



**« Résidus de médicaments dans l'eau:
des molécules à surveiller ?
des risques à évaluer ? »**

1^{er} octobre 2008

Résumés des interventions

**Ministère de la Santé, de la Jeunesse,
des Sports et de la Vie associative
Amphithéâtre Larroque
14 avenue Duquesne
75 007 Paris**

DIVERSITE DES FAMILLES DE MOLECULES

Sandrine ONGERI

Université Paris Sud 11, Faculté de Pharmacie, BioCIS UMR 8076, Laboratoire
« Molécules Fluorées et Chimie Médicinale », 5 Rue Jean-Baptiste Clément, 92296
Châtenay-Malabry. sandrine.ongeri@u-psud.fr

Depuis le siècle dernier, la pharmacie a découvert et développe de grandes familles de médicaments telles que les antibiotiques, les médicaments du système nerveux central avec les anxiolytiques ou les antidépresseurs, les médicaments du système cardiovasculaire ou les médicaments anticancéreux... avec le vieillissement de la population, le nombre de malades et le nombre de patients recevant des médicaments ne fait que s'accroître.

L'exposé met l'accent sur la grande diversité des molécules utilisées en tant que médicaments. La grande variabilité de structure chimique des molécules existe entre les différentes classes de médicaments mais peut exister également au sein de chaque famille (par exemple chez les neuroleptiques ou les antidépresseurs).

Cette grande diversité due à la complexité de leurs cibles thérapeutiques et la nécessité d'atteindre ces cibles engendrent des propriétés physico-chimiques différentes (solubilité, volatilité...). En fonction de ces dernières, après administration chez le patient, le médicament est éliminé sous forme inchangée ou transformé par l'organisme.

Concernant la contamination des eaux, les propriétés physico-chimiques de ces produits éliminés conditionneront le devenir environnemental et les contraintes de purification des eaux contaminées.

REGLEMENTATION ET EVALUATION DU RISQUE ENVIRONNEMENTAL DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

Paul HOUETO, PharmD, PhD

SUBURM - Département Toxicologie, AFSSAPS
paul.houeto@afssaps.sante.fr

La présence de résidus de médicaments dans l'environnement est devenue un problème de santé publique qui a suscité l'intérêt des instances de l'Union Européenne et des Etats-Unis pour mener des actions réglementaires afin d'en évaluer l'impact environnemental. La méthodologie d'évaluation du risque environnemental proposée en Europe pour les médicaments à visée humaine est en harmonie avec l'approche développée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Par contre, en ce qui concerne la valeur guide réglementaire, la concentration environnementale préliminaire (EIC = 0,1µg/L) de la FDA est 10 fois plus élevée que la concentration environnementale prévisible (PEC = 0,01 µg/L) retenue pour l'Europe. L'évaluation européenne des médicaments à usage humain repose sur la Directive du Conseil 65/65/EEC, modifiée par la Directive 2001/83/EC. En France, l'autorité compétente est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). La ligne directrice (CHMP/SWP/4447/00) développée par l'EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) distingue deux étapes dans l'évaluation du risque environnemental (ERA) des médicaments à usage humain. La phase I a trait à l'estimation de l'exposition avec le calcul de la concentration prédite dans les eaux de surface (PEC_{eau de surface}). Si la valeur de la PEC_{eau de surface} reste inférieure au seuil limite de 0,01 µg/L, la molécule est considérée comme ne présentant pas de risque pour l'environnement et l'industriel n'est pas tenu d'engager d'études complémentaires.

A l'opposé, lorsque le seuil limite (0,01 µg/L) est dépassé ou pour certaines molécules présentant un risque particulier (ex. perturbateurs endocriniens), l'évaluation du risque environnemental doit être poursuivie avec la phase II elle-même scindée en deux parties comportant d'une part le devenir du produit et ses effets dans l'environnement (Tier A), d'autre part la réalisation de tests sur des espèces biologiques spécifiques en fonction des résultats de la première partie (Tier B). A l'issue de cette étude, l'industriel doit proposer des mesures de sécurité et de précaution appropriées à respecter lors de l'administration au patient et l'élimination des déchets, pour limiter le risque environnemental de ce produit. Ces mesures doivent être mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

MEDICAMENT VETERINAIRE : USAGE, EVALUATION, RISQUE ENVIRONNEMENTAL

Gaël VIRLOUVET, Patrick DEHAUMONT

AFSSA – Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV)- Fougères

Le médicament vétérinaire concerne à la fois les animaux de compagnie et les animaux de rente, dans un but curatif, préventif ou zootechnique. Les principes actifs contenus dans les médicaments vétérinaires sont, pour leur grande majorité, également disponibles sur le marché du médicament humain ou des produits phytosanitaires : antibiotiques, antiparasitaires, médicaments régulateurs des grandes fonctions. A la différence du médicament humain, les résidus de médicaments vétérinaires se retrouvent directement dans l'environnement, sans passer par l'étape des stations d'épuration ou des fosses septiques. Dans le cas de l'élevage hors sol cependant, le stockage des déjections animales peut permettre une certaine dégradation des résidus de médicaments avant qu'ils n'atteignent l'environnement. Dans tous les cas, les médicaments vétérinaires ne sont pas concernés par le phénomène de concentration observé en sortie de station d'épuration.

Le médicament vétérinaire, comparé au médicament humain, génère un chiffre d'affaire 30 fois moindre au plan national. L'évaluation des médicaments vétérinaires est conduite par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, incluse dans l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Une première analyse bénéfice/risque du médicament a lieu avant son Autorisation de Mise sur le Marché, appuyée sur le dossier de demande déposé par l'industriel. Parmi les risques, le risque écotoxicologique est bien identifié, et, contrairement au médicament humain, ce risque peut conduire au refus du médicament s'il est estimé supérieur aux bénéfices attendus. Après autorisation de mise sur le marché, la pharmacovigilance permet en théorie de poursuivre l'évaluation du rapport bénéfice/risque tout au long de la vie du médicament. Cependant, le dispositif actuel de pharmacovigilance n'a jamais fait émerger de risques écotoxicologiques. En revanche, les avancées de la science peuvent conduire au retrait de médicaments vétérinaires pour raison écotoxicologique, quelques exemples en témoignent.

TRANSFORMATION DES MEDICAMENTS APRES REJET DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Hélène FENET

UMR 5569 « Hydrosiences » Montpellier - Université Montpellier I

Les produits de transformation des contaminants environnementaux (e.g. les pesticides) contribuent de manière significative à l'exposition environnementale globale. Les risques liés à l'exposition indirecte des produits de transformation des médicaments sont aujourd'hui très mal connus. Il existe aujourd'hui un besoin d'identifier les médicaments et leurs produits de transformation qui ont le plus de chance d'atteindre les eaux de surface, les eaux souterraines et les eaux potables et d'identifier ceux qui suscitent le plus d'inquiétude pour la santé humaine.

La probabilité pour qu'un produit pharmaceutique ainsi que ses produits de transformation atteignent les réseaux de distribution d'eau potable va dépendre de plusieurs facteurs dont principalement les quantités émises (consommation, excrétion), leur élimination dans les stations de traitement des eaux usées, leur mobilité et leur persistance dans l'environnement et leur taux d'élimination au cours des procédés de potabilisation de l'eau. Une connaissance des niveaux de concentration présents lors de ces différentes étapes (utilisation thérapeutique, traitement des eaux usées) est un pré-requis pour l'élaboration de scénario d'exposition qui permettrait de procéder à une évaluation « *a priori* » de l'exposition à ces substances.

Toutefois le manque d'information sur les mécanismes de transformation des produits pharmaceutiques dans l'environnement, l'identité des principaux produits de transformation et leur dynamique de formation et de disparition apparaît comme le principal verrou scientifique à être levé pour conduire une évaluation d'exposition correcte.

Afin d'illustrer cette problématique, le devenir après usage thérapeutique de la carbamazépine, de l'oxcarbazépine et de leurs produits de dégradation dans le milieu est discuté.

LES REJETS HOSPITALIERS

Sylvie ZINI, Hugues MODELON, Carole CATASTINI, Marie TEYSSANDIER, Estelle WESTERBERG, Jean-Nicolas ORMSBY

Agence Française de sécurité sanitaire de l'environnement et de la santé, Département santé environnement, Unité eaux et agents biologiques,
253 avenue du Général Leclerc, 94701 Maisons-Alfort Cedex, France

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), est un établissement public administratif qui contribue à assurer la sécurité sanitaire dans l'ensemble des milieux de vie, incluant le travail.

Dans la continuité des travaux menés par le Conseil supérieur d'hygiène public de France, l'Agence contribue à l'expertise en matière d'assainissement et en particulier en matière de risques sanitaires liés aux rejets des médicaments et des autres micropolluants dans les eaux usées : consultation pour avis sur des projets d'arrêtés, demandes d'appuis scientifique et techniques, demande d'évaluations des risques sanitaires, financements de projets de recherche et études expérimentales.

Pour réaliser ses missions, l'Afsset fait appel à des groupes d'experts spécialisés suivant une approche d'expertise collective. Tous les travaux de l'agence sont réalisés selon la norme qualité NFX50-110, dans le respect de la compétence, l'indépendance, la transparence et la traçabilité.

Les risques potentiels liés aux rejets de médicaments sont mal connus et nécessitent des travaux d'étude et de recherche pour mieux connaître les dangers, caractériser les expositions et en évaluer les risques pour la santé humaine et l'environnement.

L'Institut National du Cancer (Inca) a confié en 2004 à l'Afsset une étude exploratoire visant à collecter des données sur la contamination de rejets hospitaliers¹. L'étude a consisté à rechercher les antinéoplasiques dans les eaux de rejet hospitalier. En effet, les antinéoplasiques, molécules très actives, présentent un danger potentiel pour la santé humaine et l'environnement, *via* le milieu aquatique. Cinq molécules représentatives ont été retenues sur les bases de critères de sélection définies par un groupe d'experts. Les mesures, réalisées sur une période de trois mois, ont montré que certaines de ces molécules sont présentes à des quantités non négligeables dans les effluents hospitaliers et les rejets en aval de la station d'épuration qui recueille les effluents des établissements hospitaliers.

Cette étude qui met en lumière la présence de molécules toxiques dans les eaux de rejet de station d'épuration appelle d'autres travaux pour mieux identifier les dangers de micropolluants et en évaluer les risques potentiels à long terme pour la santé humaine et l'environnement.

¹Catastini C. *et al.* Devenir de molécules anticancéreuses provenant des rejets hospitaliers, *Eur. J. Water Qual.*, 2008 ;39 :171

CONTAMINATION DES BOUES DE STATIONS D'EPURATION, DES LISIERS ET FUMIERS PAR LES ANTIBIOTIQUES

Emilie ALGROS¹, Isabelle DEPORTES²

¹- IPL Santé Environnement Durables Est, Maxeville

²- ADEME, Angers

En 2005-2006 une étude a été conduite pour l'ADEME et avait pour objectif de structurer une réflexion concernant la contamination potentielle notamment des boues de stations d'épuration urbaines et d'effluents d'élevage par les molécules pharmaceutiques à usages humain et vétérinaire.

Au cours d'une phase bibliographique, et à partir des données recueillies, une méthodologie de hiérarchisation a été proposée afin de sélectionner des molécules dans le cadre d'une démarche analytique. Cette méthodologie s'appuyait en priorité sur 3 critères :

- la consommation en terme de quantités de matières actives estimées,
- le taux d'excrétion sous forme de molécules mères active,
- la toxicité pour les organismes aquatiques des molécules considérées.

Les informations de consommation se sont avérées difficiles d'accès et non homogènes et les données d'écotoxicité, de comportement dans l'environnement sont encore éparses.

Ces critères ont néanmoins permis d'établir une liste de molécules pharmaceutiques (toutes classes thérapeutiques confondues) et une liste d'antibiotiques à considérer de façon prioritaire.

22 molécules antibiotiques à usage humain et/ou vétérinaire ont ensuite été recherchées dans des échantillons d'origine urbaine (eaux et boues) et 19 molécules antibiotiques dans des échantillons d'effluents d'élevage, par des méthodes LC-MS-MS développées par IRH Environnement.

Les principales observations ont été :

- des composés antibiotiques sont présents dans les échantillons urbains et effluents d'élevage, 1 seul échantillon d'élevage est exempt des molécules recherchées,
- les niveaux relevés semblent relativement cohérents avec les données bibliographiques, avec les caractéristiques physico-chimiques des molécules et leur comportement et devenir potentiels et, avec les données de consommation à l'échelle de la France et les données d'excrétion,
- en sortie de STEP, les niveaux d'antibiotiques totaux (sommés des antibiotiques) mesurés varient de 0,049 à 4,45 µg/L dans les eaux et de 0,05 à 6,96 mg/kg MS dans les boues,
- les niveaux relevés dans les effluents d'élevage varient de 0,18 à 2,84 mg/kg MS dans les fumiers et jusque 27 mg/L dans un lisier (toutefois cela correspondait à un lisier relativement « frais » après traitement),
- d'autres observations relatives notamment au bilan de matières dans les stations d'épuration ont été faites mais des travaux supplémentaires permettant de confirmer ou infirmer les hypothèses avancées sont nécessaires.

Ces premiers résultats obtenus en France ont permis d'appréhender la quantification d'antibiotiques dans des matrices urbaines et effluents d'élevage, mais ces résultats ne doivent pas être généralisés, le nombre de stations et d'effluents d'élevage investigués restant relativement faible.

Toutefois, ils soulèvent la problématique de l'impact potentiel de ces niveaux de concentrations sur les écosystèmes aquatiques et terrestres mais celle-ci reste à ce jour très peu explorée et documentée.

CONTAMINATION DES REJETS URBAINS ET DES EAUX SUPERFICIELLES PAR LES MEDICAMENTS

Laurence AMALRIC¹, Cécile MIEGE², Xavier BOURRAIN³

¹ BRGM Orléans, ² CEMAGREF Lyon, ³ Agence de l'Eau Loire Bretagne

Le PNSE de 2004 – 2008 demandait aux agences de l'eau de faire des investigations dans ce nouveau domaine.

Des études de recherche de ces substances, et pour certaines de leurs métabolites, ont été conduites de manière spécifique selon les bassins. Les trois types de milieu ont été prospectés : les cours d'eau, les eaux souterraines et les estuaires. Selon les partenaires, des investigations plus poussées ont été opérées sur les eaux de consommation brutes ou distribuées, et sur les rejets des stations d'épuration urbaines. Le choix des molécules repose bien évidemment sur leur pertinence en matière de quantité utilisée (et excrétée), mais également sur leur persistance dans le milieu et la disponibilité de méthodes d'analyse à des seuils très bas (de l'ordre du nanogramme/L). Des spécificités ont été développées selon les laboratoires impliqués.

Dans les rejets des collectivités se détache un panel de substances assez constant quels que soient les sites (psychotropes, analgésiques, hypolipémiants), avec des concentrations de l'ordre du microgramme/l. Pour les hormones la gamme s'étend du non quantifiable à quelques ng/L.

La mutualisation de l'ensemble des résultats fait que l'on peut avoir une assez bonne image de la contamination des milieux aquatiques. Ceux-ci sont tous concernés avec des concentrations comprises entre quelques nanogrammes/L à quelques dizaines de nanogrammes/L. Le gradient de contamination est en relation logique entre la pression humaine : les rivières sous influence urbaines et à faible débit d'étiage, comme la Seine ou la Vaine, sont les plus marquées et dépassent la centaine de ng/L pour quelques molécules. Le caractère conservatif de certaines substances est mis en évidence sur la Loire aval et les estuaires révèlent également des teneurs de l'ordre de la centaine de ng/L (ibuprofène, naproxène, carbamazépine...).

Pour les années à venir des investigations plus larges sont programmées avec des méthodes intégratrices qui permettront d'affiner le diagnostic afin d'évaluer les évolutions saisonnières et les effets de l'autoépuration.

Perturbateurs endocriniens dans les eaux destinées à la consommation humaine : campagnes de mesures exploratoires

David BILLETORTE

Ingénieur du Génie Sanitaire

Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative

Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Midi-Pyrénées

Service Santé-environnement

10, chemin du Raisin - 31050 TOULOUSE Cedex 9

Tél. : 05 34 30 24 49 / E-mail : david.billetorte@sante.gouv.fr

Depuis la fin du vingtième siècle, la communauté scientifique évoque la présence, dans l'eau, à l'état de traces, de nombreuses substances potentiellement dangereuses pour notre santé : résidus de pesticides, de biocides, de médicaments humains et vétérinaires, etc. Parmi les effets les plus fréquemment cités figure leur rôle perturbateur endocrinien : ces substances seraient en effet susceptibles de modifier l'activité hormonale humaine et animale.

Dans le cadre de l'action 11 du PNSE 2004-2008, la Direction Générale de la Santé (DGS) a lancé, en 2006, des campagnes de mesures de substances perturbatrices endocriniennes (médicaments et/ou autres micropolluants) dans les Eaux Destinées à la Consommation Humaine (EDCH), à l'échelon de 3 bassins hydrographiques : Seine-Normandie, Adour-Garonne et Rhône-Méditerranée-Corse.

Les modalités de mise en œuvre de ces campagnes ont été définies par les directions régionales des affaires sanitaires et sociales (DRASS) coordinatrices (DRASS 14, DRASS 31 et DRASS 69), dans chaque bassin, en prenant en compte, dans la mesure du possible, les principaux critères suivants :

- mesurer en priorité les substances médicamenteuses humaines et vétérinaires ayant un effet perturbateur endocrinien ;
- établir la liste des substances recherchées en tenant compte des données déjà disponibles dans la littérature et des méthodes analytiques existantes ;
- sélectionner des sites potentiellement « à risque » ;
- sélectionner des points de prélèvements représentatifs de la qualité de l'eau ingérée par le consommateur.

Les campagnes d'analyses, réalisée en 2006 et en 2007, ont porté sur près de 140 sites (majoritairement des eaux souterraines) et ont permis de rechercher 89 composés (29 hormones, 47 médicaments et 13 polluants).

Les premiers résultats mettent en évidence la présence d'un certain nombre de substances dans les échantillons, eaux brutes et eaux traitées, à des teneurs de l'ordre du nanogramme par litre (traces), pour les médicaments et les hormones.

En outre, il est à noter que les molécules sont plus ou moins détectées selon les seuils de détection propres aux méthodes analytiques utilisées par les différents laboratoires. C'est pourquoi une harmonisation des méthodes existantes et la mise au point de méthodes plus sensibles apparaissent nécessaires.

La DGS a transmis l'ensemble des résultats à l'AFSSA, pour expertise et interprétation. En fonction des conclusions de l'agence, des mesures de prévention et de gestion pourraient être définies par les autorités sanitaires.

ENJEUX VIS-A-VIS DES SYSTEMES DE TRAITEMENT (STATIONS D'EPURATION, DE POTABILISATION)

Daniel VILLESSOT

Fédération professionnelle des entreprises de l'eau (FP2E)

Les enjeux liés aux résidus de médicaments dans l'eau ne sont pas étrangers aux entreprises de la FP2E qui conduisent divers travaux sur le sujet.

Au cours de cette matinée, les différentes parties concernées se sont exprimées sur le sujet et on a pu constater :

- La grande diversité des familles de molécules et de leurs produits de transformation,
- Au delà des médicaments à usage humain, il faut encore associer les cosmétiques et les produits vétérinaires,
- Les risques liés aux métabolites et autres produits de transformation lors des rejets dans les eaux naturelles.

Nos centres de recherche et développement ont depuis plusieurs années contribué à renforcer nos connaissances sur ce sujet et plus particulièrement sur :

- L'efficacité de la collecte et de l'épuration des eaux usées domestiques et des rejets des établissements de soin ;
- L'impact de ces rejets sur les milieux naturels ;
- L'efficacité des traitements de potabilisation pour parvenir à éliminer les dernières traces de ces produits dans l'eau potable.

Quelques résultats de nos travaux de recherche seront présentés et discutés. Ils permettent notamment de constater que :

- L'épuration des eaux usées domestiques permet des abattements très variables selon les molécules, plus ou moins biodégradables, ainsi que des transferts vers les boues résiduaires qui peuvent être significatifs pour certains composés présents à des concentrations élevées en entrée de station.
- Le projet MEDIFLUX qui vise à la modélisation des flux de médicaments dans les effluents liquides des hôpitaux, en cours depuis juin 2007 a déjà permis de lever des difficultés analytiques et d'identifier les molécules les plus récurrentes dans divers rejets.

En résumé pour ce qui concerne la caractérisation des effluents, leur traitabilité et le devenir des molécules les plus récurrentes, plusieurs sujets restent à approfondir :

- Peut-on avoir des molécules « traceur » pour des familles de produits ?
- Quels abattements sont possibles, et quels taux de transferts dans les boues ?
- Peut-on avoir des risques de modification biologique des boues activées en fonction des impacts des résidus de médicaments sur la biomasse des STEP ?
- Quels sont les impacts des rejets sur les milieux récepteurs (sédiments et biotes) ?
- Quels sont les enjeux pour la réutilisation des eaux traitées ?

Pour ce qui est de la qualité des eaux de distribution publique, les différents travaux réalisés montrent que les filières avancées (ozone, charbon actif, membranes UF/NF) permettent d'obtenir dans la plupart des cas, des rendements d'élimination quasi-totale avec toutefois la possible apparition de produits de dégradation présentant des caractéristiques physico-chimiques différentes.

En ce domaine, comme pour les autres problèmes de pollution par des substances chimiques, la prévention à la source est nécessaire. L'information, l'éducation des diverses parties prenantes (consommateurs, prescripteurs, distributeurs, fabricants) est nécessaire tant pour ce qui concerne les risques environnementaux liés que les moyens de prévenir les rejets abusifs.

DES ACTIONS EN CE SENS ONT ETE INSCRITES AU COMOP 20 DU GRENELLE. LA SENSIBILISATION DES DIFFERENTS ACTEURS GRANDIT. ELLE DOIT ETRE ACCOMPAGNEE PAR TOUS.

REVUE DES METHODES DE HIERARCHISATION DES MEDICAMENTS DANS LES EAUX ET ELEMENTS DE REFLEXION POUR UNE STRATEGIE DE SURVEILLANCE

Jean Ulrich MULLOT

Université Paris Sud 11, faculté de Pharmacie, Laboratoire Santé Publique – Environnement, 5 rue
J.B. Clément, 92290 Chatenay-Malabry
Service de Santé des Armées, Toulon

La première partie de la présentation a comme point de départ une revue des méthodes de priorisation/hierarchisation rencontrées dans la littérature scientifique internationale traitant du dosage de médicaments dans les matrices environnementales aqueuses. A partir de cette revue, une typologie des méthodes de priorisation appliquées aux médicaments est proposée et discutée : points forts, points faibles, difficultés de mise en œuvre, perspectives d'amélioration *etc.* L'objectif de cette typologie est d'apporter des éléments de réponse utiles à tout programme de surveillance des résidus médicamenteux dans l'environnement et notamment à la question qui devrait initialement se poser : parmi tous les résidus médicamenteux existants, comment en choisir un nombre limité (faute de pouvoir tous les mesurer) compatibles avec les objectifs poursuivis ?

La seconde partie s'appuie sur l'expérience acquise lors de deux études comportant la réalisation de mesures de concentration des résidus médicamenteux dans les effluents hospitaliers. Parmi celles-ci, l'étude Médiflux en cours d'achèvement, vise à modéliser les flux de résidus médicamenteux dans les effluents hospitaliers et totalise à ce jour plus de 50 journées de prélèvements et 320 déterminations analytiques réalisées dans 3 établissements hospitaliers français. L'expérience acquise au cours de ces études est mise à profit pour apporter des éléments de réflexion pour la mise en place d'une stratégie de surveillance des résidus médicamenteux et notamment sur les thèmes suivants : choix des molécules-cibles, stratégie d'échantillonnage, mises au point analytiques et nécessaire pluridisciplinarité.

STRATEGIE DE HIERARCHISATION DES RESIDUS DE MEDICAMENTS D'INTERET A RECHERCHER DANS L'EAU POTABLE ET LES RESSOURCES

Gwenn VO VAN-REGNAULT^α, Pascale PANETIER^α, Marie Hélène LOULERGUE^α,
Pascal SANDERS^β

^α Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) – Direction de l'Evaluation des Risques Nutritionnels et Sanitaires (DERNS)- Maisons Alfort

^β AFSSA - Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants- Fougères

Une première étude¹ sur les médicaments dans les eaux a été réalisée à l'Afssa en 2005 en collaboration avec l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). L'objectif de cette étude était d'évaluer la faisabilité de l'élaboration d'une base de données destinée à hiérarchiser les molécules d'intérêt pour la sécurité sanitaire des eaux de boisson.

Une trentaine de paramètres avaient alors été jugés pertinents pour la hiérarchisation de ces molécules. Cette étude de faisabilité avait montré les limites liées à la prise en compte d'un tel nombre de critères. Les limites principales sont la disponibilité et le temps d'obtention des données. En effet, les connaissances sont parcellaires pour certains paramètres tels que le devenir dans l'environnement (efficacité des traitements d'épuration, biodégradation, photolyse...). D'autres paramètres, disponibles dans les dossiers d'AMM, nécessitent un temps d'extraction important.

En 2006, l'Afssa a été saisie par la DGS afin d'élaborer une démarche de hiérarchisation des substances pharmaceutiques (à usage humain et vétérinaire) d'intérêt au regard de leur probabilité de présence dans l'eau et de leurs effets sur l'Homme à très faibles doses.

Afin de répondre à cette question, un groupe de travail constitué de l'Afssa, l'Afssaps et de représentants des syndicats professionnels de l'industrie pharmaceutique : le **Leem** (syndicat des industries du médicament humain) et le **SIMV** (Syndicat des Industries du Médicament Vétérinaire) a été créé.

En suivant les conclusions de l'étude de 2005, le groupe de travail a sélectionné un nombre restreint de critères considérés comme pertinents et accessibles. Trois critères de hiérarchisation communs aux médicaments vétérinaires et humains ont été retenus : **le tonnage, l'activité et la solubilité**.

Ces critères ont été renseignés pour les 324 substances pharmaceutiques, à usage humain ou vétérinaire étudiées. Par la suite, la hiérarchisation est affinée en prenant en compte notamment, le métabolisme et la faisabilité analytique.

Cette stratégie de hiérarchisation a permis de sélectionner 76 substances (23 médicaments vétérinaires, 42 médicaments humains et 11 métabolites) à rechercher dans les ressources et l'eau traitée.

Cette liste est évolutive. D'une part, elle est susceptible d'être modifiée suite aux premières campagnes d'analyses effectuées par les laboratoires de l'Afssa, les réflexions conduites sur les résultats de ces analyses pouvant entraîner la révision du rationnel de hiérarchisation. D'autre part, une actualisation régulière de cette liste est prévue en prenant en compte les évolutions de la consommation et du marché.

Compte tenu de ces éléments, cette liste doit être perçue comme une base préliminaire à la mise en œuvre de campagnes d'analyses.

Boulangier G. (2005) Elaboration d'une base de données destinée à sélectionner les résidus de médicaments d'intérêt pour la sécurité sanitaire des eaux de boisson thèse présentée à la Faculté de pharmacie de Chatenay Malabry" de l'université de Paris sur 11 pour l'obtention du Diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie.

Colloque « Résidus de médicaments dans l'eau : des molécules à surveiller ? des risques à évaluer ? », Paris, 01/10/08, 14/21

Cette étude est réalisée avec le soutien financier du ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative.

MISE AU POINT D'UNE METHODE MULTI-RESIDUS DE DOSAGE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES ET HUMAINS DANS L'EAU

Pascal SANDERS, Hanane KADAR, Dominique HURTAUD-PESSEL, Eric VERDON

AFSSA, Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires
et les désinfectants. 35302 Fougères

L'analyse des concentrations résiduelles des substances actives et des métabolites de médicaments dans l'eau pose de nombreux défis analytiques. Ces derniers sont l'analyse simultanée d'un nombre important de molécules présentant des caractéristiques variées et l'exploration d'un domaine de concentrations très faibles (de 1 à 100 ng/L). Les méthodes analytiques permettant d'atteindre un tel objectif sont basées sur une étape préalable d'extraction/concentration—des composés à rechercher via l'utilisation de cartouches d'extraction en phase solide, puis d'une analyse après injection dans un appareil de chromatographie couplée à de la spectrométrie de masse. Ces méthodes doivent être développées et validées pour déterminer des critères de performance en matière d'identification et de quantification sur la liste de composés choisis. Les critères de performance de la méthode sont définis dans son domaine d'application.

Une première méthode a été développée pour déterminer les performances atteignables avec une méthode multi-résidus basée sur les savoir-faire en résidus de médicament du laboratoire de Fougères. Les résultats obtenus ont permis de valider le concept pour une trentaine de substances appartenant à la première liste issue des premières phases de hiérarchisation. La portée en matière d'analytes a vocation à être étendue à l'ensemble de la liste déterminée par l'étape de hiérarchisation. La méthode est basée sur une étape d'enrichissement/extraction de 500 mL d'eau sur colonne polymérique, puis concentration et reprise avant injection en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Cette méthode est en cours de validation en appliquant les recommandations de la décision 2002/657/CE en matière de critères d'identification et les recommandations de la norme XPT90210 pour les paramètres de quantification. Elle est destinée à fournir des données quantitatives sur la présence de résidus de médicaments dans l'eau potable et les ressources à un niveau national afin d'évaluer le risque.

Cette étude est réalisée avec le soutien financier du ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative.

LES COMPLEXITES ANALYTIQUES

Laurence AMALRIC

BRGM Service métrologie, Monitoring et Analyse - 3, avenue Claude Guillemin BP 6009,
45060 Orléans Cedex 2 - l.amalric@brgm.fr

Les composés pharmaceutiques peuvent être considérés comme des polluants pseudo-persistants en raison de leur introduction en continu dans l'environnement via les rejets de stations d'épuration.

L'analyse de ces composés est un exemple frappant des progrès des techniques analytiques de ces dernières années. Après une préparation des échantillons appropriée, il est possible de détecter les principes actifs à quelques ng/l dans les eaux de surface.

Cependant un certain nombre de difficultés reste à résoudre.

L'approche analytique conventionnelle consiste à rechercher des composés particuliers, sélectionnés. La plupart des méthodes développées et publiées dans la littérature internationale s'attache soit à une seule classe de composés (anti-inflammatoire par exemple) soit à un très petit nombre (30 à 40 tout au plus) de composés dans le cas de la méthode multi-résidus. Cela est souvent insuffisant pour déterminer tous les impacts potentiels de cet ensemble de composés sur l'environnement. L'analyse simultanée d'un grand nombre de composés issus de classes chimiques ou thérapeutiques différentes et donc ayant des caractéristiques physico-chimiques différentes nécessite un compromis pour la sélection des conditions expérimentales entre performances optimales et étendue de la gamme de composés analysés. Dans certains cas cela conduit à ne pas disposer des meilleures performances pour chacun des composés.

Le traitement des échantillons d'eaux avant analyse se fait principalement par extraction en phase solide. Cependant, les méthodes multi-résidus doivent inclure plusieurs étapes d'extraction en employant des adsorbants différents, ou des solvants d'élution différents, en fractionnant les composés d'intérêt selon leur propriétés physico-chimiques ce qui conduit à un temps de préparation de l'échantillon considérable.

L'analyse est réalisée par chromatographie gazeuse (GC) et liquide (LC) couplée à la détection par spectrométrie de masse (MS). La LC/MS-MS est la technique de prédilection, en raison de sa polyvalence, de sa spécificité et sa sélectivité. Cependant des effets de matrice existent et peuvent conduire à des résultats sous-estimés ou surestimés. Par conséquent, une validation complète prenant en compte une étude d'évaluation de ces effets doit être réalisée par les laboratoires.

Enfin, les produits de transformation des composés pharmaceutiques sont peu ou pas recherchés, soit parce qu'ils ne sont pas disponibles chez les fournisseurs d'étalons analytiques, soit parce qu'ils sont très onéreux, alors que ces composés peuvent contribuer fortement à l'exposition environnementale en se retrouvant dans les différents compartiments.

LA CONTAMINATION DES ECOSYSTEMES AQUATIQUES PAR LES MEDICAMENTS : UNE NOUVELLE POLLUTION ?

Dr Jeanne GARRIC

Laboratoire d'écotoxicologie, UR Biologie des Ecosystèmes Aquatiques, Cemagref.
3 bis Quai Chauveau 69336 Lyon Cedex 9. jeanne.garric@cemagref.fr

Les médicaments à usage humain et vétérinaire sont des contaminants avérés des écosystèmes aquatiques : s'agit-il alors d'une nouvelle pollution susceptible de provoquer des impacts biologiques, ou d'une contamination incontournable de nos milieux aquatiques, mais néanmoins acceptable ? Pouvons-nous aujourd'hui répondre à cette question : en avons-nous les éléments, ou faut-il développer des méthodologies appropriées et acquérir de nouvelles données sur les effets et sur l'exposition ?

Les médicaments humains ou vétérinaires se caractérisent par des mécanismes d'action biologiques spécifiques et variés, susceptibles d'être actifs non seulement sur leur cible initiale mais également, de manière directe ou indirecte, sur l'ensemble des organismes vivants, et en conséquence d'engendrer des réponses biologiques à tous les niveaux de l'organisation biologique (cellule, individu, population).

Comme pour l'ensemble des molécules chimiques, il s'agit donc d'évaluer le risque lié à leur dispersion dans les écosystèmes, et au regard de la spécificité d'action de ces molécules de développer des stratégies d'évaluation des effets appropriées, fondées sur des bases toxicologiques et écologiques.

Une réflexion sur les approches à mettre en œuvre pour acquérir des informations pertinentes sur les effets écotoxicologiques de ces substances, en vue d'en évaluer le danger est discutée ici, sur la base de quelques-uns des résultats obtenus concernant l'impact de molécules modèles (atenolol, fluoxetine, ivermectine) sur une sélection d'organismes non cibles (invertébrés aquatiques) dans le cadre du projet européen ERapham² (2005-2007).

En parallèle d'une évaluation du risque priori, notamment pour la mise sur le marché de nouvelles molécules, il s'avère nécessaire d'acquérir des informations sur l'occurrence de la contamination déjà existante, et de s'interroger sur le développement d'un réseau de surveillance informatif quant à cette pression de contamination. Cette surveillance devrait cibler les molécules les plus à risque, estimées sur la base d'une stratégie de priorisation, couplant une prévision d'exposition et des hypothèses de danger toxique. Ce type d'approche mise en œuvre dans une récente étude réalisée en partenariat avec l'agence de l'eau Rhône Méditerranée et Corse sera illustrée^{3,4}.

² <http://www.erapharm.org/>

³ Besse P., Garric J. 2008. Human pharmaceuticals in surface waters. Implementation of a prioritization methodology and application to the French situation. *Toxicology Letters*, 176 : 104:123.

Colloque « Résidus de médicaments dans l'eau : des molécules à surveiller ? des risques à évaluer ? », Paris, 01/10/08, 18/21

CONSTATS, ENJEUX ET COMPLEXITE DE L'EVALUATION DES RISQUES

Pr. Yves LEVI

Université Paris-Sud 11, Faculté de pharmacie, Laboratoire Santé Publique et Environnement,
Chatenay-Malabry yves.levi@u-psud.fr

Les résidus de médicaments déversés dans les eaux ne représentent qu'une partie de la très grande masse de molécules polluantes issues des activités humaines. Il ne faut en aucun cas raisonner globalement sur ce que l'on appelle « LES » médicaments compte tenu de la très grande diversité moléculaire et des effets pressentis. La flore et la faune sont exposées à des mélanges, de composition complexe et variable, induisant des effets biologiques très variés et de niveaux de gravité variable. L'analyse des risques implique une étude objective des potentiels spécifiques à ces composés mais également et impérativement des risques liés à leur présence simultanée dans les ressources en eau avec d'autres molécules comme les pesticides, les retardateurs de flamme, les plastifiants, les résidus de détergents, les hydrocarbures ...

La démarche d'analyse des risques nous conduit à constater :

La présence de très nombreux principes actifs dans les ressources en eau et l'identification de tous les dangers n'est pas encore effectuée compte tenu des métabolites qu'il conviendrait de rechercher.

Les modèles de prédiction des flux sont nécessaires pour éviter de multiplier les coûts analytiques. C'est l'objet de l'étude Médiflux que nous menons actuellement avec le soutien du Service de Santé des Armées, l'Agence de l'eau Seine Normandie, le SIAAP, Eau de Paris et Suez-Environnement et de l'étude sur les rejets de produits anticancéreux menée avec l'Inca, l'Afssset et l'Université de Poitiers (ESIP).

Les effets sont très variables et connus lors de la mise sur le marché des médicaments mais les doses rencontrées et les effets des mélanges sont particulièrement difficiles à évaluer qu'ils soient directs ou indirects via notamment la chaîne alimentaire.

Les doses très faibles individuelles finissent par représenter des concentrations non négligeables de mélanges toxiques.

Les expositions sont importantes et chroniques pour la faune et la flore des cours d'eau contaminés. L'exposition humaine est variable selon le niveau de contamination des ressources et la fiabilité des ouvrages de potabilisation lorsqu'ils existent. Ainsi, les filières de traitement optimisées pour l'élimination des autres polluants connus depuis plus longtemps ont déjà, en principe, mis en œuvre un processus multibarrière relativement protecteur. Néanmoins certaines molécules peuvent franchir des filières mal gérées ou mal conçues. De très nombreuses populations mondiales n'ont pas de protection vis-à-vis des dangers liés aux nano et micropolluants organiques.

L'analyse des risques est donc très imparfaite et il est donc majeur de fédérer les acteurs du domaine pour combiner les savoirs et promouvoir l'amélioration des connaissances concernant :

Les tonnages vendus par bassin versant, les effets toxiques des mélanges, les molécules cibles à surveiller, les stratégies de prévention à la source, les développements technologiques pour les filières d'assainissement et de potabilisation ...

⁴ Besse P., Kausch-Baretto C., Garric J. 2008. Exposure assessment of pharmaceuticals and their metabolites in the aquatic environment. Application to the French situation and preliminary prioritization. *Human and Ecological Risk Assessment*, 14 : 665-695.

DES MICROPOLLUANTS « EMERGENTS » ... ET IMMERGÉS !

Jean DUCHEMIN

Agence de l'eau Seine Normandie – DDD - Eau et Santé

Certes, dans les quelques milliers de tonnes de substances médicamenteuses utilisées chaque année en France et en partie excrétées vers les milieux aquatiques, il y a quelques « durs à cuire » toxiques et suffisamment persistants pour mériter étude et suivi, voire élimination ou neutralisation à la source, avant rejet dans le circuit des eaux usées (par ex. les anticancéreux mutagènes ?).

Mais :

Phtalates , bisphénol A et autres plastifiants, L.A.S., alkylphénols et autres détergents : des produits utilisés par centaines de milliers de tonnes chaque année en Europe, aux effets perturbateurs endocriniens sur la faune et l'homme encore mal évalués, et à la persistance très « élastique », de quelques jours dans l'air et l'eau (biodégradation aérobie, dégradation par UV solaires) à plusieurs années dans les sols, sédiments ou certains tissus animaux.

« **PCB-le retour** », **PBDE (retardateurs de flamme bromés)**, et peut-être **PFOA** et autres **perfluorés**, tous « POPs » lipophiles et ultra-persistants : des remakes du « DDT- mon amour » des années 70 ?

Désinfectants et conservateurs, oxydants ou non, et autres biocides : Certes ils protègent la santé humaine, mais ils sont faits pour tuer et, utilisés par dizaines de milliers de tonnes/an, ils méritent la même vigilance que les pesticides, sans oublier leurs métabolites...

Nanoparticules : des propriétés quasi-magiques pour l'électronique, la pharmacie, l'alimentation animale, etc., mais elles s'infiltrent au cœur des cellules, ont des effets sans commune mesure avec leurs grandes sœurs > 100 µm ; on ne sait pas bien doser leur présence et activité dans l'air, l'eau ou les autres milieux...mais on investit actuellement 100 fois plus dans leur développement que dans l'évaluation des risques associés.

Décidément, dans l'« **iceberg** » **des risques chimiques**, la partie immergée, hors des sunlights médiatiques, est bien plus conséquente que l'autre, respectant en cela le bon vieux principe d'Archimède .

Dans un panel de plus de 100 000 matières actives synthétiques, comment choisir, étudier, hiérarchiser, celles qui présentent des risques significatifs à long terme pour l'homme et les écosystèmes (« Environnement d'aujourd'hui, Santé de demain »), pour **une mise à l'agenda raisonnée**, un suivi dans l'organisme humain (« biométrie » à promouvoir) et le milieu, une information du public anticipant les scoops médiatiques, et une prévention adaptée ?

L'approche graduée « **in silico** » → « **in vitro** » → « **in vivo** » (REACH l'encourage timidement) peut nous y aider, ainsi que de meilleures connaissances sur la biodisponibilité et bioconcentration de ces substances, regroupées par familles chimiques plus que par usages.

Un coup de frein à une prolifération de molécules synthétiques, pas toujours indispensables – parmi les 30 à 50 composants d'une lessive ménagère, lesquelles sont vraiment nécessaires ? -, y contribuerait également, diminuant ainsi l'« **empreinte chimique** » de l'homme sur sa petite et fragile planète bleue.