

SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES ET HORMONES

<p>Principales familles selon leur effet thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> antalgiques anti-inflammatoires psychotropes bétabloquants hypolipémiants antibiotiques diurétiques antiépileptiques antiparasitaires antifongiques 	<p>Composés synthétiques d'usage très répandu créés pour avoir un effet biologique thérapeutique. 4 000 produits pharmaceutiques autorisés en Europe.</p> <p>En 2002, consommation d'antibiotiques de 8 500 T par l'homme et de 4 700 T par les animaux dans l'UE. En France (2002), 800 T par l'homme, 1 300 T par les animaux.</p> <p>Pollution potentielle des eaux par :</p> <ul style="list-style-type: none"> . les rejets de stations d'épuration, traitant de manière variable (30% à >90%) les médicaments et leurs métabolites excrétés par l'homme, ainsi que les hormones naturelles et artificielles (ces dernières sont en général bien dégradées, ainsi que les antibiotiques) ; . les effluents d'élevage (traitements internes et externes), produits vétérinaires, désinfectants et hormones naturelles animales ; . les hôpitaux (anesthésiques, désinfectants, produits d'aide au diagnostic, anticancéreux, antibiotiques...) ; . les déchets ménagers enfouis en décharge et contenant des médicaments. <p>Possibilité de production de plusieurs métabolites par composé, soit lors du passage dans un organisme, soit dans les stations d'épuration ; dégradation en produits pouvant être actifs.</p> <p>Néanmoins, concentrations trouvées dans les eaux naturelles très faibles (1 à 100 ng/l) par rapport aux doses thérapeutiques et toxiques. Effets toxiques et écotoxicologiques via l'eau peu probables, hors synergies exceptionnelles.</p>
---	--

Utilisations et sources potentielles d'émission dans l'environnement

Les médicaments les plus prescrits en France sont des antalgiques à base de paracétamol (2 000 T/an principe actif) et des anti-inflammatoires.

Viennent ensuite :

- . psychotropes (antidépresseurs et anxiolytiques),
- . bétabloquants (rythme cardiaque),
- . hypolipémiants (diminuent les lipides sanguins).

Les molécules à usage vétérinaire sont en premier lieu des antiparasitaires, des antibiotiques et des antifongiques.

Comportement dans le milieu aquatique

Variable selon les propriétés chimiques des principes actifs et de leurs métabolites.

Programmes européens KNAPE¹ et POSEIDON en cours pour l'évaluation du comportement des résidus médicamenteux dans les eaux et l'efficacité des traitements d'eau sur leur alimentation.²

1: Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters.

2 : également, projet «AMPRES» (CEMAGREF) sur l'efficacité des stations d'épuration.

Solubilité dans l'eau	oestrogènes ●● androgènes ●●
Solubilité dans les graisses	oestrogènes ●●● androgènes ●●● aspirine ●●●●
Stockage dans le sédiment	● à ●●●● composés lipophiles
Adsorption sur les m.e.s.	tétracyclines, pénicillines ●●●●
Volatilité	
Persistance ²	antibiotiques ●● (antiépileptique) carbamazépine ●●●●
Biodégradabilité	aspirine ●●●● tétracyclines ●●●● pénicillines ●●●●
Bioconcentration	?
Bioaccumulation	?
Biomagnification	?

● nul ou négligeable, ●● faible, ●●● moyen, ●●●● fort

3 : Métabolites généralement plus persistants que les composés parents

Demi-vies dans l'environnement



Les antibiotiques sont assez rapidement dégradés dans le milieu aquatique, notamment les pénicillines, les hormones naturelles également.

Effets sur l'environnement aquatique




Doivent être recherchés des effets synergiques (effets de 2 composés présents simultanément plus importants que séparément) et d'addition-concentration (effet toxique de 2 produits présents simultanément en concentration inférieure à leur NOEC respective).

En cours en 2007 :

- Programmes de recherche ENIMED sur l'impact des rejets de médicaments dans l'environnement. (CEMAGREF, INERIS, INSERN, CNRS)
- Etude par l'AFSSET des résidus de médicaments anti-cancéreux dans les rejets aqueux.
- Synthèse scientifique sur les résidus médicamenteux dans l'environnement par l'AFSSA, à la demande de la Direction Générale de la Santé.

	antibiotiques ●	Perturbations endocriniennes possibles antiépileptiques analgésiques antibiotiques ● psychotropes bêta-bloquants ●●
	En général ● Anti-cancéreux ●●● Ibuprofène ●●	● à ●●● dont effets PE pour certains

● peu toxique, ●● modérément toxique,
●●● toxique, ●●●● très toxique

Toxicité	aiguë	chronique
	antibiotiques ●●●	
	antalgiques antibiotiques antiépileptiques analgésiques ● hypo-lipidémiant bêta-bloquants psychotropes ●●	antibiotiques ● analgésiques ●● bêta-bloquants ● psychotropes ●● antiépileptique hypo-lipidémiant ●●●
		Perturbations endocriniennes ³ possibles

Exposition humaine et risques pour la santé

Evaluation du risque lié à la présence de résidus médicamenteux dans l'eau potable très complexe, vu les très faibles doses trouvées (<100 ng/l) :

- . effets synergiques (phénomène rare avec les micropolluants organiques), additifs ou antagonistes,
- . accumulation possible dans les graisses,
- . exposition in utero,
- . voies d'action multiples,
- . effets à moyen ou long terme,
- . nombreuses molécules en cause.

A priori, risques pour la santé très faibles : la quantité de principe actif ingérée pendant 70 ans avec 2l d'eau du robinet est généralement inférieure à une seule dose thérapeutique journalière (au maximum équivalente à quelques jours de traitement).

4 : C'est le cas des composés hormonaux, mais aussi de certains psychotropes.

Données toxicologiques et normes

Caractéristique	Concentration
Toxicité	
Posologie maximale	aspirine 60 mg/kg pc paracétamol 60 mg/kg pc ibuprofène 25 mg/kg pc
Ecotoxicité	
CE50	daphnie 48 h
béta-bloquants	1-100 mg/L
hypolipémiants	1-20 mg/L
analgésiques	20 mg/L
antiépileptique	78 mg/L
antibiotiques	2500 mg/L
psychotropes	0,2 – 12 mg/L
NOEC	poisson
analgésiques	4-16 mg/L
béta-bloquant	3 mg/L
antiépileptique	25 mg/L
antibiotiques	>30 mg/L
psychotrope	2-8 mg/L
PNEC eau douce	
PNEC eau marine	
PNEC sédiment	
Normes et seuils	
Bruit de fond	sans objet
NQEp eau surface intérieure	néant
Commission du Rhin recommandation	maximum 1 µg/L par molécule
NQEp eau de transition	néant
NQEp eau marine	néant
Limite de qualité eau potable	néant
Baignade et loisirs	néant
Chair coquillages, crustacés, poissons	néant
Norme sol	néant
Norme boues	néant

Restrictions d'usages

Par définition, une grande majorité des substances pharmaceutiques n'est délivrable que sur prescription médicale.

Mesures préventives et conseils pratiques pour limiter la pollution et l'exposition

Rapporter les boîtes de médicaments entamées dans les officines. Il a été proposé de récupérer et de traiter à la source les urines produites par certains patients dans les hôpitaux ou même à domicile (traitement anti-cancéreux).

Classification environnementale

Substance DCE	Pas de substance pharmaceutique citée
Liste OSPAR	16 médicaments dont 7 hormones (notamment estradiol et hydroxyprogestérone), sont sur la liste des substances potentiellement préoccupantes
Catégorie C M R	


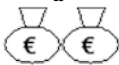
Quelques textes réglementaires spécifiques

Les principaux textes réglementaires concernant les substances toxiques sont donnés en annexe.

Pour les substances pharmaceutiques, s'appliquent par exemple :

Texte	Objet
Directive 98/83/CE	Effets potentiels des perturbateurs endocriniens
COM(1999) 706	Stratégie européenne concernant les perturbateurs endocriniens
Directive 2004/28	Etudes d'écotoxicité dans les dossiers d'AMM vétérinaires

Norme(s) analytique(s) et limite(s) de quantification couramment rencontrées

Norme	LQ	Coût € HT l substance
Méthodes analytiques non encore stabilisées. Métabolites : absence de méthodes d'analyses pour certains. Méthodes de mesure de l'exposition chronique restant à mettre au point.	Antibiotiques 1 ng/l Oestrogènes 0,1 ng/L	 à 

Niveaux d'imprégnation

Sont présentés ci-dessous des ordres de grandeur des concentrations minimales et maximales trouvées. A ce jour, les matières actives rencontrées dans les eaux sont généralement, par ordre décroissant d'occurrence : psychotropes, antiépileptiques, antibiotiques, analgésiques, hypolipidémiants.

Compartiment considéré	Amplitude de variation
Eau souterraine	Antibiotiques : - Allemagne : max 470 ng/L Bassin Seine Normandie , sur 27 ressources ⁴ , x2 prélèvements 2006-2007 : Psychotropes : 40-90 ng/L (Bromazépan) Hypolipidémiants : 2-100 ng/L (ac-fénofibrique) Analgésiques : 8-30 ng/L Bétabloquants : 5 ng/L Antibiotiques : 2-20 ng/L Diurétique : 5-15 ng/L Stéroïdiens (70 échantillons) : < 1 ng/L (2) Antiépileptique : 3-80 ng/l (carbamazépine) Aucune molécule retrouvée dans 11 sites/27.

5 : nappes phréatiques, alluviales ou karstiques avec influence rapide d'activités de surface (zones industrielles et résidentielles, élevages, décharges...).

Cours d'eau	Antibiotiques : - Seine : 20-40 ng/L maximum 140 ng/L Stéroïdes : 0,3-15 ng/L Estradiol : 0,1-5 ng/L ⁴ Paracétamol : - Seine : 273 ng/L (maximum) - Oise : 78 ng/L (maximum) - Marne : 470 ng/L (maximum) Oestrogènes : - Seine <LQ-0,7 ng/L - Oise <LQ-0,2 ng/L - Marne <LQ-1 ng/L
Sédiment cours d'eau	Analgésiques : Italie 200 ng/kg ps Hypolipidémiants : Italie 130 ng/kg ps
Estuaire	Analgésiques : - Seine : LQ-45 ng/L - Loire : LQ-30 ng/L - Gironde : LQ- 5 ng/L - Estuaires anglais : max. 930 ng/L Antiépileptiques : - Seine : LQ-130 ng/L - Loire : LQ-228 ng/L - Gironde : LQ-2 ng/L Anti-inflammatoires : - Seine : LQ-100 ng/L - Loire : LQ-10 ng/L - Gironde : LQ-3 ng/L Hypolipidémiants : - Elbe : 18 ng/L
Eau marine	Hypolipidémiant : - Mer du Nord : 1 ng/L Anti-inflammatoires : Méditerranée (proximité rejet STEP) : 6000 ng/L
Eau potable	Psychotropes : Italie : 20-24 ng/L Analgésiques : Berlin : 10 ng/L

6 : L'éthynyl-oestradiol, présent dans les pilules contraceptives largement utilisées, semble rarement trouvé dans les cours d'eau et n'a pas été détecté dans les premières campagnes „eaux souterraines” du bassin (contraceptifs micro-dosés, et bonne élimination en station d'épuration).

Origine/apports/flux dans les eaux du bassin Seine-Normandie

Restent à établir.

Quelques ordres de grandeur des rejets de médicaments par les stations d'épuration et effluents d'élevage :

Eaux usées brutes et rejets de stations d'épuration	<p>Bétabloquants : rejets région lyonnaise moyenne 400-800 ng/L maximum 2 800 ng/L</p> <p>Antibiotiques : Allemagne eaux usées 6 000 ng/L France eaux usées 270-4 000 ng/L France boues 2 000 ng/kg ps</p> <p>Stéroïdes : eaux usées 2-60 ng/L</p> <p>Oestrogènes : eaux usées Pays-Bas 0,7-130 ng/L eaux usées France 1-220 ng/L rejet 6 stations lyonnaises 5-10 ng/L rejets Pays-Bas < 0,3-11 ng/L rejets France <0,2-80 ng/L</p>
Rejets d'élevage	<p>Antibiotiques : Lisier : 20 000 000 ng/L (soit 20 mg/L)(max.) Fumier : 1 610 000 ng/kg ps (soit 1,6 mg/kg ps) (max.)</p>

N.B. :Variation considérable de l'efficacité des stations sur les substances pharmaceutiques selon le procédé d'épuration et la molécule concernée ; proche de 100% sur les pénicillines pour une boue activée ou un lagunage, moins de 50% sur ibuprofène ou carbamazépine.

Bibliographie spécifique

- AELB, 2007, *Recherche de résidus de substances pharmaceutiques dans le bassin Loire-Bretagne*, note 4 p.
- Anjou-recherche, CIRSEE, 2006, *Présence et devenir des perturbateurs endocriniens, dans les stations de traitement des eaux résiduaires urbaines*, Rapport ADEME, 71 p.

- AESN, 2007 et DRASS I4, *Premiers résultats concernant les perturbateurs endocriniens et substances pharmaceutiques dans les eaux souterraines*.
- BRANCHEREAU V., FAUCHON N., THIBERT S., 2006, *Perturbateurs endocriniens et résidus médicamenteux dans les rivières d'Ile-de-France*, TSM n°12, 10p.
- BRGM, 2006, *Composés perturbateurs endocriniens et autres molécules organiques émergentes dans les eaux souterraines, état des lieux*, 179 p.
- BUDZINSKI H., TOGOLA A., 2006, *Présence de résidus de médicaments dans les différents compartiments du milieu aquatique*, Environnement, Risques et Santé, 5 (4) : 248-253.
- EFFEMER, 2005, *risques sanitaires et écologiques des résidus de médicaments dans les eaux*. Colloque hydrosociences, Montpellier.
- ENIMED, site du programme de recherche : www.lyon.cemagref.fr/lea/tox/travaux/enimed.shtml
- *Environnement, risques, santé*, 2006, volume 5, n°4.
- IRH, 2006, *Contamination des échantillons de STEP et des effluents d'élevage par des antibiotiques*, présentation à l'ADEME.
- KNAPPE, site du programme de recherche : www.knappe-eu.org
- LABERCA, 2007, *Evaluation de l'occurrence des stéroïdes dans un échantillon représentatif des nappes souterraines vulnérables utilisées en eau potable du Bassin Seine-Normandie*, 56 p.
- TOGOLA Anne., 2006, *Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques*. Thèse de doctorat, université de Bordeaux I.
- WATKINSON A.T., MURBY E.J., COSTANZO S.D., 2007, *Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment*.