

Direction Centre de Nantes
Département Biogéochimie et Ecotoxicologie
Cellule ARC
Analyse des Risques Chimiques en milieu marin

**Maude COLLETTE-BREGAND,
Alice JAMES,
Catherine MUNSHY
Gilles BOCQUENÉ**

Janvier 2009 - R.INT.DCN.BE.ARC/2009.01

ifremer

Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques

Etat des lieux et perspectives

Résumé

Ce document dresse un état des lieux en Août 2008 de la contamination aquatique par les médicaments destinés aux usages humain et vétérinaire et par les produits cosmétiques.

La contamination des eaux continentales, estuariennes et côtières par ces composés fait l'objet de questions quant à l'évaluation et la gestion des risques environnementaux qui y sont associés. Parmi les classes médicamenteuses concernées on retrouve le plus régulièrement les anti-inflammatoires, les hormones stéroïdes, les antibiotiques et les hypolipémiants.

Les réglementations actuelles ne prennent pas en compte les rejets médicamenteux dans le milieu. Une partie de ces composés n'est pas éliminée dans les stations d'épuration tandis que les produits à usage vétérinaire sont directement dispersés dans l'environnement. Certaines de ces molécules sont observées à de fortes concentrations (jusqu'à 250 µg/l de paracétamol ont été mesurés en milieu marin proche des émissaires de Marseille).

Pour déterminer le risque environnemental sur les écosystèmes, il apparaît clairement que les connaissances actuelles sur les effets écotoxicologiques de ces substances sont insuffisantes.

La caractérisation des dangers liés à l'exposition nécessite le développement de méthodes de priorisation des substances les plus préoccupantes.

Aujourd'hui de nombreux auteurs confirment que le risque sur les écosystèmes aquatiques lié à la présence d'hormones stéroïdes agissant comme perturbateurs endocriniens est le plus préoccupant.

Mots clés : médicaments, produits pharmaceutiques, vétérinaires, cosmétiques, émergents, évaluation du risque environnemental , risque chimique, milieu marin.

Abstract

This document reports a survey of the aquatic contamination by cosmetics and medicinal products for human and veterinary uses. The contamination of the continental, estuary and coastal waters by these substances gives rise to questions on environmental risk assessment and management. Among the pharmaceutical classes involved, substances such as anti-inflammatory drugs, steroid hormones, antibiotics and hypolipemians are of particular concern.

Present regulations do not take into account the medical effluents in the environment. A significant part of these substances is not destroyed in water treatment plants whereas veterinary substances are directly spread in the environment. Some molecules occur in particularly high concentrations as shown for paracetamol, which was detected at concentrations as high as 250 µg/L in sea, near the Marseille (France) sewer exit. To assess accurately the environmental risk, it appears that the data on the ecotoxicity of these substances are not sufficient. The characterization of the dangers due to the environmental exposure requires the development of prioritisation methods for the substances of very high concern (SVHC). Now, there is a consensus among the researchers to assert that the risk presented by steroid hormones, acting as endocrine disruptors in animal species, is one of the highest concerns.

Keywords: pharmaceuticals, ecotoxicity, environmental risk assessment, prioritization methods, endocrine disruptors, sewage, sea water

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Résumé..... | 2 |
| Abstract..... | 3 |
| Sommaire | 4 |
| 1. Contexte et problématique | 5 |
| 2. Les principales substances pharmaceutiques, cosmétiques et vétérinaires | 7 |
| 2.1 Les médicaments | 7 |
| 2.2 Les composants des produits cosmétiques | 11 |
| 2.3 Les principaux produits vétérinaires..... | 12 |
| 3. Les sources et le comportement des médicaments dans l'environnement | 13 |
| 3.1 Les sources des médicaments..... | 13 |
| 3.2 Dégradation des médicaments dans les STEP..... | 14 |
| 3.3 Dégradation des médicaments dans l'environnement..... | 17 |
| 3.4 Bioaccumulation des médicaments..... | 18 |
| 4. Niveaux environnementaux des médicaments dans les milieux aquatiques | 19 |
| 4.1 Concentration des médicaments dans les eaux superficielles | 19 |
| 4.2 Concentrations des médicaments dans les eaux souterraines..... | 21 |
| 4.3 Concentrations des médicaments dans les eaux estuariennes et côtières..... | 21 |
| 4.4 Concentrations des médicaments dans les sédiments | 23 |
| 5. Effets des substances pharmaceutiques sur les écosystèmes aquatiques | 23 |
| 5.1 Toxicité aiguë | 24 |
| 5.2 Toxicité chronique | 26 |
| 5.3 Toxicité des mélanges de médicaments | 31 |
| 5.4 Risques d'exposition pour l'homme | 31 |
| 6. Perspectives et recommandation..... | 31 |
| 6.1 Evolution des pratiques thérapeutiques..... | 31 |
| 6.2 Evolution des traitements..... | 32 |
| 6.3 Recommandation | 33 |
| Annexe : les programmes de recherche en cours sur les effets environnementaux liés aux substances pharmaceutiques et cosmétiques..... | 36 |
| Références bibliographiques | 38 |

1. Contexte et problématique

Les activités anthropiques impactent les écosystèmes depuis plusieurs décennies, posant de réels problèmes environnementaux en ce qui concerne la biodiversité et les ressources, notamment dans le milieu marin, réceptacle final des polluants chimiques.

Parmi ces contaminants, certaines substances, dites émergentes parce que leur détection à l'état de trace dans les écosystèmes est devenue possible par le développement de nouvelles techniques analytiques, inquiètent actuellement la communauté scientifique. Parmi ces contaminants émergents, les composés pharmaceutiques humains et vétérinaires et les produits de soin corporel deviennent une source de préoccupation environnementale.

La consommation de ces produits par l'homme, via la pharmacie de ville et hospitalière, est en constante progression avec le vieillissement de la population, la connaissance thérapeutique et l'augmentation du nombre de molécules mises sur le marché par l'industrie pharmaceutique (3000 molécules actives en Europe et 650 nouvelles AMM par an en France : AFSSAPS 2005).

Les déchets des hôpitaux ou d'autres activités médicales, les produits pharmaceutiques, les médicaments et produits vétérinaires sont inscrits à l'annexe I A de la directive 91/689/CEE relative aux déchets dangereux, mais peu de textes réglementent les rejets de médicaments et autres produits contaminés biologiquement dans les effluents hospitaliers. Les urines, excréta, liquides biologiques contaminés par des substances anticancéreuses et des composés radiopharmaceutiques rejoignent le réseau urbain et échappent ainsi à tout traitement d'assainissement et de dépollution particulier.

La base réglementaire en Europe est à l'heure actuelle la directive 2001/83/EC. Depuis 2001, l'évaluation du risque environnemental se fait tout d'abord par la détermination d'une concentration prédite pour l'environnement (PEC) au niveau des eaux de surface. En deçà de 0.01 µg/l la molécule est considérée comme ne présentant aucun risque environnemental « dans les conditions normales de prescription et d'usage ». Si la PEC est supérieure à cette valeur limite, une deuxième phase est engagée où les données sur les propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et toxicologiques sont requises avec des études de dégradabilité, persistance ou capacité de bioaccumulation du composé.

L'évaluation de médicaments vétérinaires repose sur la directive 2004/28/CE. Elle distingue deux étapes dans l'évaluation du risque écotoxique : d'abord l'évaluation de l'exposition puis l'évaluation des effets sur l'environnement. Elle prévoit aussi des mesures de gestion du risque après que l'AMM ait été octroyée. Les médicaments vétérinaires bénéficient d'une réglementation beaucoup plus avancée où le risque environnemental fait l'objet d'un rapport détaillé et obligatoire dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

L'évaluation du risque environnemental se présente également comme une procédure avec des phases fractionnées successives où la phase 1 évalue le potentiel d'exposition par le produit, ses excipients ou ses métabolites. Les valeurs limites correspondantes aux PEC (Predicted environmental concentration) sont pour le sol de 100 µg/kg. La seconde phase poursuit l'analyse de

l'exposition dans les différentes matrices en intégrant les données connues sur les propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et toxicologiques.

Pour le milieu marin, la convention OSPAR 92 (convention d'Oslo et Paris pour la protection du milieu marin de l'Atlantique nord-est) suggère de cesser tout type de rejet d'ici à 2020, pour les substances considérées comme les plus dangereuses pour l'environnement marin. Une liste d'environ 400 substances a été établie en fonction de leur persistance dans l'environnement, de leur bioaccumulation dans les organismes marins et de leur toxicité (commission OSPAR). Une vingtaine de molécules à usage pharmaceutique figure parmi la liste générale des substances. Le clotrimazole et les muscs synthétiques sont inscrits sur la liste prioritaire.

En Europe, la Directive Cadre sur l'Eau (DCE) qui a pour objet d'atteindre d'ici 2015 « le bon état des eaux et des milieux » pour une liste de 41 molécules dangereuses prioritaires ne comporte aucune disposition particulière à l'égard des produits pharmaceutiques.

Les substances médicamenteuses et leurs métabolites sont rejetés continuellement dans les milieux aquatiques par le biais des effluents des stations d'épuration ou directement dans les écosystèmes lorsqu'il s'agit de produits à usage vétérinaire. Des études ont déjà prouvé l'impact des hormones stéroïdes sur le développement et la reproduction d'espèces aquatiques et le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques est un autre aspect préoccupant du rejet de médicaments.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de la contamination des milieux aquatiques, incluant les eaux de transition et littorales, par les produits pharmaceutiques et cosmétiques. Les principales classes de produits sont présentées, leur comportement dans les STEP ainsi que dans les milieux aquatiques récepteurs sont discutés ainsi que leurs effets potentiels attendus. Il est apparu important, au vu du manque de données écotoxicologiques disponibles pour évaluer correctement le risque environnemental, de discuter quelques les méthodes de priorisation qui commencent à émerger et de pointer les éléments disponibles pour compléter ces méthodes.

Les médicaments (substances pharmaceutiques) sont des substances ou des mélanges possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Les principes actifs utilisés, les voies d'administrations, les modes d'action et le devenir dans l'environnement et dans les organismes sont très divers.

De nombreuses études font état de la présence d'une grande variété de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les eaux usées des agglomérations (rejets domestiques et hospitaliers) ainsi que les déchets provenant de l'agriculture et de l'aquaculture sont les principales sources de ces composés. Certaines de ces molécules seraient suspectées d'exercer des effets sur l'équilibre des écosystèmes ou sur la santé humaine par une exposition prolongée à de faibles concentrations. Parmi les effets préoccupants figurent les troubles du développement et de la reproduction ainsi que l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques.

2. Les principales substances pharmaceutiques, cosmétiques et vétérinaires

2.1 Les médicaments

Environ 3 000 substances pharmaceutiques sont utilisées dans l'union européenne. Les molécules les plus employées sont les antibiotiques (médecine humaine et vétérinaire), leur consommation a atteint 12 500 tonnes par an au cours de la dernière décennie (http://www.waternunc.com/fr/dg11eu84_2003.html).

Les quantités de médicaments utilisées par an au cours des 10 dernières années sont exprimées dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Consommation (en tonnes par an) des principales classes de médicaments dans quelques pays européens (dans Fent et al., 2006 ; Beausse, 2006)

| Composés | France | Allemagne 2001 | Autriche 1997 | Angleterre 2000 | Italie 2001 | Suisse 2004 |
|------------------------------|--------|-------------------|------------------|--------------------|----------------|----------------|
| AINS et analgésiques | | | | | | |
| Aspirine | 880 | 836 | 78 | | | 44 |
| Naproxène | | | 4 | 37 | | 1,7 |
| Ibuprofène | 166 | 345 | 7 | 162 | 2 | 25 |
| Diclofénac | 39 | 86 | 6 | 26 | | 4,5 |
| Paracétamol | | 622 | 35 | 391 | | 95 |
| Bêta-bloquants | | | | | | |
| Aténolol | | | | 29 | 22 | 3,2 |
| Métoprolol | | 93 | 2 | 12 | | 3,2 |
| Hypolipémiants | | | | | | |
| Gemfibrozil | | | | | | 0,399 |
| Bézafibrate | | | 4 | | 7 | 0,757 |
| Fénofibrate | 86 | | | | | |
| Neurotropes | | | | | | |
| Carbamazépine | 38 | 88 | 6 | 40 | | 4,4 |
| Diazépam | | | | | | 0,051 |
| Anti-histaminiques H2 | | | | | | |
| Ranitidine | | 85 | | 36 | 27 | 1,6 |
| Diurétiques | | | | | | |
| Furosémide | | | | | 6,4 | 1 |
| Antidiabétiques | | | | | | |
| Metformine | | 517 | 26 | 206 | | 51 |
| Hormones | | | | | | |
| Ethynil estradiol | | | | 0,029 | | |
| Estradiol | | | | | | |
| Produits de contraste | | | | | | |
| Iopromide | | 64 | | | | 7 |
| Antibiotiques | | | | | | |
| Amoxicilline | 438 | 127 | | 71 | | |
| Oxytétracycline | | | | 34 | | |

Pour ce qui concerne les usages vétérinaires, en 2000, en France, 1391 tonnes d'antibiotiques ont été utilisées, traduisant une augmentation de 5% entre 1999 et 2000 (tétracyclines, sulfamides et bêta-lactamines représentant 76% des ventes) (Moulin *et al.*, 2004).

• Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique (aspirine), diclofénac, ibuprofène) sont des inhibiteurs des deux isoformes de la cyclo-oxygénase (cox-1 et cox-2), enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

En terme d'impacts environnementaux, en Asie, la disparition de vautours qui se nourrissaient de bétail traités au diclofénac serait attribuée à la toxicité de cet anti-inflammatoire (Oaks *et al.*, 2004).

• Les analgésiques : le paracétamol

Le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique. Il semble inhiber la cyclo-oxygénase au niveau du système nerveux central sans action périphérique, raison pour laquelle il est dénué d'effets anti-inflammatoires.

Chez les poissons, un homologue de la cox-2 a été mis en évidence dans les macrophages de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), où l'on retrouve 83% d'homologie avec la cox-2 humaine et 77% avec la cox-1. Cette homologie suggérerait une sensibilité des poissons à cette molécule.

• Les antibiotiques

Les antibiotiques regroupent différentes familles : les pénicillines, les bêta-lactamines bactéricides parmi lesquelles l'amoxicilline, les céphalosporines (cefixime, ceftriaxone) inhibant la synthèse de la paroi bactérienne, les aminosides (gentamicine), bactéricides inhibant la synthèse protéique, les macrolides (érythromycine, clarithromycine), les bactériostatiques agissant au niveau des sous-unités ribosomales 50 S, les tétracyclines (doxycycline) à propriété bactériostatique, et les fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine), bactéricides inhibiteurs de la synthèse l'ADN. L'association de sulfamides (sulfaméthoxazole) et de benzylpyrimidine (triméthoprime) présente une action bactéricide par inhibition de la synthèse de l'acide folique.

Ces antibiotiques sont retrouvés dans l'environnement aquatique (Ashton *et al.*, 2004 ; Paffoni *et al.*, 2006). La pression de sélection entraîne des phénomènes d'antibiorésistance plus ou moins généralisés dans les populations bactériennes à l'échelle du globe.

• Les antihypertenseurs

Les hypertenseurs regroupent les bêta-bloquants, les antihypertenseurs diurétiques (furosémide, spironolactone) et ceux agissant sur le système rénine-angiotensine (énalapril, losartan) Les bêta-bloquants (propranolol, aténolol) agissent par inhibition compétitive des récepteurs bêta-adrénergiques.

Chez la truite (*O. mykiss*), les récepteurs bêta adrénergiques sont retrouvés dans le foie et les muscles, ils auraient la même fonction que chez l'homme et suggèrent une sensibilité des poissons à ces molécules.

- **Les hypolipémiants**

Les fibrates (acide clofibrigue, gemfibrozil) stimulent l'absorption cellulaire des acides gras et leur conversion en dérivés de l'acétyl-CoA ainsi que leur catabolisme par oxydation. Les statines (fluvastatine, atorvastatine) sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMG CoA réductase¹, qui catalyse l'étape précoce de la biosynthèse du cholestérol.

- **Les médicaments antiulcéreux**

Les antiulcéreux regroupent les anti-histaminiques H2 (cimétidine, ranitidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP : oméprazole, lansoprazole). Aucune donnée environnementale n'est actuellement disponible pour les IPP.

La carpe possède des récepteurs H2 périphériques.

- **Les produits antidiabétiques oraux**

Les antidiabétiques oraux regroupent, les biguanides (metformine), les sulfamides hypoglycémiantes (glipizide, glibépiride) et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinale (acarbose).

Cette classe thérapeutique est à peu près ignorée en terme d'impacts environnementaux.

- **Les composés neurotropes**

Les principaux neurotropes regroupent différentes classes de molécules : (1) les antiépileptiques (carbamazépine), (2) les anxiolytiques de type benzodiazépines (diazépam, bromazépam), renforceurs de l'inhibition neuronale induite par le neurotransmetteur GABA (acide gamma aminobutyrique). (3) Les antidépresseurs notamment sérotoninergiques (fluoxétine, citalopram) sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La sérotonine existe chez les vertébrés inférieurs et chez les invertébrés. La fluoxétine, la sertraline et leurs métabolites norfluoxétine et desméthyl sertraline ont été détectés chez les poissons. Brooks et *al.* (2005) ont montré le potentiel de bioaccumulation des ces composés dans les organismes aquatiques.

Il est noter que le système GABA a été mis en évidence chez la truite (*O. mykiss*), il interviendrait dans le contrôle de la sécrétion de prolactine et suggère la même sensibilité aux composés neurotropes.

- **Les hormones stéroïdes**

Les hormones stéroïdiennes et leurs analogues de synthèse comprennent les estrogènes (17-bêta-estradiol (E2) l'éthinylestradiol (EE2)) et les progestatifs des contraceptifs ou des traitements hormonaux substitutifs. Leur impact environnemental est aujourd'hui manifeste et ils agissent sur les organismes non-cibles à très faibles doses. Ce sont de puissants perturbateurs endocriniens. Aux concentrations environnementales, des retards de développement testiculaire et l'apparition d'ovocytes testiculaires chez la truite arc-en-ciel (*O. mykiss*) sont observés.

¹ 3-hydroxy-3-méthylglutaryl Co enzyme A réductase

- **Les corticostéroïdes**

Les corticoïdes de synthèse (prednisolone, bétaméthasone) sont utilisés pour leurs effets anti-inflammatoire, antiallergique et immunodépresseur à forte dose. Ce sont leurs propriétés immunomodulatrices qui sont étudiées sur les organismes aquatiques.

- **Les produits d'imagerie médicale**

Les opacifiants aux rayons X sont utilisés à des fins diagnostiques pour leurs propriétés de contraste radiographique. Ils ne sont pas métabolisés par l'organisme et sont très persistants dans l'environnement. Les produits radiopharmaceutiques sont des radioéléments

utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les deux isotopes les plus utilisés en médecine nucléaire sont le technétium ^{99m}Tc et l'iode ^{131}I . Ils sont décelés à l'entrée de stations d'épuration à des concentrations isotopiques pouvant dépasser 10 Bq/L pour l'iode et allant jusqu'à 75 Bq/L pour le technetium.

- **Les cytostatiques et produits anticancéreux**

Les chimiothérapies sont effectuées à l'aide de molécules ayant des propriétés toxiques pour les cellules et dont un grand nombre est classé par le centre international de recherches sur le cancer (CIRC) en cancérogènes pour l'homme, ou cancérogènes probables pour l'homme, ou cancérogènes possibles pour l'homme. La classification des médicaments cytostatiques et anticancéreux la plus couramment utilisée repose sur les mécanismes d'action au niveau cellulaire. On retrouve les alkylants, médicaments les plus utilisés en terme de quantité (le cyclophosphamide, l'ifosfamide, les nitroso-urées, la cisplatine), les intercalants (les anthracyclines ; la doxorubicine), les antagonistes foliques (le méthotrexate), les antagonistes puriques (la fludarabine); les antagonistes pyrimidiques (la 5-FU, la gemcitabine), les poisons du fuseau (les taxanes : le docétaxel, le paclitaxel) et enfin les anti-estrogéniques tels que le tamoxifène.

2.2 Les composants des produits cosmétiques

Ce sont des substances entrant dans la formulation des cosmétiques et des produits d'hygiène corporelle et certaines sont suspectées d'être des perturbateurs endocriniens (PE).

Ces substances sont retrouvées dans l'eau, même après les différentes étapes de traitement dans les stations d'épuration (Gomez *et al.*, 2006).

- **Les muscs**

Deux types de substances sont synthétisées industriellement : les nitromuscs (muscs xylène MX, cétone MK) et les muscs polycycliques (galaxolide HHCB, tonalide AHTN). Selon Daughton et Ternes (1999), la production mondiale des muscs synthétiques pour l'industrie des parfums et cosmétiques était de 7 000 tonnes en 1988. Aujourd'hui on les retrouve dans les différents compartiments environnementaux et également dans la chaîne trophique aquatique, les tissus adipeux humains et le lait maternel (Rinkus *et al.*, 1996).

- **Les écrans UV**

Les molécules chimiques absorbant les rayonnements dans l'UVA (400-315 nm) et l'UVB (315-280 nm) représentent jusqu'à 10% des formulations de produits cosmétiques. Les principales molécules sur le marché sont la benzophénone-3 (Bp-3), l'homosalate (HMS), l'octyl-méthoxycinnamate (OMC), et l'octyl-diméthyl-PABA (OD-PABA). La Bp-3, l'HMS, le 4-MBC et le OD-PABA circuleraient à plus de 10t/an en Europe et l'OMC dépasserait les 1000t/an selon les inventaires européens. Dans l'environnement ils ont été retrouvés dans des lacs en Suisse à des concentrations comprises entre 10 et 100 ng/l selon Poiger et al. (2004).

- **Les parabens**

Ils comptent parmi les conservateurs les plus utilisés dans les produits cosmétiques. Ce sont les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, (les alkyl- p- hydroxybenzoates : méthyl, éthyl, propyl ou butyl parabens). La directive 76/768/CEE (Directive relative aux produits cosmétiques) limite en Europe les concentrations de ces antimicrobiens à 0.4% pour un ester et à 0.8% pour les mélanges d'esters. Certains essais *in vivo* sur des poissons ont montré un potentiel estrogénique des éthyl-, propyl- et butylparabens (Pedersen et al., 2000). Satoh et al. (2000) ont montré l'affinité des alkyl-p hydroxybenzoates pour les récepteurs estrogéniques humains alpha et bêta.

2.3 Les principaux produits vétérinaires

Les antibiotiques représentent 18% du chiffre d'affaire du médicament vétérinaire et leur utilisation a explosé avec le développement de l'élevage intensif. La zootechnie a amené l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance. Ceux-ci en détruisant une partie de la flore intestinale naturelle des animaux, réduisent les pertes d'énergie liée à la fermentation et ainsi favorisent la croissance. D'autre part les hormones stéroïdiennes, oestrogènes et testostérone, sont utilisées de manière systématique comme hormone de croissance. Enfin des sources différentes d'estrogènes naturels liées à l'élevage participeraient pour une large part, selon Schulman et al. (2002), en plus de l'apport anthropique, à la contamination du milieu naturel.

Les antifongiques et les antiparasitaires sont très largement utilisés et induisent une problématique de résidus de médicaments vétérinaires similaire à celle des produits phytosanitaires. Le rapport conjoint Afssa-Afsset sur les risques d'exposition au fipronil indique, qu'entre 1998 et 2004, 2.31 tonnes de principe actif ont été vendues dans le domaine vétérinaire contre 41 tonnes dans le domaine phytosanitaire.

3. Les sources et le comportement des médicaments dans l'environnement

3.1 Les sources des médicaments

Les résidus de médicaments humains ont pour origine les effluents des hôpitaux et pour la médecine de ville, les réseaux d'évacuation des eaux usées contenant les excréta des patients. Ces effluents chargés de résidus sont traités dans la station d'épuration avant de rejoindre le milieu aquatique.

En revanche, les résidus vétérinaires rejoignent l'environnement sans stade d'épuration. Le cheminement des effluents issus de l'usage vétérinaire est complexe à suivre ; en effet les effluents d'élevage peuvent rejoindre les eaux souterraines par percolation des excréments animaliers (lors des pâtures) et par épandage des lisiers agricoles. Dans les effluents d'élevage industriels, Carlson et al. (2004) trouvent des concentrations pouvant aller jusqu'à plusieurs milligrammes de tétracyclines par gramme de lisier de porcs ou de moutons.

A partir des laboratoires de fabrication des substances pharmaceutiques, des résidus de synthèse comme des solvants sont encore rejetés (Dunn et al., 2004). Avec le développement des techniques analytiques, la quantification de ces substances est réalisable dans les divers compartiments environnementaux tels que les eaux usées urbaines, les boues des stations d'épuration, les effluents d'élevage, les sols amendés par ces produits, les eaux de surface, les eaux souterraines, les eaux potables et les eaux estuariennes et côtières (Figure 1).

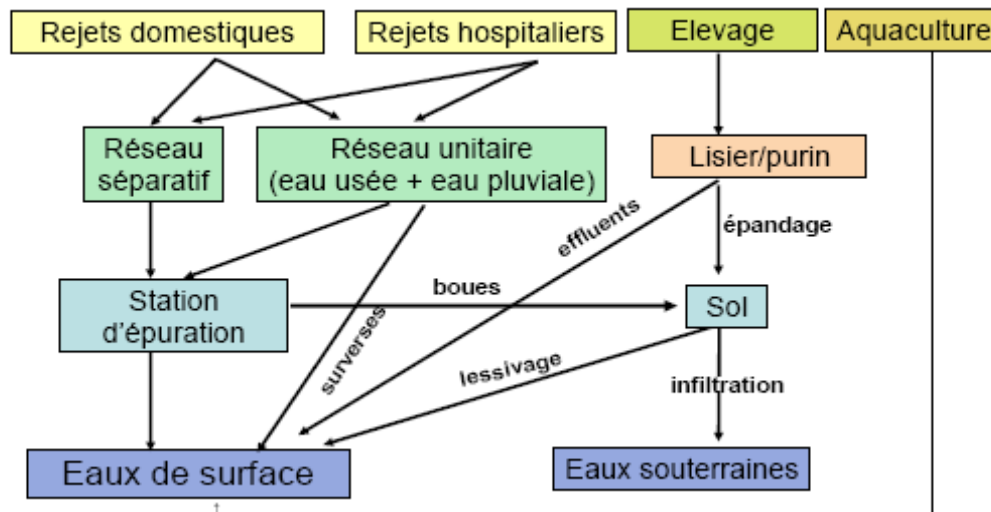


Figure 1 - Les différentes sources de contamination par les médicaments.

3.2 Dégradation des médicaments dans les STEP

Le large éventail de molécules utilisées en médecine humaine induit une variabilité importante dans les apports aux stations d'épuration. Un certain nombre de composés pharmaceutiques sont par nature solubles dans l'eau, biodégradables et ont une demi-vie courte. En revanche, les composés comme le gemfibrozil, le diclofénac, le bézafibrate, les estrogènes EE2 et E2 ainsi que l'ibuprofène ont un log Kow élevé (3.94 à 4.77) montrant une affinité importante pour le sol et les sédiments (Beausse, 2004). Les anticancéreux comme le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont été détectés à des niveaux moyens de 146 et 109 ng/l dans les effluents de centres hospitaliers avec des pointes pouvant atteindre 4 500 et 3 000 ng/l respectivement. Ces mêmes médicaments ont été retrouvés en sortie des STEP jusqu'à 2 900 ng/l pour l'ifosfamide (Steger-Hartmann et al., 1997). Le méthotrexate et la bléomycine ont aussi été retrouvés dans les eaux de rivières et les eaux potables, ce qui montre que ces médicaments ne sont pas ou peu dégradés par les stations d'épuration. (Kümmerer et al., 2004).

Les molécules acides (aspirine, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac, indométacine) ayant un pKa compris entre 4.9 et 4.1, ainsi que les acides clofibrique, bézabibrate (pKa = 3.6) et gemfibrozil sont présents sous forme d'ions à pH neutre et ont une tendance faible à s'adsorber sur les phases solides. Pour les molécules hydrophobes comme l'éthinylestradiol EE2 (log Kow = 4.0), l'adsorption sur les sédiments joue un rôle majeur dans leur élimination des eaux usées. Comme la dégradation dans les boues n'est pas significative, EE2 apparaît dans les sédiments à des concentrations rapportées de 17 ng/g (Ternes et al., 2002). Le diclofénac n'est significativement biodégradé que lorsque le temps de rétention sur les boues est d'au moins huit jours (Kreuzinger et al., 2004). Par contre les données de Metcalfe et al., (2003a et 2003b), indiquent que le composé neutre carbamazépine est faiblement éliminé (moins de 10%) indépendamment du temps de rétention (Tableau 2).

Les métabolites médicamenteux excrétés sous forme conjuguée, peuvent être clivés lors du traitement dans les stations d'épuration, libérant le composé parent actif comme cela a été montré pour l'E2 (Panter et al., 1999 ; Ternes et al., 1999) et l'EE2 des pilules contraceptives (D'Ascenzo et al., 2003). L'élimination moyenne pour des médicaments spécifiques varie de 7 à 8% pour la carbamazépine (Clara et al., 2004 ; Heberer, 2002), jusqu'à 81% pour l'aspirine, 96% pour le propranolol et 99% pour l'acide salicylique. Les taux moyens d'élimination, plus faibles pour le diclofénac (26%) et élevés pour le naproxène (81%), montrent des variations importantes entre les différentes STEP (Lindqvist et al., 2005). Les produits opaques aux rayons X (diatrizoate, iopamidol, iopromide, ioméprol) ne sont pas significativement éliminés (Ternes et Hirsch, 2000). Egalement, le tamoxifène, un anti-estrogène utilisé dans le traitement du carcinome mammaire n'est pas éliminé (Roberts et Thomas, 2005). Ces variations dans les taux d'élimination ne sont pas surprenantes car les médicaments forment un groupe hétérogène de composés aux propriétés physico-chimiques diverses. La carbamazépine présente une affinité moyenne pour le sédiment en accord avec son log Kow 2.25 (lipophilie moyenne) et une présence sous forme non chargée dans l'environnement. Sa forte rémanence peut donc présenter un risque d'accumulation dans les sédiments. La carbamazépine présente un temps de dégradation supérieur à 328 jours dans les

sédiments en condition oxygène. Le diazépam est présent et très stable dans le sédiment. L'ibuprofène, rapidement décarboxylé va être principalement transformé en CO₂ et n'a aucune interaction avec la phase sédimentaire (Stamatelatou *et al.*, 2003).

Actuellement les substances pharmaceutiques fréquemment retrouvées (ou recherchées) dans les stations d'épuration sont les antibiotiques, les hypolipémiants, les AINS, les anticonvulsivants, les agents de contraste iodés, les bêta- bloquants et les contraceptifs.

De récentes études tentent d'appréhender les phénomènes d'interaction entre les différents composés présents dans les stations d'épuration. La capacité d'adsorption assez faible du paracétamol et de la carbamazépine va se trouver modifiée en présence de surfactants non-ioniques (mélange de nonylphénols éthoxylés) ou cationiques (chlorure de cetylpyridinium) fréquemment retrouvés dans les rejets des STEP. Ceux-ci, augmentant la teneur en carbone organique et donc le K_{oc} apparent, vont accroître l'adsorption particulaire, de manière plus marquée pour la carbamazépine qui possède un K_{ow} supérieur à celui du paracétamol (Hari *et al.*, 2005).

Tableau 2 - Concentrations en médicaments (en µg/l) en entrée et sortie dans différentes stations d'épuration. (dans Fent *et al.*, 2006).

| Composés | Entrée | Sortie | Elimination maximale (%) | Références |
|------------------------------|---------------|-------------|--------------------------|-----------------------------------|
| AINS, Analgésiques | | | | |
| Aspirine | 3,2 | 0,6 | 81 | Ternes <i>et al.</i> (1999) |
| Naproxène | 44,7 | 12,5 | 40 - 100 | Metcalfé <i>et al.</i> (2003a) |
| | 0,95 | 0,27 | 71 +/- 18 | Quintana <i>et al.</i> (2005) |
| Diclofénac | 3,0 | 2,5 | 17 | Heberer (2002) |
| | 2,8 | 1,9 | 23 +/- 30 | Quintana <i>et al.</i> (2005) |
| Ibuprofène | 3 | n.r. | 96 | Buser <i>et al.</i> (1999) |
| | 38,7 | 4 | > 90 | Metcalfé <i>et al.</i> (2003a) |
| | 13,1 +/- 4 | 0 - 38 | 78 - 100 | Lindqvist <i>et al.</i> (2005) |
| Kétoprofène | 0,25 - 0,43 | 0,15 - 0,24 | 8 - 53 | Taxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005) |
| | 2 +/- 0,6 | 0 - 1,25 | 51 - 100 | Lindqvist <i>et al.</i> (2005) |
| Paracétamol | 6,9 | 0 | 100 | Roberts & Thomas (2005) |
| Dextropropoxyphène | 0,03 | 0,06 | 0 | Roberts & Thomas (2005) |
| Bêta-bloquants | | | | |
| Propranolol | n.r. | n.r. | 96 | Ternes (1998) |
| | 70 | 304 | 0 | Roberts & Thomas (2005) |
| Hypolipémiants | | | | |
| Bézafibrate | 2,6 | 0,24 | 91 +/- 4 | Quintana <i>et al.</i> (2005) |
| | 0,42 +/- 0,3 | 0 - 0,85 | 15 - 100 | Lindqvist <i>et al.</i> (2005) |
| Gemfibrozil | 0,7 | 1,3 | n.r. | Metcalfé <i>et al.</i> (2003a) |
| | n.r. | n.r. | 69 | Ternes (1998) |
| Acide clofibrique | 0,15 - 0,25 | 0,15 - 0,25 | 0 | Taxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005) |
| | 0,34 | 0 | 91 | Roberts & Thomas (2005) |
| Neurotropes | | | | |
| Carbamazépine | n.r. | n.r. | 7 - 8 | Ternes (1998) |
| | 0,7 | 0,7 | < 10 | Metcalfé <i>et al.</i> (2003a) |
| Antinéoplasiques | | | | |
| Ifosfamide | 0,007 - 0,029 | 0,01 - 0,43 | 0 | Kümmerer <i>et al.</i> (1997) |
| Tamoxifène | 0,15 | 0,20 | 0 | Roberts & Thomas (2005) |
| Produits de contraste | 0,18 - 7,5 | 0,14 - 8,1 | 0 | Ternes & Hirsch (2000) |

Les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines en raison de leur courte demi-vie (dégradation chimique et microbiologique rapide) ne sont pas retrouvés dans les STEP. La clarithromycine, un macrolide abondamment utilisé, a été détectée à hauteur de 57-330 ng/l dans les effluents d'eaux usées. Les tétracyclines, rapidement précipitées sous forme de complexe avec des cations tels que le calcium et le magnésium s'accumulent dans les boues ou les sédiments (dans Beausse, 2004). Les

fluoroquinolones (FQ) comme la ciprofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine ont été retrouvées à des concentrations de 0.06-3 µg/g de matière sèche (Beausse, 2004)..

Les médicaments acides comme l'ibuprofène, l'aspirine et leurs métabolites respectifs, sont presque totalement éliminés durant le traitement d'épuration (Ternes *et al.*, 1998). Le taux d'élimination du diclofénac, partiellement éliminé par le traitement biologique, dépend du type de station (17-75%). Une étude sur différentes stations (Beausse, 2004) a montré que les concentrations de E2 et E1 peuvent atteindre 40 et 140 ng/l respectivement dans les effluents entrants. L'efficacité de la STEP est de l'ordre de 90% pour ces deux composés. Pour EE2, les concentrations à l'entrée sont inférieures (10 ng/l) et son élimination peut varier de 10 à 75% selon les caractéristiques de la station. L'EE2 est retrouvée dans les eaux usées et les eaux des surface de très nombreux pays. Aux Etats-Unis, les concentrations moyennes mesurées par Parrott et Blunt, (2005) à la sortie des stations d'épuration sont de 73 ng/l et elles peuvent atteindre 831 ng/l. Si le dérivé glucuroconjugué de EE2 est passé sur les boues activées, les formes actives (E2, E1) sont libérées en 15 minutes et E1 devient le principal composé détecté. Les substances neutres comme le diazépam sont difficilement éliminées durant le traitement dans les stations (moins de 50%). La dégradation dans le sédiment devient une considération importante dans le contexte d'une accumulation à long terme. Les formes acides ou les composés plus lipophiles (hormones, anti-inflammatoires, FQ) sont plus efficacement éliminés par adsorption sur les boues par interactions hydrophobes. Par leur polarité, persistance et solubilité dans l'eau, certains médicaments et métabolites sont capables de passer à travers le traitement des STEP (sulfonamides, macrolides, carbamazépine). Leur faible adsorption sur les sédiments et les sols sont la cause de la contamination des eaux de surface et souterraines.

A l'IRSN² de Cadarache, Adam *et al.*, (2006) ont montré que les produits radiopharmaceutiques contenant de l'iode 131 et du technétium 99m sont fréquemment détectés dans les STEP. Il apparaît que la gestion des déchets et des effluents radioactifs des hôpitaux ne permet pas de limiter le rejet chronique des radiopharmaceutiques dans les réseaux d'assainissement et *in fine* dans les écosystèmes aquatiques.

3.3 Dégradation des médicaments dans l'environnement

La biodégradation intervenant dans le milieu naturel s'exerce de manière plus faible que celle qui a lieu dans les STEP. On note dans les eaux de rivière une biodégradation plus importante qu'une photodégradation pour certaines molécules comme le kétoprofène, le propranolol, le gemfibrozil et l'ibuprofène (Togola, 2006).

La dégradation se fait essentiellement par réaction photochimique directe ou indirecte. Les réactions de photodégradation par photolyse interviennent dans les phénomènes de biodégradation de manière significative pour des composés comme le naproxène et le diclofénac (Lin et Reinhard, 2005) produisant des composés parfois plus toxiques que la molécule mère (Isidori *et al.*, 2005). Lam et Mabury (2005) ont mis en évidence des photoproduits issus de défluorination de la fluoxétine par photodégradation. La

² IRSN :Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

carbamazépine semble être très faiblement dégradée dans le milieu naturel selon Andreozzi *et al.*, (2003). Bioaccumulation des composés pharmaceutiques je mettrais ça dans le 3, comportement dans environnement mais pas dans effets

3.4 Bioaccumulation des médicaments

Peu d'études sont menées sur la bioaccumulation de ces produits si on excepte le contrôle des substances actives chez les organismes traités aux antibiotiques en aquaculture puisque la capacité de bioaccumulation des antibiotiques dans les espèces aquacoles est avérée. La fluoxétine, la sertraline et leurs métabolites ont été retrouvés aux Etats –Unis dans des poissons issus d'élevage. Le tableau 3 montre les résultats des travaux de Brooks *et al.*, (2005) qui mettent en évidence une capacité de bioaccumulation de ces composés dans les tissus cérébraux et hépatiques.

Tableau 3 - Mesures de deux ISRS et de leurs métabolites dans des poissons d'élevage (Brooks et al., 2005).

| Substances pharmaceutiques et métabolites | Tissus cérébraux ng/g poids sec | Foie ng/g poids sec | Muscle ng/g poids sec |
|---|------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Fluoxétine | 1.58 ± 0.74 | 1.34 ± 0.65 | 0.11 ± 0.03 |
| Norfluoxétine | 8.86 ± 5.9 | 10.27 ± 5.73 | 1.07 ± 0.41 |
| Sertraline | 4.27 ± 1.4 | 3.59 ± 1.67 | 0.34 ± 0.09 |
| Desméthylsertraline | 15.6 ± 14.3 | 12.94 ± 10.45 | 0.69 ± 0.59 |

D'autres études ont montré la capacité de bioaccumulation des estrogènes et de certains antibiotiques chez les organismes aquatiques. En 2004, Schwaiger et al. ont exposé la truite-arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) à différentes concentrations de diclofénac montrant ainsi la bioaccumulation importante au niveau du foie (jusqu'à 6000 ng/g pour une exposition à 500 µg/l). Les résultats de laboratoire obtenus lors des travaux de Togola ont montré une accumulation de carbamazépine chez la moule *Mytilus edulis* atteignant 9 µg/g pour les organismes immergés pendant les 14 jours d'exposition. Les muscs polycycliques montrent une capacité à se bioaccumuler dans les poissons gras : on retrouve 220 µg/kg de lipides de MX chez l'anguille, 360 µg/kg de MK et jusqu'à 6470 µg/kg de HHCB (Gomez et al., 2006). Les écrans UV lipophiles (Kow benzophénone = 3 ; homosalate = 6.16) ont été retrouvés à des concentrations de l'ordre de 2 mg/kg de lipides dans certains poissons d'eau douce (Halling-Sorensen et al., 1998).

4. Niveaux environnementaux des médicaments dans les milieux aquatiques

4.1 Concentration des médicaments dans les eaux superficielles

En fonction des apports (STEP et autres), des phénomènes de dégradation (dans les stations et dans le milieu), les concentrations vont varier dans les écosystèmes aquatiques. Les AINS à la fois fortement consommés et relativement rémanents sont systématiquement retrouvés à des taux de l'ordre du $\mu\text{g.l}^{-1}$ (Koplin *et al.*, 2004 ; Ternes *et al.*, 2001) (Tableau 4).

Aux Etats-Unis, Kolpin *et al.* (2002) ont entrepris entre 1999 et 2000 un premier inventaire de la contamination des eaux de 139 rivières de 30 états. Parmi les 95 substances diverses qui étaient recherchées, 82 ont été retrouvées dans des eaux utilisées pour l'alimentation en eau potable. En France, Togola *et al.* (2006) ont décelé la présence de carbamazépine, diclofénac et paracétamol dans les eaux de l'Hérault, fleuve côtier de la Méditerranée.

Ces travaux confirment ceux d'autres auteurs tels que Ternes (1998), Zuccato *et al.*, (2000), Tauxe-Wuerch *et al.*, (2005) qui vont tous dans le sens d'une introduction probable de substances médicamenteuses dans les eaux littorales.

Tableau 4 - Niveaux de présence des médicaments dans les eaux superficielles (en µg/l).

| Classe thérapeutique | Molécules | Concentrations (µg/l) min-max ou médiane | Références |
|----------------------|--------------------|---|---|
| AINS | Ibuprofène | 0.08-0.22 <0.002-0.146 <0.02-5.044 0.2-1.0 | Bendz <i>et al.</i> (2005) Wiegel (2003) Ashton <i>et al.</i> (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2002) |
| | Diclofénac | 1.2 <0.002-0.069 <0.02-0.568 | Buser <i>et al</i> (1998) Wiegel (2004) Ashton <i>et al.</i> (2004) |
| | Kétoprofène | 0.01-0.07 0.12 | Bendz <i>et al.</i> (2005) Ternes (1998) |
| Analgésiques | Paracétamol | 0.11 | Kolpin <i>et al.</i> (2004) |
| | Dextropropoxyphène | <0.02-0.682 | Ashton <i>et al.</i> (2004) |
| | Codéine | 0.2-1.0 | Kolpin <i>et al.</i> (2002) |
| Hypolipémiants | Gemfibrozil | 0.001-0.17 <0.002-0.027 0.048-0.79 0.51 | Bendz <i>et al.</i> (2005) Wiegel (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2002) Ternes (1998) |
| | Ac.clofibrrique | 0.55 | Stumpf <i>et al</i> (1996) |
| Anticonvulsivant | Carbamazépine | 0.1-0.5 <0.03-0.14 1.1 | Bendz <i>et al.</i> (2005) Wiegel (2004) Ternes (1998) |
| Bêtabloquants | Propranolol | 0.01-0.215 | Ashton <i>et al.</i> (2004) |
| Agents de contraste | Iopromide | 0.09 | Sacher <i>et al.</i> (2005) |
| | Iopamidol | 0.18 | Sacher <i>et al.</i> (2005) |
| Antibiotiques | Erythomycine | <0.01-1.022 0.1-1.7 | Ashton <i>et al.</i> (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2002) |
| | Triméthoprim | 0.013-0.3 <0.01-0.042 | Kolpin <i>et al.</i> (2002) Ashton <i>et al.</i> (2004) |
| | Sulfaméthoxazole | <0.05-0.239 0.15 (médiane) | Ashton <i>et al.</i> (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2005) |
| | Chlortétracycline | 0.42 (médiane) | Kolpin <i>et al.</i> (2005) |
| | Ciprofloxacine | 0.02 (médiane) | Kolpin <i>et al.</i> (2005) |
| Antidépresseur | Fluoxétine | 0.012 | Kolpin <i>et al.</i> (2002) |
| Anxiolytique | Diazépam | 0.06 | Boyd <i>et al.</i> (2003) |

4.2 Concentrations des médicaments dans les eaux souterraines

Dans certains cas il a été observé une contamination des nappes suite à la percolation des eaux de pluies *via* des déchetteries anciennes enfouies, ce qui a entraîné une contamination des nappes profondes (Tauxe-Wuersch, 2005). Des composés comme la carbamazépine, faiblement dégradés dans la station d'épuration (moins de 10 %), résistent à l'étape de percolation (5 % de dégradation supplémentaire) et vont donc se retrouver dans la nappe où leur décroissance va rester très faible (moins de 30 % d'élimination en 100 jours). Les concentrations mesurées dans les nappes peuvent alors s'avérer non négligeables, puisque Kreuzinger *et al.* ont trouvé en 2004 des teneurs en carbamazépine variant entre 110 et 980 ng.l-1 pour des eaux traitées par percolation depuis plus de 75 jours.

4.3 Concentrations des médicaments dans les eaux estuariennes et côtières

La littérature sur les niveaux de présence des médicaments dans les eaux estuariennes et marines est beaucoup plus limitée. La variabilité des eaux en fonction des conditions hydroclimatiques, la dilution des apports côtiers nécessitant des méthodes d'analyses des traces (de l'ordre du ng/l), l'identification des compartiments environnementaux cibles sont autant de difficultés limitant les recherches. Toutefois Thomas et Hilton (2004) ont décelé des teneurs élevées en ibuprofène dans l'estuaire de la Tamise (928 ng/l) et de la Tyne (755 ng/l), ainsi que la contamination par d'autres molécules comme le tamoxifène (27 à 712 ng/l), le propranolol (35 à 107 ng/l), et le triméthoprime (4 à 19 ng/l)(Tableau 5).

En Mer du Nord, Weigel (2003) a trouvé des concentrations d'acide clofibrique comprises entre 0.01 et 1.35 ng/l dans les eaux côtières de salinité supérieure à 30 ‰ et non décelables dans la partie centrale de la mer du Nord. D'autres études en mer du Nord ont permis de détecter l'acide clofibrique à des concentrations variant de 0.5 à 7.8 ng/l (Buser et Müller, 1998).

Tableau 5 - Données de concentrations ($\mu\text{g/l}$) de substances médicamenteuses dans les eaux côtières et dans différents estuaires européens.

| Classes Thérapeutiques | Molécules | Eaux côtières Mer du Nord (Wiegel, 2004) | Estuaire Tamise (Thomas et Hilton, 2004) | Estuaire Tyne (Roberts et Thomas, 2005) |
|------------------------|--------------------|--|--|---|
| AINS | Ibuprofène | | | <0.008-0.928 |
| | Diclofénac | | | <0.008-0.195 |
| | Kétoprofène | | | |
| | Aspirine | | | |
| | Naproxène | | | |
| Analgésique | Dextropropoxyphène | | | <0.008-0.033 |
| Anticonvulsivant | Carbamazépine | | | |
| Hypolipémiants | Gemfibrozil | | | |
| | Ac.clofibrigue | 0.00135 | | <0.02-0.111 |
| Bêtabloquants | Propranolol | | 0.035-0.107 | <0.004-0.056 |
| Antibiotique | Triméthoprime | | 0.004-0.019 | <0.004-0.569 |
| Anticancéreux | Tamoxifène | | 0.027-0.712 | <0.004-0.071 |

Budzinski et Togola (2006) ont comparé la contamination des estuaires atlantiques par les produits pharmaceutiques (Tableau 6) : l'estuaire de la Seine en tant que zone fortement anthropique est très étudié du point de vue de la contamination chimique. Il a été noté une contamination généralisée du bassin versant de l'estuaire par les substances pharmaceutiques. L'estuaire de la Gironde est le moins touché, le débit important du fleuve limitant certainement l'impact des STEP s'y déversant. Les estuaires de la Loire et de l'Adour également objets de campagnes d'échantillonnage. Sur la Loire les concentrations sont faibles. Le petit estuaire de l'Adour montre des fluctuations saisonnières en fonction de la variation de la population des stations balnéaires.

Tableau 6 - Gamme de concentrations de médicaments (en $\mu\text{g/l}$) mesurées sur différents estuaires français (Togola, 2006).

| Composés | Gironde | Loire | Adour | Seine |
|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| Aspirine | < 0,002-0,004 | <0.002-0.027 | 0.008-0.028 | < 0.002-196 |
| Caféine | < 0.001-0.031 | < 0.001-0.073 | 0.001-0.016 | 0.040-0.860 |
| Diclofénac | < 0.002-0.004 | <0.002-0.006 | 0.008-0.023 | 0.008-0.380 |
| Gemfibrozil | <0.002-0.004 | < 0.002-0.005 | < 0.002-0.009 | 0.003-0.126 |
| Ibuprofène | < 0.002-0.003 | < 0.002-0.009 | 0.014-0.037 | 0.005-0.610 |
| Kétoprofène | <0.002-0.024 | < 0.002-0.009 | < 0.002-0.003 | 0.003-0.078 |
| Naproxène | <0.002-0.007 | < 0.002-0.008 | 0.001-0.006 | 0.003-0.185 |
| Carbamazépine | < 0.001-13 | < 0.001-0.228 | < 0.001-0.008 | 0.003-0.164 |

En Méditerranée, en 2006, au niveau de la calanque de Cortiou, émissaire des effluents de la STEP de Marseille (1.3 million équivalent-habitants), une campagne de mesures effectuée par l'Université de Bordeaux a montré de très fortes teneurs aussi bien pour les composés les plus dégradables dans les stations d'épuration (aspirine, ibuprofène, caféine, paracétamol) que pour les composés les plus persistants (diclofénac, kétoprofène). La concentration la plus forte est relevée pour le paracétamol avec 250 µg par litre d'eau de mer à quelques centaines de mètres du rejet (Tableau 7). Ces chiffres élevés sont dus à l'absence de traitement biologique secondaire dans cette STEP qui devait être mise aux normes en 2007.

Tableau 7 - Concentrations de médicaments (en µg/l) mesurées dans l'eau de mer dans la calanque de Cortiou près de Marseille (Togola, 2006).

| Composés | Concentration µg/l |
|---------------|--------------------|
| Paracétamol | 250 |
| Aspirine | 8.30 |
| Carbamazépine | 0.044 |
| Gemfibrozil | 0.089 |

Globalement on peut s'attendre à retrouver les concentrations les plus importantes pour les composés très persistants dans les STEP, le diclofénac, la carbamazépine, le kétoprofène, puis en quantités moindres les composés gemfibrozil, naproxène, ibuprofène, diazépam, enfin les composés fortement dégradables, aspirine, caféine, paracétamol ne devraient quasiment pas apparaître ce qui est contredit par les mesures opérées à Cortiou.

4.4 Concentrations des médicaments dans les sédiments

Les données mesurées dans ce compartiment sont quasi inexistantes. Petrovic *et al.* (2001), dans le cadre d'une étude de la distribution du 17 bêta-estradiol (E2) en rivière, montrent que le sédiment du lit des rivières joue le rôle de réservoir environnemental pour E2, EE2 et l'estrone (E1) en raison de la faible polarité de ces composés (log kow entre 2.5 et 5), l'adsorption apparaît être un processus cumulatif dans cette couche sédimentaire. On trouve également quelques données sur des substances antiparasitaires notamment l'ivermectine, dans le sédiment des bassins d'aquaculture, phénomène lié à la lipophilie élevée de ce produit., spécialement en conditions anaérobiques.

5. Effets des substances pharmaceutiques sur les écosystèmes aquatiques

Les recherches en écotoxicologie se tournent actuellement vers l'étude des effets sur les écosystèmes de composés actifs à de très faibles concentrations (de l'ordre de la dizaine de ng/l). Du fait de leur activité biologique, ces molécules ont souvent les mêmes cibles moléculaires chez l'homme et sur les espèces sauvages avec les mêmes effets indésirables. Introduits dans

l'environnement, ces substances vont affecter par les mêmes voies les animaux ayant des tissus et organes cibles similaires. Des expérimentations toxicologiques ont été réalisées pour déterminer les cibles spécifiques des substances pharmaceutiques chez les vertébrés inférieurs et les invertébrés, basés sur l'hypothèse de similitude des modes d'action. Dans cet objectif, des analyses *in vitro* sur modèles cellulaires de poisson et sur modèles d'invertébrés sont développés bien que la plupart des tests écotoxicologiques ne prennent en compte que les effets aigus *in vivo* après une courte exposition et plus rarement après une exposition chronique.

5.1 Toxicité aiguë

Des modèles mathématiques ont été développés pour estimer ou prédire les effets écotoxicologiques. Le modèle le plus couramment utilisé est l'ECOSAR (pour ECOlogical Structure Activity Relationship), c'est un logiciel micro-informatisé utilisé pour estimer la toxicité aquatique des produits chimiques en fonction de leur structure stérique (Sanderson *et al.*, 2004b ; Clevers, 2005). Ces méthodes aident à l'estimation du potentiel toxique ou à la compréhension du comportement d'un composé dans l'environnement, mais ne peuvent remplacer les essais *in vivo* et *in vitro*.

La toxicité chronique des substances pharmaceutiques est évaluée par des tests sur des organismes de laboratoires tels les algues, le zooplancton et autres invertébrés et les poissons.

Webb (2001) suggère, en comparant différents niveaux trophiques que, de manière générale, les algues seraient plus sensibles aux médicaments sélectionnés que *Daphnia magna* et que les poissons sont les moins sensibles. Il note également que les classes les plus toxiques sont les antidépresseurs, les antibiotiques et les antipsychotiques avec des différences très importantes au sein d'une même classe.

Quelques études de toxicité aiguë sur les classes thérapeutiques les plus étudiées précisent les concentrations toxiques:

• Les anti-inflammatoires AINS

Les données de toxicité varient pour chaque composé. Le diclofénac semble être le composé ayant la plus haute toxicité aiguë. Clevers (2003) et Ferrari *et al.* (2004) ont montré que le phytoplancton réagit plus sensiblement (EC 50 (96h) : 14.5 mg/l) que le zooplancton (EC 50 (96 h) = 22.43 mg/l).

• Les Béta- bloquants

Le propranolol montre la plus haute toxicité et le log de Kow le plus élevé dans cette classe thérapeutique avec une EC 50 (48h) = 0.8 mg/l chez *Ceriodaphnia dubia* (Ferrari *et al.*, 2004) qui est plus sensible que *D. magna* et EC 50 (48h) : 1.6 mg/l (Huggett *et al.*, 2002). Le métoprolol et le vérapamil (inhibiteur calcique) provoquent une accélération du rythme cardiaque à faible concentration mais le diminuent à haute concentration chez *D. magna* (Villegas-Navarro *et al.*, 2003).

- **Les hypolipémiants**

La toxicité aiguë est peu reportée, exceptée pour le clofibrate qui est classé comme dangereux pour les organismes aquatiques. Il montre des valeurs de LC 50 (96h) de 7.7 mg/l chez le poisson *Gambusia holbrooki* (Nunes *et al.*, 2004).

- **Les neurotropes**

La fluoxétine est le composé reporté le plus toxique avec une toxicité aiguë de l'ordre de EC 50 (48h, algues) = 0.024 mg/l (Brooks *et al.*, 2003) et LC 50 (48h) = 2 mg/l (Kummerer, 2004). Pour les organismes benthiques les LC 50 à 10 jours vont de 15.2 mg/kg de sédiment pour *Chironomus tentans* à 43 mg/kg pour *Hyalella azteca* (Brook *et al.*, 2003). La fluoxétine semble affecter le phytoplancton plus fortement que les autres organismes aquatiques. Le diazépam et la carbamazépine sont classés comme potentiellement dangereux pour les organismes aquatiques car la plupart des données de toxicité aiguë sont en dessous de 100 mg/l. La toxicité aiguë de la carbamazépine a été établie à 17.2 mg/l chez *Daphnia* dont la croissance est inhibée à 12.7 mg/l (Thaker, 2005).

- **Les cytostatiques**

La toxicité aiguë du méthotrexate sur les espèces hautement prolifératives, à savoir le cilié *Tetrahymena pyriformis*, est observée pour des valeurs de EC 50 (48h) = 45 mg/l (Henschel *et al.*, 1997). La tératogénicité sur les embryons de poisson a été observée à EC 50 (48h) = 85 mg/l. Selon les comparaisons menées par Fent *et al.*, (2006) sur nombreuses études, si on excepte le propranolol et la fluoxétine, l'existence de toxicité aiguë aux concentrations environnementales mesurées est peu probable sur les organismes aquatiques (Figure 2). Dans la plupart des études de toxicité on note des concentrations donnant des effets aigus de 100 à 1000 fois plus fortes que celles résiduelles trouvées dans l'environnement aquatique. Par exemple, la concentration la plus basse d'acide salicylique donnant des effets aigus est de 37 mg/l, alors que la concentration environnementale la plus haute retrouvée est 60 µg/l. L'impact de la toxicité aiguë ne semblerait pertinent qu'en cas de pollution exceptionnelle d'un site.

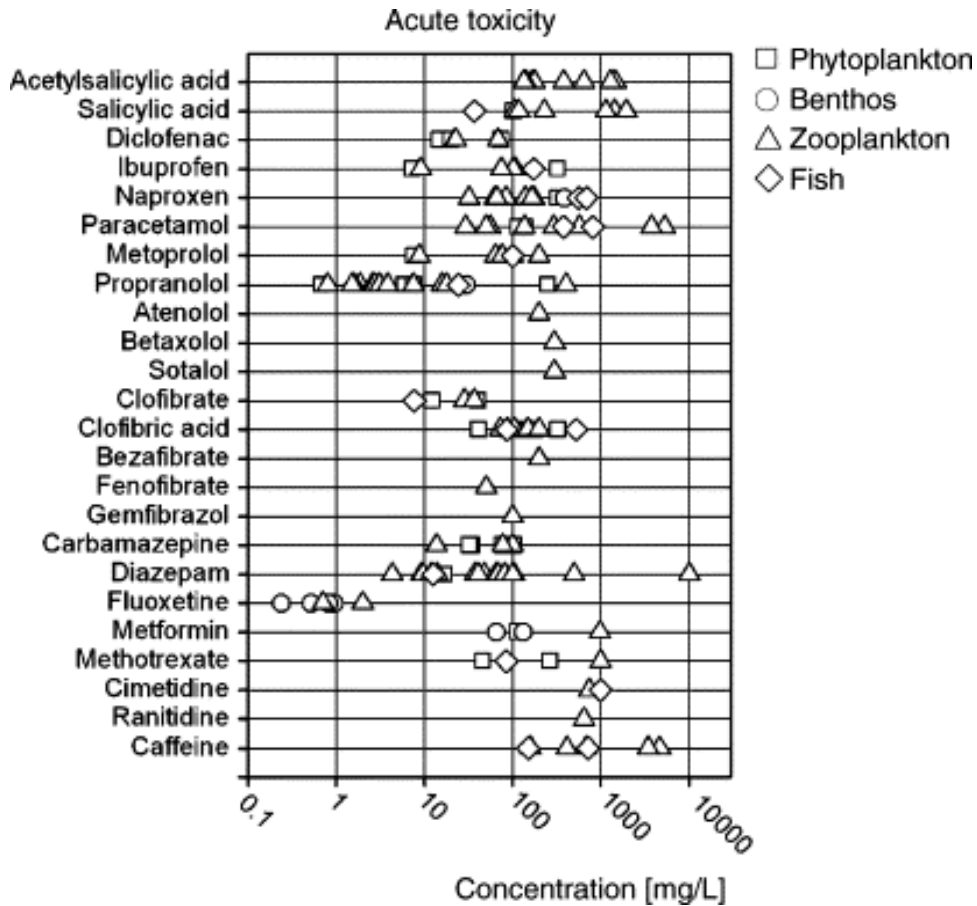


Figure 2 - Toxicité aiguë de 24 médicaments sur quelques taxons aquatiques. EC₅₀ et LC₅₀ pour différents organismes, différents paramètres et différents temps d'exposition (Fent *et al.*, 2006).

5.2 Toxicité chronique

A l'heure actuelle les données de toxicité chronique sont peu nombreuses, la figure montre une synthèse des principales données (Figure 3). En effet l'analyse de très faibles concentrations, la mise en évidence d'effets sublétaux et la mise en place de travaux sur des temps d'exposition longs ne sont pas simples. De plus la toxicité chronique induite par une molécule peut différer du mode d'action de la toxicité aiguë.

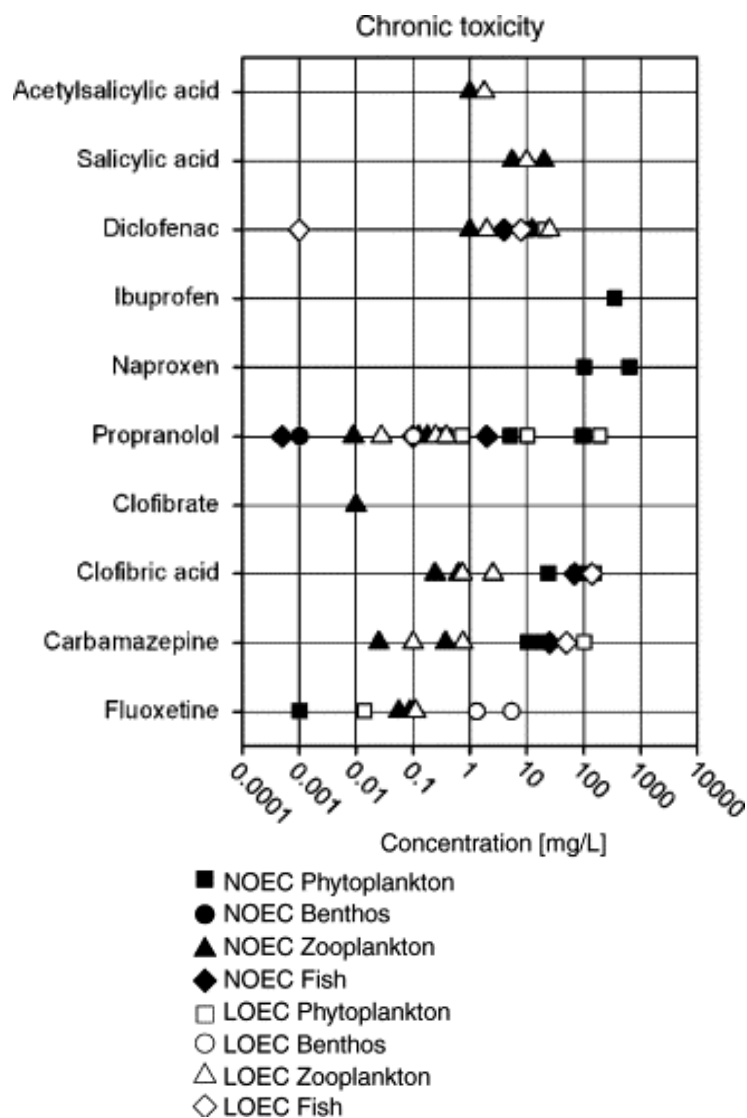


Figure 3 - Toxicité chronique de 10 médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques. LOEC³ = concentrations les plus faibles montrant un effet et NOEC⁴ = concentrations les plus fortes ne montrant pas d'effets pour différents organismes aquatiques, différents paramètres et temps d'exposition (d'après Fent et al., 2006).

• Les anti-inflammatoires (AINS) , les analgésiques

L'aspirine affecte la reproduction de *D. magna* et *D. longispina* à des concentrations de 1.8 mg/l (Marques *et al.*, 2004). Le diclofénac induit des altérations histopathologiques (lésions rénales et altérations des branchies) chez la truite arc-en-ciel qui apparaissent au bout de 28 jours d'exposition : LOEC : 5 µg/l (Schwaiger *et al.*, 2004). Le naproxène montre des effets toxiques pour des concentrations variant de 0.33 mg/l pour le crustacé *Ceriodaphnia dubia* à 31.82 mg/l pour l'algue *P. subcapitata* ; ces résultats indiquent l'importance du choix de l'espèce pour la mise en place des tests de toxicité (Isidori *et al.*, 2005).

³ LOEC :Low Observed Effect Concentration

⁴ NOEC : No Observed Effect Concentration

Richards *et al.*, (2004) ont évalué en mésocosme les effets de l'ibuprofène, la fluoxétine et la ciprofloxacine sur le phytoplancton, le zooplancton, les algues, une communauté benthique et des juvéniles de poisson après une exposition de 35 jours. Le phytoplancton et le zooplancton ont été affectés à partir des concentrations moyennes (60-110 µg/l de chaque composé) par une diminution de la diversité. Une réduction de la croissance des végétaux a été observée. Une importante létalité est apparue chez les poissons aux doses moyennes et hautes (600-100 µg/l). Les concentrations maximales d'ibuprofène, de fluoxétine et de ciprofloxacine détectées aux Etats-Unis étant respectivement de 1 ; 0.012 ; 0.03 µg/l (Kolpin *et al.*, 2002 ; Richard *et al.*, 2004), les auteurs concluent à une faible probabilité pour que ces trois médicaments couramment présents dans les eaux de surface, affectent négativement les communautés aquatiques.

• Les bêta-bloquants

Le propranolol induit une toxicité chronique pas seulement sur le système cardiovasculaire mais également sur la reproduction. Elle est affectée après 27 jours d'exposition chez *Hyalella azteca* (crustacé d'eau douce) à 100 µg/l (Huggett *et al.*, 2002). Chez le poisson medaka japonais *Oryzias latipes*, on note des changements significatifs des taux de stéroïdes plasmatiques après 14 jours d'exposition.

• Les hypolipémiants

Le gemfibrozil est retrouvé dans le plasma de poisson après une exposition de 14 jours à des taux 113 fois plus élevés que dans l'eau (BCF = 113). La NOEC_{7 jours} de l'acide clofibrigue est de 640 µg/l chez *C. dubia*. Seuls quelques médicaments ont été analysés en microcosme et mésocosme. Brain *et al.*, (2004a) ont utilisé un mésocosme aquatique de 12 000 litres contenant de l'eau et des sédiments pour analyser les effets de la combinaison de substances médicamenteuses. Ils ont évalué les effets de huit médicaments à trois niveaux de concentrations sur macrophytes *Temnea gibba* et *Myriophyllum sibiricum* sur une période de 15 jours. Les résultats ont conclu à une phytotoxicité de l'atorvastatine.

• Les neurotropes

La NOEC de la carbamazépine chez *Cerodaphnia dubia* est de 25 µg/l. La concentration létale chez le poisson zèbre est de 43 µg/l (Thaker, 2005). Une étude sur le cnidaire *Hydra vulgaris* montre une inhibition de régénération du polype par 10 µg/l de diazépam (Pascoe *et al.*, 2003).

• Les hormones

Les hormones stéroïdes de synthèse agissant sur les organismes non cibles à très faibles concentrations induisent des perturbations du système reproductif et hormonal. Ces perturbateurs endocriniens produisent des effets toxiques aux concentrations mesurées dans l'environnement. La forte activité biologique de cette hormone provoque des effets estrogéniques sur les poissons aux concentrations environnementales. L'éthinyl estradiol montre des effets estrogéniques à des niveaux environnementaux extrêmement faibles. Lange *et al.*, (2001) et Parrott et Blunt (2005) ont travaillé

sur la toxicité de l'éthinylestradiol sur les cycles de vie des organismes benthiques et des sédiments. L'exposition de vairons (*Pimephales promelas*) à de faibles concentrations d'EE2 tout au long de leur cycle de vie indique des effets sur la reproduction (retard à l'éclosion des embryons, diminution de survie des larves). Les poissons mâles exposés à 4 ng/l de EE2 ne peuvent développer les caractères sexuels secondaires normalement et le sexe ratio est altéré. L'induction de la vitellogénine (lipoprotéine synthétisée par le foie de la femelle en période reproductrice) par les estrogènes chez les vairons se produit à une EC 50 très faible = 1 ng/l d'EE2 (25 à 30 fois plus actif que l'estradiol, hormone naturelle). La diminution de la fertilité des œufs et l'orientation du sexe ratio vers les femelles sont significativement affectés à extrêmement faibles concentrations (0.32 ng/l d'EE2) (Parrott et Blunt, 2005). Un autre paramètre sensible est la féminisation des mâles exposés à 0.96 ng/l de EE2. Fenske et al., (2005) ont exposé des poissons zèbres tout au long de leur vie à 3 ng/l d'EE2 et ont observé une élévation de vitellogénine et une féminisation chez tous les poissons exposés ainsi qu'une inhibition de la reproduction.

• Les antibiotiques

Leur usage intensif en médecine humaine et animale présente deux conséquences en matière d'impact environnemental : la présence de résidus actifs et la sélection de bactéries antibiorésistantes. Des bactéries antibiorésistantes (en plus de celles existant naturellement) sont diffusées à partir des zones de sélection prioritaire telles que les élevages ou les établissements de soins.

Dans les pays industrialisés, Albrich et al. (2004) montrent une corrélation positive entre la quantité d'antibiotiques utilisés par habitant et le pourcentage de souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline et aux macrolides. La France apparaît en tête des pays particulièrement concernés par rapport à ses voisins européens. Dans des eaux potables, dès 1978, Leclerc et al., (1978), montrent dans le Pas-de-Calais que 100% des *Aeromonas hydrophila* et 88% des *Klebsiella pneumoniae* résistent à l'ampicilline. Dans la Moselle, Schwartzbrod et al., (1983) constatent que 0.6 à 6% des *Salmonella* isolées sont devenues résistantes à divers antibiotiques. Dans les eaux usées d'élevage, Koenraad et al., (1994) observent 30% de *Campylobacter* multirésistants. L'eau de mer n'est pas épargnée puisqu'aux Canaries, Junco et al (2001) isolent 42% des *Enterobacter faecalis* résistants à la tétracycline. La clarithromycine présente une haute toxicité vis à vis de l'algue verte (Isidori et al., 2005).

• Les médicaments anticancéreux

Pour le cyclophosphamide utilisé en fréquemment en chimiothérapie, l'IARC (1987) a montré dans des tests de mutagenèse *in vitro* et *in vivo* que le cyclophosphamide induit des mutations sur *Salmonella typhimurium* et sur plusieurs gènes d'*Escherichia coli*. Chez les animaux traités par le cyclophosphamide, des effets carcinogènes ont été montrés, des effets tératogènes et des manifestations d'immunodéficience des animaux traités occasionnant des surinfections par *Aeromonas hydrophila* chez le poisson-chat (IARC, 1987). Le fadrazole (inhibiteur de l'aromatase) inhibe significativement la croissance ovarienne et induit la croissance testiculaire à 0.05 et 0.96

mg/l après 21 jours et inhibe la vitellogénine chez les femelles et l'induit chez les mâles (Panter et al., 2004). Il diminue la fécondité après 21 jours aux concentrations dans l'eau 10 à 50 µg/l. Le flutamide (anti-androgénique) diminue la fécondité des poissons après 21 jours d'exposition, à 0.5 mg/l. on observe des altérations histologiques des gonades. Par ailleurs les premiers travaux sur la détermination de seuils écotoxiques (NOEC et LOEC) ont été récemment entrepris par l'équipe de J. Garric au Cémagref (tableau 7).

Tableau 7 - Détermination des NOEC et LOEC (en mg/l) de plusieurs molécules pharmaceutiques sur 3 espèces aquatiques (d'après Garric *et al.*, 2006).

| | <i>Ceriodaphnia Dubia</i> CI ₅₀ 48 h | <i>Danio rerio</i> NOEC (EC ₅₀ , 10 j.) | <i>Ceriodaphnia dubia</i> LOEC, (EC ₅₀) Reproduction | <i>Brachionus calyciflorus</i> LOEC, (EC ₅₀) Reproduction | <i>Ceriodaphnia Dubia</i> EC ₅₀ /NOEC |
|------------------|--|--|--|---|---|
| Sulfaméthoxazole | 120 | >8 | 0.8 (2.1) | 50 (57) | 480 |
| Diclofénac | 23 | 4 (6) | 1.0 (1.5) | 25 (31) | 23 |
| Propranolol | 1.6 | 2 (2.6) | 0.028 (0.24) | 0.38 (0.066) | 178 |
| Carbamazépine | 78 | 25 (53) | 0.01 (0.054) | 0.75 (1.6) | 1560 |
| Amoxicilline | 2500 | >32 | 1000 (>1000) | <2500 | 5 |
| Fluoxétine | 0.24 | 2 | 0.1 (0.11) | 0.15 (0.32) | 5 |
| Fénofibrate | 0.32 | 2 (3.6) | 0.015 (0.062) | 0.15 (0.6) | 46 |
| Ibuprofène | Nd | >16 | Nd | Nd | Nd |
| Paroxétine | 1.35 | 2 (1.6) | 0.06 (0.16) | 0.13 (0.16) | 45 |
| Bromazépan | >11.9 | >8 | >15.6 | >20.8 | 0.8 |
| Acébutolol | 90 | >16 | >62.5 | 250 (230) | 1.5 |

• Les produits radiopharmaceutiques

En terme d'écotoxicité, les radiopharmaceutiques étudiés sont éliminés biologiquement assez rapidement, la vitesse réelle d'élimination étant accrue par la courte demi-vie de l'iode 131. Aucune génotoxicité des produits n'a été mise en évidence aux doses analysées.

• Les produits cosmétiques

Pour ce qui concerne les produits cosmétiques, les dérivés aminés des nitromuscus ont la capacité de se lier aux récepteurs estrogéniques de la truite et du xenopus (Chou et Dietrich, 1999). Dans des tests *in vitro* et *in vivo* (Schlumpf *et al.*, 2004) ont démontré la capacité de certains écrans UV à fonctionner en tant que perturbateurs endocriniens. Les benzophénones hydroxylées en position 4 présentent un effet estrogénique alors que celles hydroxylées en position 2 et 4 présentent en même temps, un effet estrogénique et anti-androgénique .

5.3 Toxicité des mélanges de médicaments

Certains auteurs tentent d'appréhender le potentiel synergique des mélanges médicamenteux. Renner (2002) a montré qu'un mélange d'ibuprofène, de fluoxétine et de ciprofloxacine possède une toxicité sur les plantes, le plancton et les poissons à des concentrations 100 à 200 fois plus faibles que celles des composés seuls. Ceci suggère que les composés apparaissant à concentration inférieures à leur NOEC peuvent contribuer à l'effet total du mélange. En comparant les effets individuels et l'effet mélange, l'étude de Cleuvers (2003) indique qu'il n'est pas possible de prédire l'effet des mélanges de molécules. Le mélange carbamazépine / acide clofibrique suit les lois d'additivité, alors que le mélange diclofénac /ibuprofène dépasse les prédictions et montre une toxicité synergique..

5.4 Risques d'exposition pour l'homme

Les risques d'exposition de l'homme sont liés à la consommation d'eaux et de poisson. Schwabb et al., (2005) ont donné une définition d'une consommation journalière acceptable calculée à partir des apports (eau, poisson) dans des conditions de « pire cas » en considérant les valeurs maximales dans les eaux de surface, l'absence de biodégradation dans le milieu et dans les stations de traitements des eaux de boissons et l'absence de biotransformation par les poissons. Schwabb conclut à une absence de danger pour le consommateur aux valeurs environnementales comparées aux effets produits aux doses thérapeutiques. Mais il existe des variations importantes de sensibilité inter-individuelle aux médicaments. La question se pose de l'impact sur une classe d'âge ou un sexe non cible, de l'exposition à des composés particuliers (comme les estrogènes ou les antinéoplasiques et cytotoxiques en exposition continue). D. Masset de l'Afssaps considère que « le risque sanitaire lié à la présence de la molécule dans l'eau potable est équivalent au risque toxique du médicament pour l'homme, en considérant cependant que les doses sont faibles mais chroniques »

Fent K. et al. (2006) en comparant les concentrations maximales des médicaments dans les eaux usées et leur toxicité chronique sur les organismes aquatiques (LOEC, NOEC, point critique, temps d'exposition) ont noté que la LOEC pour le poisson est dans la gamme des concentrations des eaux traitées. Pour le propranolol et la fluoxétine, la LOEC pour le zooplancton et les organismes benthiques est proche des concentrations maximales mesurées dans les effluents des stations d'épuration. Ces résultats montrent que pour ces deux molécules la marge de sécurité est étroite et les effets chroniques sur les sites hautement contaminés ne peuvent être exclus, en particulier quand les effets combinés des mélanges de médicaments sont pris en compte.

6. Perspectives et recommandations

6.1 Evolution des pratiques thérapeutiques

Des études sur les tendances de fond, notamment réalisées par l'Afssaps, montrent les évolutions vers une augmentation de la prévalence de pathologies lourdes et donc de la mise sur le marché de

médicaments représentant des innovations importantes. L'augmentation de l'incidence des pathologies liées au vieillissement de la population et à l'accroissement des risques environnementaux, et le développement démographique et l'évolution des pratiques médicales concourent à une augmentation de la consommation médicamenteuse. Bah on n'est pas dans la merde

Le schéma général d'évolution des structures hospitalières semble aller vers la fermeture des petits centres pour un regroupement vers les sites plus importants. Cette localisation géographique favoriserait la mise en place des traitement des effluents hospitaliers si tant est qu'une réglementation précise se mette en place. En effet, les décrets en vigueur concernent les substances dangereuses lors de leur manipulation, utilisation et élimination en dehors des rejets dans les effluents. Aujourd'hui le décret CMR⁵ de février 2001 ne s'applique pas aux médicaments en phase d'utilisation à l'hôpital alors qu'il s'applique à la phase de fabrication/conditionnement.

6.2 Evolution des traitements

Le développement de la médecine ambulatoire dans la prise en charge de pathologies nécessitant des traitements lourds (chimiothérapie, traitements immunosuppresseurs...) va contribuer à la dissémination de molécules encore rarement retrouvées dans les réseaux urbains classiques. Ces molécules à haute cytotoxicité échappent aux structures d'assainissement hospitalières et compliquent leur prise en charge future. Actuellement les traitements des stations d'épuration comme la sorption et la biodégradation ne sont pas suffisants pour l'élimination des molécules pharmaceutiques et leurs métabolites. Les traitements de transformations complémentaires, surtout utilisés en traitement de l'eau potable, comme l'oxydation par l'ozone et la photolyse posent le problème des impacts sur l'environnement des produits de réactions et/ou de dégradation.

Des sites de traitement spécifiques peuvent être mis en place pour les pollutions ponctuelles dans les établissements de soin, les rejets d'élevage et les rejets de l'industrie pharmaceutique. Actuellement, les technologies s'orientent vers des solutions de tri à la source en particulier vers une séparation des urines. En effet, 80 à 90% des résidus de médicaments sont retrouvés dans les urines, notamment des molécules très hydrophiles difficiles à retenir dans les systèmes classiques d'épuration : contrastants de radios, anticancéreux et antibiotiques. L'osmose inverse serait alors économiquement viable pour de tels volumes et la destruction finale de ces concentrats serait envisageable par incinération ou combustion dans des torches à plasma (Montiel, 2006).

Il y a nécessité de développer une stratégie de prédiction du risque environnemental dû à la présence de molécules pharmaceutiques dans les eaux de surface, incluant les taxons les plus sensibles et les critères d'effets sur le long terme et parallèlement de mettre en place une surveillance de l'évolution de la contamination des rejets par ces produits.

⁵ CMR : cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques.

6.3 Recommandations

- **Adaptation entre la consommation de médicaments et le suivi dans l'environnement**

A l'heure actuelle, il semble qu'il y ait un décalage entre les molécules les plus utilisées et leur recherche dans l'environnement. Beaucoup de médicaments recherchés aujourd'hui dans les écosystèmes étaient leader sur le marché pharmaceutique il y a 10 ou 15 ans et sont actuellement remplacés soit par de nouvelles molécules de la même classe chimique (médicaments dits de deuxième, troisième génération) soit par une classe chimique nouvelle. Mais la recherche et le suivi de ces nouveaux composés n'ont pas suivi leur introduction sur le marché. Ainsi, les hypolipémiants les plus consommés actuellement appartiennent à la classe chimique des statines, or c'est encore l'acide clofibrigue et le gemfibrozil qui sont fréquemment recherchés dans les études de suivi. D'autres classes chimiques sont très peu recherchées : les antidiabétiques oraux ne font pas partie des molécules classiquement analysées or l'augmentation de la fréquence du diabète de type II dans les pays industrialisés et l'évolution de son traitement dans le sens d'une bi-thérapie concourent à la croissance de consommation de ces médicaments. Les antiviraux, les hormones thyroïdiennes sont des classes thérapeutiques dont l'impact environnemental mériterait d'être évalué. Cette disparité s'explique en partie par la difficulté de créer de nouvelles techniques analytiques sensibles pour les nouvelles molécules et le temps nécessaire à la mise en place de celles ci.

- **Quelles familles médicamenteuses prioriser ?**

En étudiant la base de données ECETOX, on constate que moins de 1% des molécules pharmaceutiques est renseigné d'un point de vue écotoxicité, il y a là un besoin énorme d'informations sur les risques environnementaux de la dispersion de ces molécules dans l'environnement aquatique. Compte tenu de la complexité de telles études, il y a nécessité de sélectionner les molécules potentiellement les plus « à risque ».

Dans les choix qui doivent être faits pour lister certaines familles médicamenteuses prioritaires, les critères de décision sont fondés sur les informations suivantes (Fent et al., 2006 ; Besse et Garric, 2007) :

- les quantités de médicaments mises sur le marché (nombres de boîtes ou tonnage annuel). La corrélation avec la quantité de principe actif n'est pas toujours aisée.
- les niveaux de persistance dans l'environnement.
- le devenir des molécules dans l'environnement : leur métabolisation et la transformation en métabolites actifs voire plus toxiques que le composé parent. Les études traitant de ces aspects sont peu fournies, seuls quelques médicaments et procédés de transformation dans l'environnement ou par les traitements des STEP ont été étudiés.
- l'écotoxicité des molécules et la connaissance de leur mode d'action. Ces critères sont connus généralement en ce qui concerne l'homme mais les premiers travaux sur les différentes espèces trophiques montrent que l'extrapolation aux organismes aquatiques n'est pas systématique.

Les effets synergiques potentiels ne sont pas négligeables mais l'absence de données sur la plupart des associations médicamenteuses oblige à se priver de cette information dans le choix.

L'importance des volumes consommés est un élément important pour l'orientation de l'évaluation du risque d'exposition des organismes. De même, la persistance environnementale et l'activité biologique (haute toxicité, haut potentiel d'effets sur les fonctions biologiques clés comme la reproduction) sont aussi à prendre en compte, l'exemple du 17 bêta éthinylestradiol dont les premiers effets sur le poisson apparaissent à 1-4 ng/l est probant. La recherche systématique d'autres composés s'explique par la connaissance de leur persistance dans l'environnement (acide clofibrique, carbamazépine).

Dans cet objectif de sélection de molécules prioritaires, Sanderson *et al.* (2004a) ont évalué quatre classes de médicaments (antibiotiques n=226, antinéoplasiques n= 81, médicaments du système cardiovasculaire n=272, hormones stéroïdes n=92), pour lesquelles une préoccupation environnementale existe. Sanderson s'est appuyé sur l'approche d'estimation du risque ECOSAR recommandée par l'OCDE⁶ (2001) et le CSTE (Commission Scientifique de la CE sur la Toxicité, l'Ecotoxicité et l'Environnement). La QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) et les informations pharmacodynamiques ont été utilisés pour prioriser et conduire expérimentalement les évaluations des risques de ces médicaments. La même approche est développée pour optimiser la découverte de nouveaux médicaments et minimiser les risques environnementaux. Sanderson conclut à un plus grand risque environnemental des hormones, puis des antibiotiques à égalité avec les produits cardiovasculaires, et enfin des antitumoraux.

De nombreux auteurs confirment que le risque sur les organismes aquatiques non cibles des hormones stéroïdes agissant comme perturbateurs endocriniens est le plus préoccupant.

Avec la même finalité, l'équipe de J. Garric du CEMAGREF⁷ (Besse et Garric, 2007) a développé une méthodologie pour définir cette sélection. Dans cette étude, une liste de médicaments candidats a été réalisée avec les données de ventes de l'Afssaps 2006, sur la base de leur écotoxicité aquatique et/ou leur persistance dans l'environnement. Les métabolites médicamenteux ont été également retenus. Partant de 120 molécules parents et de 30 métabolites, cette méthodologie a sélectionné au final 40 composés parents et 14 métabolites prioritaires pour se diriger vers une meilleure évaluation du risque sur les effets à long terme des médicaments. Au final, plusieurs molécules ont été sélectionnées sur la base de leur PEC seulement (>100ng/l), en l'absence de données écotoxicologiques pertinentes: le diclofenac, l'allopurinol, l'aténolol, le metformine, l'oxazépan, le métronidazole, le tramadol, la ranitidine.

Trente trois molécules (dont 12 antibiotiques) ont été sélectionnées par prise en compte de critères d'exposition et de critères d'effets. Quelques exemples sont cités: l'amoxicilline (pénicilline) priorisée par une PEC>10 ng/l et sa haute toxicité sur les cyanobactéries (Garric et al., 2006), la doxycycline (tétracycline) retenue pour son potentiel d'absorption sur la matière en suspension (nécessité d'évaluer l'exposition sur les espèces benthiques), la sertraline (ISRS) sélectionnée pour

⁶ Organisation for Economic Co-operation and Development

⁷ Institut de recherche pour l'ingénierie de l'agriculture et de l'environnement

son rapport PEC/NOEC élevé (Henry et al., 2004) et ses actions de perturbateur endocrinien chez les invertébrés et poissons, l'amiodarone (antiarythmique) retenue pour ces effets indésirables dus à l'iode, son activité inhibitrice du CYP 450 et de la P-gP et son Kow élevé : 7.57 .

Dans sa revue sur l'écotoxicologie des produits pharmaceutiques, Fent et al., (2006) considèrent que le risque de toxicité environnementale aiguë vis-à-vis de ces molécules est à peu près nul, en revanche, en se basant sur des données de toxicologie *in vitro*, il conclut qu'aux concentrations environnementales relevées pour les hormones stéroïdes issues de la contraception on constate des perturbations endocriniennes importantes.

Tous ces travaux traitant du risque environnemental des produits pharmaceutiques signalent le manque de données d'écotoxicité indispensables à l'estimation du risque et la nécessité de développer des modèles de prédiction des effets et d'acquérir ces informations.

Annexe : les programmes de recherche en cours sur les effets environnementaux liés aux substances pharmaceutiques et cosmétiques

En France le projet ENIMED (Effets Non Intentionnels des MEDicaments) coordonné par le Programme National d'Ecotoxicologie (PNETOX), identifie et quantifie les substances à visée thérapeutique et diagnostique dans les stations d'épuration et évalue les effets potentiels sur les organismes non cibles. (www.ecologie.gouv.fr).

Au sein du projet MEDICIS Méditerranée développant les connaissances du devenir des contaminants chimiques apportés à la mer par les grandes métropoles, le programme ARDECO se focalise actuellement sur les apports de l'émissaire en mer de la ville de Montpellier avec la thèse de M. Bachelot (Ifremer/région) concernant « la bioaccumulation de substances pharmaceutiques et produits de soin- évaluation des risques pour le milieu marin » réalisée en partenariat avec la faculté de pharmacie de Montpellier I. (www.ifremer.fr/medicis).

Le programme AMPERES est lancé pour une durée de trois ans, par SUEZ Environnement et le Cemagref avec comme partenaires, le Laboratoire de Physico-Toxico Chimie de L'Université de Bordeaux 1 et l'Agence de l'eau Rhône Méditerranée et Corse. Comme la Directive Cadre Eau ne fixe pas de contraintes particulières pour les stations d'épuration en matière de réduction des émissions de substances prioritaires et émergentes, AMPERES vise à réduire les pollutions en amont par l'étude de ces substances dans les eaux usées domestiques et l'analyse des capacités d'élimination de ces substances par les différentes technologies de traitement des eaux usées existantes.

Le programme européen ERAPHARM sur les effets biologiques des contaminants vise à améliorer les connaissances existantes et à compléter les procédures pour l'évaluation du risque environnemental des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Trois projets communautaires : ERAVMIS, REMPHARMAWATER et POSEIDON ont étudié le comportement et les effets des substances pharmaceutiques dans l'environnement ainsi que les techniques les plus efficaces pour éliminer ces substances dans les procédés de traitement des eaux usées et de l'eau potable.

ERAVMIS étudie le comportement et les effets des antibiotiques à usage vétérinaire dans l'environnement. <http://www.cranfield.ac.uk/ecochemistry/eravmis>.

REMPHARMAWATER met en place des techniques d'évaluation de la présence des substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles au sein des pays participants (Italie, Grèce, Suède et France) puis il estime leur persistance dans l'environnement et leur toxicité sur les algues, invertébrés et poissons. Enfin le projet travaille sur les moyens d'élimination par l'évaluation des possibilités de traitements des effluents. <http://www.unina.it/~rmarotta>.

POSEIDON est formé pour évaluer les technologies pour faciliter l'élimination des substances pharmaceutiques et des produits de soin corporel des eaux usées et des eaux de boissons. Le mécanisme d'élimination le plus efficace (biodégradation, sorption, digestion anaérobies, ozonation...) est recherché en fonction du type de substance. <http://www.eu-poseidon.com>.

Le programme SWIFT-WFD (Screening methods for Water data InFormation in support of the implementation of the Water Framework Directive) a pour objectif l'élaboration d'outils de contrôle permettant de valider les méthodes de screening de la qualité de l'eau.

Références bibliographiques

- Adam C., Debayle C., Carel D., Cavalié I., 2006. Les produits radiopharmaceutiques dans les effluents hospitaliers et domestiques. *Environnement, Risques & Santé* 5 : 254-260.
- Albrich W.C., Monnet D.L., Arbarth S., 2004. Antibiotic Selection Pressure and Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Em. Infect. Dis.* 10: 514-517.
- Alzieu C., Romana L.A., 2006. Les médicaments : nouveaux contaminants de l'environnement marin ? *Environnement, Risques & Santé*. 5 : 320-324.
- Andreozzi R., Raffaele M., Nicklas P., 2003. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*. 50: 1319-1330.
- Ashton D., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36: 1202-1211.
- Ashton D., Hilton M., Thomas K.V., 2004. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci. Total Environ.* 333: 167-184.
- Beausse J., 2004. Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. *Trends Analyt. Chem.* 23: 753-761.
- Bendz D., Paxéus N.A., Ginn T.R., Loge F.J., 2005. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *J. Hazard. Mater.* 122: 195-204.
- Besse J.P., Garric J., 2008. Human pharmaceuticals in surface waters Implementation of a prioritisation methodology and application to the French situation. *Toxicol. Lett.* 176: 104-123.
- Boyd G.R., Reemtsma H., Grimm D.A., Mitra S., 2003. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.* 311: 135-149.
- Brain R.A., Johnson D.J., Richards S.M., Hanson M.L., Sanderson H., Lam M.W., Young C., Mabury S.A., Sibley P.K., Solomon K.R., 2004. Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. *Aquat. Toxicol.* 70: 23-40.
- Brooks B.W., Foran C.M., Richards S.M., Weston J., Turner P.K., Stanley J.K., Solomon K.R., Slattery M., La Point T.W., 2003. Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicol. Lett.* 142: 169-183.
- Brooks B.W., Chambliss C.K., Stanley J.K., Ramirez A., Banks K.E., Johnson R.D., Lewis R.J., 2005. Determination of select antidepressant in fish from an effluent-dominated stream. *Environ. Toxicol. Chem.* 24: 464-469.
- Budzinski H., Togola A., 2006. Présence des résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique. *Environnement, Risques & Santé*. 5 : 248-253.

- Buser H.-R., Müller M.D., 1998. Occurrence of the pharmaceutical drug clofibrac acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and the North Sea. *Environ. Sci. Technol.* 32: 188-192.
- Carlson K., Yang S., Cha J.M., Doeslen K., Davis J., 2004. Antibiotics in Animals Waste Lagoons and Manure Stockpiles, *Colorado State Univ Agronomy News.* 24-3.
- Chou Y.J., Dietrich D.R., 1999. Toxicity of nitromusks in early lifestages of South African clawed frog (*Xenopus laevis*) and zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicol Lett.* 111: 17-25.
- Clara M., Strenn B., Kreuzinger N., 2004. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment : investigations on the behaviour of carbamazépine in waster water treatment and during groundwater infiltration. *Water Res.* 38 947-954.
- Cleuvers M., 2005. Initial risk assessment for three [beta]-blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere.* 59: 199-205.
- Cleuvers M., 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* 142: 185-194.
- D'Ascenzo G., Di Corcia A., Gentili A., Mancini R., Mastropasqua R., Nazzari M., Samperi R., 2003. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *Sci. Total Environ.* 302: 199-209.
- Daughton C.G., Ternes T.A., 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change ? *Environ. Health. Perspect.* 107: 907-938.
- Dunn P., Galvin S., Hettenbach K., 2004. The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by green chemistry metrics. *Green Chem.* 6: 43-48.
- Fenske M., Maack G., Schafers C., Segner H., 2005. An environmentally relevant concentration of estrogen induces arrest of male gonad development in zebrafish, *Danio rerio*. *Environ. Toxicol. Chem.* 24: 1088-1098.
- Fent K., Weston A.A., Caminada D., 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 76: 122-159.
- Ferrari B., Mons R., Vollat B., Fraysse B., Paxeus N., Lo Giudice R., Pollio A., Garric J., 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment ? *Environ. Toxicol. Chem.* 23: 1344-1354.
- Garric J., Ferrari B., Fraysse B., Mons R., Vollat B., 2006. Impact de médicaments à usage humain sur les organismes aquatiques d'eau douce. *Environnement Risques et Santé.* 5: 290-295.
- Gomez E., Fenet H., Pillon A., Rosain D., Balaguer P., Casellas C., 2006. Substances entrant dans la formulation de cosmétiques et perturbations endocrines. *Environnement, Risques & Santé.* 5: 275-279.
- Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lansky P.F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.C., Jergensen S.E., 1998. Occurrence fate and effects of pharmaceutical substances in the environnement - a review. *Chemosphere.* 36: 357-393.
- Heberer T., 2002a. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of the recent research data. *Toxicol. Lett.* 131: 5-17.

- Henschel K.P., Wenzel A., Diedrich M., Fliedner A., 1997. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 25: 220-225.
- Henry T.B., Kwon J.-W., Armbrust K.L., Black M.C., 2004. Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ. Toxicol. Chem.* 23: 2229-2233.
- Huggett D.B., Brooks B.W., Peterson B., Foran C.M., Schlenk D., 2002. Toxicity of selected beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 43: 229-235.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 1987. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risks to humans, overall evaluations of the carcinogenicity: An updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyon (et mises à jour suivantes).
- Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., Parrella A., Previtera L., Rubino M., 2005. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Sci. Total Environ.* 348: 93-101.
- Jones O.A.H., Voulvoulis N., Lester J.N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res.* 36: 5013-5022.
- Junco T.T., Martin M.G., Toledo L.P., Gomez P.L., Barrasa J.L.M., 2001. Identification and antibiotic resistance of faecal enterococci isolated from water samples. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 203: 363-368.
- Koenraad P.M.F.J., Hazeleger W.C., Van der Laan T., Beumer R.R., Rombouts F.M., 1994. Survey of *Campylobacter* spp in sewage plants in the Netherlands. *Food Microbiol.* 11: 65-73.
- Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber B.L., Buxton H.T., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36: 1202-1211.
- Kolpin D.W., Skopec M., Meyer M.T., Furlong E.T., Zaugg S.D., 2004. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Sci. Total Environ.* 328: 119-130.
- Kümmerer K., Al-Ahmad A., 2004. Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluents. *Acta Hydroch. Hydrob.* 25: 166-172.
- Kreuzinger N., Clara M., Strenn B., Vogel B., 1997. Investigation on the behaviour of selected pharmaceuticals in the groundwater after infiltration of treated wastewater. *Water Sci. Technol.* 50: 221-228.
- Kümmerer K., 2004. *Pharmaceuticals in the Environment* (2nd ed.), Springer-Verlag.
- Lam M.W., Mabury S.A., 2005. Photodegradation of the pharmaceuticals atorvastatin, carbamazepine, levofloxacin, and sulfamethoxazole in natural waters. *Aquatic Sciences - Research Across Boundaries* 67(2):177-188.
- Länge R, Hutchinson TH, Croudace CP, Siegmund F, Schweinfurth H, Hampe P, Panter GH, Sumpter JP. 2001. Effects of the synthetic estrogen 17 alpha-ethinylestradiol on the life-cycle of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem* 20:1216–1227.

- Leclerc H., Mizon F., 1978. Eaux d'alimentation et bactéries résistantes aux antibiotiques. Incidence sur les normes. Rev. Epidémiol. Santé Publique. 26:137-146.
- Lévi Y., 2006. Inquiétudes sur la présence d'antibiotiques et de bactéries antibiorésistantes dans les eaux. Environnement, Risques & Santé. 5: 261-265.
- Lin A.Y.C, Reinhard M., 2005. Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. Environ. Toxicol. and Chem. 24(6) 1303-1309.
- Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L., 2005. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. Water Res. 39: 2219-2228.
- Marques C.R., Abrantes N., Goncalves F., 2004. Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans. I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid. Environ. Toxicol. 19: 518-526.
- Metcalfe C.D., Koenig B.G., Bennie D.T., Servos M., Ternes T.A., Hirsch R., 2003a. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. Environ. Toxicol. Chem. 22: 2872-2880.
- Metcalfe C.D., Miao X.S., Koenig B.G., Struger J., 2003b. Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada. Environ. Toxicol. Chem. 22: 2881-2889.
- Montiel A. 2006. Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux. Environnement, Risques & Santé 5 : 296-300.
- Moulin G., Roux S., 2002-2004. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2002-2004.
<http://www.anmv.afssa.fr/antibioresistance/rapport2002-Final%201.pdf>.
- Nunes B., Carvalho F., Guilhermino L., 2004. Acute and chronic effects of clofibrate and clofibric acid on the enzymes acetylcholinesterase, lactate dehydrogenase and catalase of the mosquitofish, *Gambusia holbrooki*. Chemosphere. 57: 1581-1589.
- Oaks J.L., Gilbert M., Virani M.Z., Watson R.T., Meteyer C.U., Rideout B.A., Shivaprasad H.L., Ahmed S., Chaudhry M.J.I., Arshad M., Mahmood S., Ali A., Khan A.A., 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. Nature. 427: 630-633.
- Paffoni C., Welte B., Gousailles M., Montiel A., 2006. New molecules involved by the European directives: from wastewater to drinking water treatment plants [Nouvelles molécules mises en cause par les directives européennes: De la station d'épuration à l'usine de traitement d'eau potable]. Journal Européen d'Hydrologie. 37: 21-38.
- Panter G.H., Hutchinson T.H., Hurd K.S. Sherren A., Stanley R.D., Tyler C.R., 2004. Successful detection of (anti-) androgenic and aromatase inhibitors in pre-spawning adult fathead minnows (*Pimephales promelas*) using easily measured endpoints of sexual development. Aquat. Toxicol. 70: 11-21.
- Parrott J.L., Blunt B.R., 2005. Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males. Environ. Toxicol. 20: 131-141.
- Pascoe D., Karntanut W., Muller C.T., 2003. Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*. Chemosphere. 51: 521-528.

- Pedersen K.L., Pedersen S.N., Christiansen L.B., Korsgaard B., 2000. The Preservatives Ethyl-, Propyl- and Butylparaben are Oestrogenic in an in vivo Fish Assay. *Pharmacology & Toxicology*. 86: 110-113.
- Petrovic M., Eljarrat E., López de Alda M.J., Barceló D., 2001. Analysis and environmental levels of endocrine-disrupting compounds in freshwater sediments. *Trends in Analytical Chemistry*. 20: 637-648.
- Poiger T., Buser H.R., Balmer M.E., Bergqvist P.A., Muller M.D., 2004. Occurrence of UV filter compounds from sunscreens in surface waters: regional mass balance in two Swiss lakes. *Chemosphere*. 55: 951-963.
- Quintana J.B., Weiss S., Reemtesma T., 2005. Pathways and the metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor. *Water Res.* 39: 2654-2664.
- Renner R., 2002. Drugs mixtures prove harmful. *Environ. Sci. Technol.* 37:1713-1719.
- Richards S.M., Wilson C.J., Johnson D.J., Castle D.M., Lam M., Mabury S.A., Sibley P.K., Solomon K.R., 2004. Effects of pharmaceutical mixtures in aquatic microcosms. *Environ. Toxicol. Chem.* 23:1035-1042.
- Rinkus G.G., Wolf M., 1996. Polycyclic musk fragrances in human adipose tissue and human milk. *Chemosphere*. 33: 2033-2043.
- Roberts P.H., Thomas K.V., 2005. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci. Total Environ.* 356: 143-153.
- Sacher F., Raue B., Brauch H.-J., 2005. Analysis of iodinated X-ray contrast agents in water samples by ion chromatography and inductively-coupled plasma mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1085: 117-123.
- Sanderson H., Brain R.A., Johnson D.J., Wilson C.J., Solomon K.R., 2004a. Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. *Toxicology*. 203: 27-40.
- Sanderson H., Johnson D.J., Reitsma T., Brain R.A., Wilson C.J., Solomon K.R., 2004b. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. *Regul. Toxicol. Pharm.* 39: 158-183.
- Satoh K., Nagai F., Aoki N., Nishijima M., 2000. Competitive binding of some alkyl p-hydroxybenzoates to human estrogen receptor alpha and beta. *Yakugaku Zasshi*. 120: 1429-1433.
- Schlumpf M., Schid P., Durrer S. et al., 2004. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters. *Toxicology*. 205: 113-22.
- Schulman L.J., Sargent E.V., Naumann B.D. Faria E.C., Dolan D.G., Wargo J.P. 2002. A Human Health Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Aquatic. *Environ. Human and Ecological Risk Assessment* 8: 657-680.
- Schwab B.W., Hayes E.P., Fiori J.M., Mastrocco F.J., Roden N.M., Cragin D., Meyerhoff R.D., D'Aco V.J., Anderson P.D., 2005. Human pharmaceuticals in US surface waters: A human health risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharm.* 42: 296-312.
- Schwaiger J., Ferling H., Mallow U., Wintermayr H., Negele R.D., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I. Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquat. Toxicol.* 68: 141-150.

- Schwartzbrod J., Block J.C., Collomb J., 1983. Surface water *Salmonellae*: serotypes and antibiotic resistance. Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. 42: 179-189.
- Stamatelatos K., Frouda C., Fountoulakis M.S., Drillia P., Kornaros M., Lyberatos G., 2003. Pharmaceuticals and health care products in wastewater effluent : the example of carbamazepine. *Water Science and Technology : Water Supply* 3(4) 131-137.
- Steger-Hartmann T., Kümmerer K., Hartmann A., 1997. Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 36: 174-179.
- Stumpf M., Ternes T.A., Haberer K., Seel P., Baumann W., 1996. Determination of pharmaceuticals in sewage plants and river water. *Vom Wasser.* 86: 291-303.
- Taxe-Wuersch A., De Alencastro L.F., Grandjean D., Tarradellas J., 2005. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Res.* 39: 1761-1772.
- Ternes T.A., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and river. *Water Res.* 32: 3245-3260.
- Ternes T.A., Hirsch R., 2000. Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.* 34: 2741-2748.
- Ternes T.A., Janex M.L., Knacker T., Kreuzinger N., Siegrist H., 2004. Detailed report of POSEIDON project. <http://www.eu-poseidon.com>.
- Thaker, 2005. Pharmaceutical data elude researchers, *Environ. Sci. Technol.* 139: 193A-194A.
- Thomas K.V., Hilton M.J., 2004. The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar. Pollut. Bull.* 49: 436-444.
- Togola A., Budzinski H., 2008. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *J. Chromatogr. A* 1177: 150-158.
- Togola A., Budzinski H., 2007. Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC-MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 388: 627-635.
- Togola A., Budzinski H., 2006. Pharmaceuticals in aquatic environment: study of a marine coastal system (Cortiou rocky inlet, Mediterranean sea) SETAC Europe, 15th Annual meeting, May 2006.
- Togola A., 2006. Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques - Thèse de doctorat, Université de Bordeaux I, 316 p.
- Triebkorn R., Casper H., Heyd A., Eikemper R., Kohler H.-R., Schwaiger J., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat. Toxicol.* 68: 151-166.
- Villegas-Navarro E., Rosas L., Reyes J.L., 2003. The heart of *Daphnia magna*: effects of four cardioactive drugs. *Comp. Biochem. Physiol. C* 136: 127-134.
- Virlouvet G., 2006. Résidus de médicaments dans les eaux: contribution des activités humaines et vétérinaires. *Environnement, Risques & Santé.* 5: 239-241.

- Webb S.F., 2001. A data based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals II: aquatic risk characterisation. In: K. Kümmerer, Editor, *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*, Springer-Verlag, Berlin. pp. 319-343.
- Weigel S., 2003. Occurrence, distribution and fate of pharmaceuticals and further polar contaminants in the marine environment. PhD Thesis. University of Hamburg 136 p.
- Zuccato E., Calamari D., Natangelo M., Fanelli R., 2000. Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*. 355: 1789-1790.