science & technology*, 46, pp.1536–45.
- Kümmerer, K., 2009. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges. *Journal of environmental management*, 90, pp.2354-66. DOI : 10.1016/j.jenvman.2009.01.023
- Kümmerer, K., 2010. Pharmaceuticals in the Environment. *Annual Review of Environment and Resources*, 35, pp.57-75.
- Küster, A. et al., 2009. Regulatory demands on data quality for the environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 55, pp.276-80.
- Laenge, R. et al., 2006. The environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the overall EU regulatory affairs process. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 45, pp. 223-8.
- Láng, J. et Köhidai, L., 2012 (in press). Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate Tetrahymena. *Chemosphere*.
- Lee, H.-J. et al., 2012. Enzymatic and microbial transformation assays for the evaluation of the environmental fate of diclofenac and its metabolites. *Chemosphere*, 87, pp.969–74.
- Letzel, M. et al., 2009. Exposure assessment of the pharmaceutical diclofenac based on long-term measurements of the aquatic input. *Environment international*, 35, pp.363-8.
- Llinàs, A. et al., 2007. Diclofenac solubility: independent determination of the intrinsic solubility of three crystal forms. *Journal of medicinal chemistry*, 50(5), pp.979–83.
- Loos, R. et al., 2009. EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environmental pollution*, 157, pp.561-8.
- Maeng, S.K. et al., 2011. Role of biodegradation in the removal of pharmaceutically active compounds with different bulk organic matter characteristics through managed aquifer recharge: batch and column studies. *Water research*, 45, pp.4722-36.

- Meisel, M.L. et al., 2009. Regulatory approach on environmental risk assessment. Risk management recommendations, reasonable and prudent alternatives. *Ecotoxicology*, 18, pp.1176-81.
- Meredith-Williams, M. et al., 2012 (in press). Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *Environmental pollution*. DOI : 10.1016/j.envpol.2011.11.029.
- Mompelat, S. et al., 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment international*, 35, pp.803–14.
- Nallani, G.C. et al., 2011. Bioconcentration of ibuprofen in fathead minnow (*Pimephales promelas*) and channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Chemosphere*, 84, pp.1371–7.
- Nassef, M. et al., 2010. Acute effects of triclosan, diclofenac and carbamazepine on feeding performance of Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, 80, pp.1095-100.
- Ort, C. et al., 2010. Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water research*, 44, pp.605–15.
- Pal, A. et al., 2010. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. *The Science of the total environment*, 408, pp.6062-9.
- Parolini, M. et al., 2009. An in vitro biomarker approach for the evaluation of the ecotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Toxicology in vitro*, 23, pp. 935-42.
- Parolini, M. et Binelli, A., 2011. Sub-lethal effects induced by a mixture of three non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the freshwater bivalve *Dreissena polymorpha*. *Ecotoxicology*, 21, pp.379-392.
- Pérez, S. et Barceló, D., 2008. First evidence for occurrence of hydroxylated human metabolites of diclofenac and aceclofenac in wastewater using QqLIT-MS and QqTOF-MS. *Analytical chemistry*, 80, pp.8135-45.
- Persson, M. et al., 2009. Handling of unused prescription drugs - knowledge, behaviour and attitude among Swedish people. *Environment international*, 35, pp.771-4. DOI : 10.1016/j.envint.2008.10.002
- Petrović, M. et al., 2008. Emerging Contaminants in Waste Waters: Sources and Occurrence. *Hdb Env Chem*, Vol. 5 (Part S/1), pp.1-35.
- Pistocchi, A. et al., 2012. Continental scale inverse modeling of common organic water contaminants in European rivers. *Environmental pollution*, 162, pp.159-67.

- Ruhoy, I.S. et Daughton, C.G., 2007. Types and quantities of leftover drugs entering the environment via disposal to sewage - Revealed by coroner records. *The Science of the total environment*, 388, pp.137-48. DOI : 10.1016/j.scitotenv.2007.08.013
- Sacher, F. et al., 2001. Pharmaceuticals in groundwaters Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Journal of Chromatography A*, 938, pp.199-210.
- Santos, J.L. et al., 2007. Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain). *Environment international*, 33, pp.596-601.
- Santos, J.L. et al., 2009. Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain). *Journal of hazardous materials*, 164, pp.1509-16.
- Santos, L.H.M.L.M. et al., 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of hazardous materials*, 175, pp.45-95.
- Saravanan, M. et al., 2011. Ecotoxicological impacts of clofibric acid and diclofenac in common carp (*Cyprinus carpio*) fingerlings: hematological, biochemical, ionoregulatory and enzymological responses. *Journal of hazardous materials*, 195, pp.188-94.
- Saravanan, M. et al., 2012. Effects of Ibuprofen on hematological, biochemical and enzymological parameters of blood in an Indian major carp, *Cirrhinus mrigala*. *Environmental toxicology and pharmacology*, 34, pp.14-22.
- Scheurell, M. et al., 2009. Occurrence of diclofenac and its metabolites in surface water and effluent samples from Karachi, Pakistan. *Chemosphere*, 77, pp.870-876.
- Scheytt, T.J. et al., 2005. Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. *Chemosphere*, 60, pp.245-53.
- Scheytt, T.J. et al., 2005a. 1-Octanol/water partition coefficients of 5 pharmaceuticals from human medical care: carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone. *Water, Air, and Soil Pollution*, 165, pp.3-11.
- Scheytt, T.J. et al., 2006. Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments. *Journal of contaminant hydrology*, 83, pp.53-69.

- Schmidt, W. et al., 2011. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on the marine mussel (*Mytilus spp.*) and their comparison with standardized toxicity tests. *Marine pollution bulletin*, 62, pp.1389-95.
- Schwaiger, J. et al., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic toxicology*, 68, pp.141-50.
- Sim, W.-J. et al., 2011. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*, 82, pp.179-86.
- Stuart, M. et al., 2012. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *The Science of the total environment*, 416, pp.1-21.
- Stülten, D. et al., 2008. Occurrence of diclofenac and selected metabolites in sewage effluents. *Science of The Total Environment*, 105, pp.310 - 316.
- Stuer-Lauridsen, F. et al., 2000. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere*, 40, pp.783-93.
- Taggart, M.A. et al., 2007. Diclofenac disposition in Indian cow and goat with reference to Gyps vulture population declines. *Environmental Pollution*, 147, pp.60-65.
- Ternes, T.A. et al., 2002. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environmental science & technology*, 36, pp.3855-63.
- Thomas, K.V. et Hilton, M.J., 2004. The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine pollution bulletin*, 49, pp.436-44.
- Togola, A. et Budzinski, H., 2008. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography A*, 1177, pp.150-158.
- Tong, A.Y.C. et al., 2011. Disposal practices for unused medications around the world. *Environment international*, 37, pp.292-8.
- Triebkorn, R. et al., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*, 68, pp.151-166.
- Verlicchi, P. et al., 2010. Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options. *Journal of Hydrology*, 389, pp.416-428.

- Vulliet, E. et Cren-Olivé, C., 2011. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environmental pollution*, 159, pp.2929-2934. En ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570166> consulté le 20 juillet 2011.
- Webb, S. et al., 2003. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology Letters*, 142, pp.157-167.
- Yamamoto, H. et al., 2009. Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water research*, 43, pp.351-62.
- Yang, X. et al., 2011. Occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in an advanced wastewater reclamation plant. *Water Research*, (16), pp. 5218–5228.
- Zwiener, C. et Frimmel, F.H., 2000. Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. *Elsevier Science*, Vol. 34, N°6, pp.1881 – 1885.

## ☉ AUTRES OUVRAGES

- Académie nationale de pharmacie ou AnP, 2008. MÉDICAMENTS ET ENVIRONNEMENT. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, Paris (France). En ligne : [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/1\\_Rapport\\_Med\\_Env\\_version\\_JMH\\_def\\_JPC.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf). Consulté le 16 février 2012.
- Beuneu, C., 2010. Environmental Risk Assessment of Human Medicines. Document interne à l'AFMPS. Bruxelles (Belgique).
- Bocaly, M., 2010. Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques. Synthèse documentaire. AgroParisTech-ENGREF, l'Onema / Agences de l'eau et l'OIEau. En ligne : <http://www.oieau.org/documentation/IMG/pdf/Bocaly.pdf>. Consulté le 7 février 2012.
- Boillot, C., 2008. Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques. Thèse doctorale, École Doctorale de Chimie de Lyon, pp 267.
- Bouvier, M. et al., 2010. Médicament et environnement: La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental. (Rapport n°- 007058-01 du Conseil général de l'Environnement et du Développement durable), La Défense (France). En ligne : [http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01\\_rapport\\_cle2ef48b.pdf](http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01_rapport_cle2ef48b.pdf). Consulté le 19 décembre 2011.

- Boxall, A.B.A. et al., 2008. Report on environmental impact and health effects of PPs. Deliverable number: D4.2. Projet européen KNAPPE : Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters, York, Royaume-Uni. En ligne : [www.knappe-eu.org](http://www.knappe-eu.org) Consulté le 7 février 2012. Site hors ligne le 16 juillet 2012.
- Casellas, C. et al., 2010. Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine: Volet «Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine». AFSSA. En ligne : [http://www.cpepesc.org/IMG/pdf/EAUX-Ra-MedicamentsEauxMethodo\\_1.pdf](http://www.cpepesc.org/IMG/pdf/EAUX-Ra-MedicamentsEauxMethodo_1.pdf). Consulté le 9 avril 2012.
- Castensson, S. et Gunnarsson, B., 2006. Drugs and the flow of the substances they contain Chapter 1. In Environment and Pharmaceuticals. Publication en collaboration avec Apoteket AB, Stockholm County Council et Stockholm University. En ligne sur : [http://www.janusinfo.se/Global/Miljo\\_och\\_lakemedel/lakemed\\_miljo\\_eng2007.pdf](http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/lakemed_miljo_eng2007.pdf) Consulté le 13 juillet 2012.
- Clark, J. et al., 2008. Discussion Document on Eco-pharmacostewardship. Deliverable number: D5.1. Projet européen KNAPPE : Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters, York, Royaume-Uni. En ligne : [www.knappe-eu.org](http://www.knappe-eu.org) consulté le 7 février 2012. Site hors ligne le 16 juillet 2012.
- Collins, R. et al., 2011. Hazardous substances in Europe's fresh and marine waters. An overview. EEA Technical report N°8/2011, Copenhagen. En ligne : <http://www.eea.europa.eu/publications/hazardous-substances-in-europes-fresh>. Consulté le 13 juillet 2012.
- Gray, R. et al., 1999. Guidelines for Safe Disposal of Unwanted Pharmaceuticals in and after Emergencies. En ligne : [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/medicalwaste/unwantpharm.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/medicalwaste/unwantpharm.pdf). Consulté le 28 avril 2012.
- EMEA, 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. En ligne : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500003978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf) Consulté le 10 juin 2012.
- INERIS, 2011. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Diclofenac, 57 p. En ligne : <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/2909> Consulté le 30 juillet 2012.

- INERIS, 2011a. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Ibuprofène, DRC-11-118962-11078A, 56 p. En ligne : <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/2910> Consulté le 30 juillet 2012.
- Kampa, E. et al., 2008. State-of-art review of policy instruments to limit the discharge of pharmaceutical products into European waters. Deliverable number: D3.1. Projet européen KNAPPE : Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters, Berlin, Allemagne. En ligne : [http://ecologic.eu/download/projekte/1850-1899/1878/knappe\\_d31\\_state\\_of\\_art\\_policy.pdf](http://ecologic.eu/download/projekte/1850-1899/1878/knappe_d31_state_of_art_policy.pdf). Consulté le 6 avril 2012.
- Keil, F. et al., 2008. Les Moyens d'Intervention pour Réduire la Pollution de l'Eau: Principes Actifs de Médicaments pour l'Homme. Guide Pratique du projet de recherche start I. de R. S.-E. (ISOE) GmbH, ed., Francfort-sur-le-Main, Allemagne. En ligne : [http://www.start-project.de/downloads/start\\_Guide\\_Pratique.pdf](http://www.start-project.de/downloads/start_Guide_Pratique.pdf). Consulté le 24 mai 2012.
- Kirhensteine, I. et al., 2011. Technical Support for the Impact Assessment of the Review of Priority Substances under Directive 2000/60/EC - Substance assessment: Diclofenac, European Commission (DG Environment Unit D1). En ligne : [http://circa.europa.eu/Public/irc/env/wfd/library?l=/framework\\_directive/thematic\\_documents/priority\\_substances/supporting\\_substances/substance\\_impacts/diclofenacpdf/EN\\_1.0\\_&a=d](http://circa.europa.eu/Public/irc/env/wfd/library?l=/framework_directive/thematic_documents/priority_substances/supporting_substances/substance_impacts/diclofenacpdf/EN_1.0_&a=d). Consulté le 27 juillet 2012.
- Kleywegt, S. et al., 2007. Produits pharmaceutiques et de soins personnels dans l'environnement au Canada: Directions de la recherche et des politiques. Série de rapports d'évaluation scientifique de l'INRE rapport n° 8, pp 61.
- Mangia, A., 2005. East vs West in the battle for APIs. *World Pharmaceutical Frontiers*, pp. 72-73. En ligne : [http://www.worldpharmaceuticals.net/pdfs/072\\_WPF010new.pdf](http://www.worldpharmaceuticals.net/pdfs/072_WPF010new.pdf) Consulté le 28 avril 2012.
- Roig, B. et Touraud, E., 2008. Report on the priority actions. Deliverable number: D6.5. Projet européen KNAPPE Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters, Paris, France. En ligne : [www.knappe-eu.org](http://www.knappe-eu.org) Consulté le 7 février 2012. Site hors ligne le 16 juillet 2012.
- Sadezky, A. et al., 2008. Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management. Deliverable number: D1.2. Projet européen KNAPPE : Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters, Koblenz, Allemagne. En ligne : [www.knappe-eu.org](http://www.knappe-eu.org) Consulté le 7 février 2012. Site hors ligne le 16 juillet 2012.

- SCHER, 2011. Opinion on “Chemicals and the water framework directive: draft environmental quality standards” Diclofenac, En ligne : [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/environmental\\_risks/docs/scher\\_o\\_134.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_134.pdf). Consulté le 7 février 2012.
- Steenhout, A., 2011. Cours d'Ecotoxicologie - ENVI F 513. Université Libre de Bruxelles, Faculté de Sciences, IGEAT.
- Taousse, O. et al., 2007. Modules de formation des magasiniers à la gestion des produits pharmaceutiques. MSP/DMP, CENAPE, OMS. En ligne : [http://www.who.int/medicines/areas/coordination/cameroon\\_manual\\_managementdrugs.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/cameroon_manual_managementdrugs.pdf) Page consultée le 30 juillet 2012.
- Van Damme, M., 2011. Cours de toxicologie - ENVI F 513. Université Libre de Bruxelles, Faculté de Sciences, IGEAT.

## 🔍 SITES INTERNET

- Actu-environnement, 2010. Traitement des boues en station d'épuration, chapitre 2/8. En ligne : <http://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/traitement-des-boues/traitement-boues-station-epuration.php4> consulté le 11 août 2012.
- AERM, 2007. Procédés d'épuration des petites collectivités du bassin Rhin-Meuse – Juillet 2007. Fiche 5, Boues activées décantation séparée, point 1.6. En ligne : [http://www.eau-rhin-meuse.fr/tlch/procedes\\_epuration/F05\\_boues\\_activees.pdf](http://www.eau-rhin-meuse.fr/tlch/procedes_epuration/F05_boues_activees.pdf) Consulté le 11 août 2012.
- Aquawal, s.d. Assainissement > Station d'épuration. En ligne : <http://www.aquawal.be/fr/assainissement/station-d-epuration/index.html> Consulté le 11 juillet 2012.
- Commission européenne > REACH, 2012. Produits chimiques REACH - enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques. En ligne : [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_fr.htm) Consulté le 2 août 2012.
- Dubois, V. et Herpin P., 2005. Traitement, épuration et valorisation des effluents d'une fromagerie > Valorisation des boues de la station d'épuration en biogaz > Choix du procédé de digestion anaérobie. En ligne : [http://hmf.enseeiht.fr/travaux/CD0405/beiere/4/html/binome3/proc\\_met.htm](http://hmf.enseeiht.fr/travaux/CD0405/beiere/4/html/binome3/proc_met.htm) Consulté le 11 août, 2012.
- HSDB, 2012. Hazardous Substances Data Bank, dernière modification le 10 décembre 2011. En ligne : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> Base de données consultée le 4 juillet 2012

- Jouaud, D. et al., 2012. Quels traitements subissent les eaux usées pour être réintroduites dans le milieu naturel avant d'être consommées ? > II - LA POTABILISATION DE L'EAU. En ligne : <http://tpe-jouaud-protain-ribac.e-monsite.com/pages/ii-la-potabilisation-de-l-eau.html> Consulté le 6 août 2012.
- Parisot, F., 2012. Benoit Goussen > Encadrement scientifique. En ligne : <http://benoit.goussen.fr/fr/scientific-supervision/> Consulté le 7 août 2012.
- Technoscience.net, 2012. Eau, chimie, nature dipolaire de l'eau. En ligne : [http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=5754#Nature\\_dipolaire\\_de\\_l.27eau](http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=5754#Nature_dipolaire_de_l.27eau) Consulté le 1<sup>er</sup> juillet 2012.
- UICN, 2012. Vautours asiatiques vol retour depuis bord de l'extinction. En ligne : [http://www.iucn.org/news\\_homepage/all\\_news\\_by\\_theme/species\\_news/?9694/Asian-vultures-fly-back-from-brink-of-extinction](http://www.iucn.org/news_homepage/all_news_by_theme/species_news/?9694/Asian-vultures-fly-back-from-brink-of-extinction) mise à jour le 25 avril 2012. Consulté le 5 juillet 2012.
- USGS, 2010. Manufacturing Facilities Release Pharmaceuticals to the Environment. En ligne : <http://toxics.usgs.gov/highlights/PMFs.html> mise à jour le 20 mai 2010. Consulté le 18 avril 2012.
- Veolia Environnement, 2004. Le site d'Annet-sur-Marne > Les technologies. En ligne : <http://www.traitement-eau-annet.veoliaenvironnement.com/technologies/decantation.aspx> Consulté le 6 août 2012.
- Wikipédia, 2012. Diclofénac. En ligne : <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diclof%C3%A9nac&oldid=74561083> Consulté le 19 avril 2012.
- Wikipédia, 2012a. Ibuprofène. En ligne : <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ibuprof%C3%A8ne&oldid=77833954> Consulté le 19 avril 2012.

## ● CONFÉRENCE

- Velo, G., 2008. Ecopharmacovigilance. ARME-Pharmacovigilance Seminary. Université Victor Segalen Bordeaux. En ligne : [http://www.canal-u.tv/video/universite\\_bordeaux\\_segalen\\_dcam/ecopharmacovigilance\\_toxicite\\_des\\_medicaments\\_sur\\_l\\_environnement.4207](http://www.canal-u.tv/video/universite_bordeaux_segalen_dcam/ecopharmacovigilance_toxicite_des_medicaments_sur_l_environnement.4207) Consulté le 4 juin 2012.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Estimation de la vente du diclofénac et de l'ibuprofène en tonnes par an

| Substance active<br>(tonnes / an) | Diclofénac | Ibuprofène | Source                                                               |
|-----------------------------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------|
| Allemagne 1999                    | 81,79      | 259,85     | Huschech et al., 2004 ; cités par Fent et al., 2006                  |
| Allemagne 2000                    | 82,2       | 300,09     | Ibid                                                                 |
| Allemagne 2001                    | 85,8       | 344,89     | Ibid                                                                 |
| Autriche 1997                     | 6,14       | 6,7        | Sattelberger, 1999 ; cité par Fent et al., 2006                      |
| Australie 1998                    | -          | 14,2       | Khan et Ongerth, 2004 ; cités par Fent et al., 2006                  |
| Danemark 1995                     | -          | 33         | Laegemiddelstatistik, 1995 ; cité par Halling-Sørensen, 1998         |
| Danemark 1997                     | -          | 33,792     | Danish Medicine Agency, 1999 ; cité par Stuer-Lauridsen et al., 2000 |
| France 1999-2006                  | 10         | 203        | Sadezky et al., 2008                                                 |
| France 2004                       | 10         | 240        | Besse et al., 2007 ; cités par Moteiro et Boxal, 2010                |
| Espagne 2003                      | 32         | 276        | Carballa et al., 2008 ; cités par ibid                               |
| Italie 2001                       | -          | 1,9        | Calamari et al., 2003 ; cités par Fent et al., 2006                  |
| Japon 2003                        | -          | 107        | Jiho Co, 2005 ; cité par Yamamoto et al., 2009                       |
| Angleterre 2000                   | 26,12      | 162,2      | Jones et al., 2002                                                   |
| Angleterre et Gales 1999-2006     | 28         | 149        | Sadezky et al., 2008                                                 |
| Royaume Uni 2004                  | 35,36      | 330,29     | Environment Agency, 2008 ; cité par Moteiro et Boxal, 2010           |
| Pologne 1999-2006                 | 19         | 193        | Sadezky et al., 2008                                                 |
| Suède 2002                        | 3,96       | 68,2       | Castensson et Gunnarsson, 2006                                       |
| Suisse 2004                       | 4,5        | 15         | IMS Health Incorporated ; cité par Fent et al., 2006                 |
| Europe 1999                       | 179,8      | -          | Ferrari et al., 2003                                                 |

*Note : Dans certains pays, seulement les médicaments sous prescription sont comptabilisés, pourtant tant le diclofénac que l'ibuprofène sont vendus sans prescription médicale.*

## Annexe 2 : Présence du diclofénac et de ses métabolites dans les milieux aquatiques

Légende : s.d. : sans données, a : concentration moyenne, c : concentration maximale, LD : limite de détection

| Substance             | Type d'eau      | Concentration (µg/l)       | LD µg/l | Pays        | Source                                                     |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|---------|-------------|------------------------------------------------------------|
| Diclofénac            | Eaux usées      | 0,905 - <b>4,114</b>       | s.d.    | Autriche    | Clara et al., 2005 ; cités par Fang et al., 2012           |
|                       |                 | 0,20 - 3,60                | 0,1     | Espagne     | Gomez et al., 2007 ; cités par Santos et al., 2010         |
|                       |                 | 1,3 - 2,9                  | 0,006   | Suisse      | Tauxe-Wuersch et al., 2005 ; cités par Santos et al., 2010 |
|                       | Effluent STEP   | <b>5,45</b>                | s.d.    | Italie      | Andreozzi et al., 2003                                     |
|                       |                 | 0,032 - 1,420              | 0,007   | Belgique    | Hernando et al., 2006 ; cités par Santos et al., 2010      |
|                       | Eaux de surface | 0,08 - <b>18,74</b>        | s.d.    | Espagne     | Ginebreda et al., 2010                                     |
|                       |                 | 15,033c                    | 0,005   | Allemagne   | Jux et al., 2002                                           |
|                       | Eau souterraine | <b>0,93c</b>               | s.d.    | Allemagne   | Sadezky et al., 2008                                       |
|                       |                 | 0,590                      | 0,029   | Allemagne   | Sacher et al., 2001                                        |
|                       | Eau potable     | <0,010 - <b>0,050</b>      | 0,010   | Brazil      | Sacher et al., 2001 ; cités par Santos et al., 2010        |
|                       |                 | 0,006 - 0,035              | s.d.    | Allemagne   | Stumpf et al., 1996 ; cités par Mompelat et al. 2009       |
|                       |                 | 0,014                      | s.d.    | France      | Vulliet et Cren-Olivé, 2011                                |
|                       | Estuaire        | <b>0,195</b>               | s.d.    | Royaume-Uni | Thomas et Hilton, 2004                                     |
|                       |                 | 0 - 0,028                  | s.d.    | France      | Budzinski et Togola, 2006                                  |
|                       | Eaux marines    | 0,032a - <b>0,101c</b>     | s.d.    | France      | Sadezky et al., 2008                                       |
|                       | Sédiments       | non détecté (<10 µg/kg=LD) |         | Suisse      | Buser et al., 1998 ; cités par Monteiro et Boxall, 2010    |
| 4'-OH-DCF             | Effluent STEP   | <b>1,7c</b>                | s.d.    | Allemagne   | Stüelten et al., 2008                                      |
|                       | Eaux de surface | 0,4 - <b>1,8</b>           | s.d.    | Pakistan    | Scheurell et al., 2009                                     |
| 5'-OH-DCF             | Effluent STEP   | 0,86c                      | s.d.    | Allemagne   | Stüelten et al., 2008                                      |
|                       | Eaux de surface | 0,01 - 0,1                 | s.d.    | Pakistan    | Scheurell et al., 2009                                     |
| 4'-OH-DD <sup>1</sup> | Effluent STEP   | 0,66c                      | s.d.    | Allemagne   | Stüelten et al., 2008                                      |
|                       | Eaux de surface | 0,02 - 0,20                | s.d.    | Pakistan    | Scheurell et al., 2009                                     |

<sup>1</sup> 4'-OH-DD : 1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2H-indole-2-one

### Annexe 3 : Présence de l'ibuprofène et de ses métabolites dans les milieux aquatiques

Légende : s.d. : sans données, a : concentration moyenne, b : concentration médiane, c : concentration maximale, LD : limite de détection

| Substance   | Type d'eau      | Concentration (µg/l) | LD µg/l | Pays                                       | Source                                                        |
|-------------|-----------------|----------------------|---------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Ibuprofène  | Eaux usées      | 603c ; 93,6a         | 0,25    | Espagne                                    | Santos et al., 2009                                           |
|             |                 | 53,48 - 373,11       | s.d.    | Royaume-Uni                                | Santos et al., 2007                                           |
|             | Effluent STEP   | 85                   | s.d.    | Espagne                                    | Farré et al., 2001                                            |
|             |                 | 0,018 - 1,860        | 0,012   | Belgique                                   | Hernando et al., 2006 ; cités par Santos et al., 2010         |
|             | Eaux de surface | 31,32c ; 0,395a      | s.d.    | Europe                                     | Loos et al., 2009                                             |
|             |                 | 0,16 - 9,89          | s.d.    | Espagne                                    | Ginebreda et al., 2010                                        |
|             | Eau souterraine | 5,044                | s.d.    | Royaume-Uni                                | Hilton et al., 2003 ; cités par Stuart et al., 2012           |
|             |                 | 3,11                 | 0,018   | Etats-Unis                                 | Barnes et al., 2008 ; cités par Santos et al., 2010           |
|             | Eau potable     | 1,35c ; 0,082a       | s.d.    | Etats-Unis                                 | Loraine et Pettigrove, 2006 ; cités par Casellas et al., 2010 |
|             |                 | 0,0085               | s.d.    | Finlande                                   | Vieno et al., 2005 ; cités par Casellas et al., 2010          |
|             | Estuaire        | 0,05b ; 0,93c        | s.d.    | Royaume-Uni                                | Thomas et Hilton, 2004 ; cités par Fent et al., 2006          |
|             | Eaux marines    | 0a - 0,021c          | s.d.    | France                                     | Sadezky et al., 2008                                          |
| Sédiments   | 220 ng/kg       | s.d.                 | Italie  | Zuccato et al., 2000 ; cités par AnP, 2008 |                                                               |
| 2-OH-IBU    | Eaux usées      | 1,081a ; 1,957c      | s.d.    | France                                     | Sadezky et al., 2008                                          |
|             | Effluent STEP   | 0,92a ; 5,96c        | s.d.    | Allemagne                                  | Sadezky et al., 2008                                          |
|             | Eaux de surface | 0,114c               | s.d.    | France                                     | Sadezky et al., 2008                                          |
|             |                 | 0,032a ; 0,101c      | 0,038   | Allemagne                                  | Weigel et al., 2004 ; cité par Santos et al., 2010            |
|             | Eaux marines    | 0,563                | s.d.    | France                                     | Sadezky et al., 2008                                          |
| 1-OH-IBU    | Eaux de surface | 0,34b                | s.d.    | Allemagne                                  | Stumpf et al., 2008 ; cités par Heberer, 2002                 |
| Carboxy-IBU | Eaux usées      | 0,01075              | s.d.    | Suède                                      | Bendz et al., 2005 ; cités par Santos et al., 2010            |
|             | Effluent STEP   | 0,43                 | s.d.    | Suède                                      | Bendz et al., 2005 ; cités par Santos et al., 2010            |
|             | Eaux de surface | 0,23 - 0,68          | s.d.    | Suède                                      | Bendz et al., 2005 ; cités par Santos et al., 2010            |

