



**HAL**  
open science

# État des lieux et impact de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux

Gwenaëlle Maillot

► **To cite this version:**

Gwenaëlle Maillot. État des lieux et impact de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00763099

**HAL Id: dumas-00763099**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00763099>**

Submitted on 10 Dec 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN

2011

N°

**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

**MAILLOT** Gwenaëlle  
Née le 22 janvier 2011 à Mont-Saint-Aignan

Présentée et soutenue publiquement le

**ETAT DES LIEUX ET IMPACT DE LA CONTAMINATION DES  
MILIEUX HYDRIQUES PAR LES REJETS HOSPITALIERS DE  
MEDICAMENTS ANTICANCEREUX**

Président du jury : Michel Guerbet, professeur de toxicologie

Membres du jury : Michaël Daouphars, pharmacien au centre H. Becquerel

Jean-Pierre Goullé, professeur de toxicologie

# Remerciements

Je tiens à remercier Mr. Michel Guerbet, professeur de toxicologie à la faculté de pharmacie de Rouen, pour m'avoir proposé ce sujet d'actualité que j'affectionne particulièrement du fait de sa dimension environnementale. Bien sûr je le remercie également pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour le temps qu'il m'a consacré ainsi que pour ses conseils avisés.

Je remercie également Mr. Mikaël Daouphars, pharmacien au centre Henri Becquerel de Rouen, pour m'avoir accueilli au sein de son service lors de mon stage hospitalo-universitaire de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie.

Merci à Mr. Jean-Pierre Goullé, professeur de toxicologie associé à la faculté de pharmacie de Rouen et toxicologue analyste à l'hôpital du Havre, d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Merci à mes amis et à ma famille qui m'ont accompagné et soutenus pendant ces six années d'études.

# Liste des enseignants

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET  
Professeur Benoit VEBER  
Professeur Pascal JOLY  
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES - C  
FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND  
G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.F  
LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M  
MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - F  
PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB  
R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON  
C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE
--------------

## PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

LISTENSEMEDPHAR2011-2012

M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de commun
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe <b>DENIS (Surnombre)</b>	HCN	Physiologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatr.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumat
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>LAVOINNE</b>	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier <b>LE LOET</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b>	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dével. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Eric <b>VERIN</b>	HCN	Physiologie

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

LISTENSEMEDPHAR2011-2012

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR      Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR      Sciences humaines - Techniques d'expression



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Marc <b>VASSE</b> (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b> (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

M. Jean-Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
------------------------------	-------------

#### **MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Anne-Marie <b>ANZELLOTTI</b>	Anglais
----------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Bérénice <b>COQUEREL</b>	Chimie Analytique
M. Johann <b>PELTIER</b>	Microbiologie

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN** - Hôpital Charles Nicolle

**HB** - Hôpital de BOIS GUILLAUME

**CB** - Centre HENRI BECQUEREL

**CHS** - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

**CRMPR** - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

<b>III – MEDECINE GENERALE</b>
--------------------------------

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup <b>HERMIL</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre <b>FAINCILBER</b>	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain <b>MERCIER</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe <b>NGUYEN THANH</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel <b>LEFEBVRE</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth <b>MAUVIARD</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse <b>THUEUX</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean <b>COSTENTIN</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
M. Jean-Louis <b>PONS</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Marc <b>VASSE</b>	Hématologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 644)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario <b>TOSI</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des enseignants.....	3
Table des matières.....	14
Liste des figures.....	19
Liste des tableaux.....	20
Abréviations.....	21
Introduction.....	23
Première partie : Les résidus de médicaments dans l'environnement hydrique.....	25
1. Le cycle domestique de l'eau.....	26
2. Les sources de contamination des milieux hydriques par des résidus médicamenteux.....	27
2.1. Les sources diffuses.....	28
2.1.1..... Les Médicaments Non Utilisés (MNU).....	28
2.1.2..... Les résidus de médicaments issus de l'excrétion humaine.....	29
2.2. Les sources ponctuelles.....	30
2.2.1..... L'industrie chimique et pharmaceutique.....	30
2.2.2..... Les rejets hospitaliers.....	30
2.2.2.1. Les médicaments non-utilisés ou en partie utilisés.....	32
2.2.2.2. Les rejets issus du métabolisme humain.....	33
3. Les mécanismes d'épuration de l'eau.....	33
3.1. L'autoépuration de l'eau.....	33
3.2. Le fonctionnement des stations d'épuration.....	34
3.2.1..... Le prétraitement.....	35
3.2.2..... Le traitement primaire.....	36
3.2.3..... Le traitement secondaire.....	36
3.2.4..... Le traitement tertiaire.....	37
3.2.5..... Le traitement des boues.....	37
3.2.5.1. Stabilisation de la matière organique.....	38
3.2.5.2. Réduction de la teneur en eau.....	38

4.	L'efficacité des processus d'épuration vis-à-vis des médicaments.....	38
5.	Les traitements de potabilisation et leur efficacité vis-à-vis des médicaments.....	41
6.	Devenir des résidus médicamenteux dans les milieux hydriques .....	41
	6.1. Eaux de surface.....	42
	6.2. Eaux marines.....	42
	6.3. Eaux souterraines.....	43
	6.4. Eaux potables.....	43
7.	Evaluation du risque .....	44
	7.1. Phase I.....	44
	7.1.1..... Mesures de la persistance, bioaccumulation et toxicité (index PBT).....	45
	7.1.2..... Estimation de la concentration environnementale prévisible (PEC).....	45
	7.2. Phase II.....	47
	7.2.1..... Tiers A : Analyse initiale.....	47
	7.2.1.1. Evaluation du devenir du médicament dans les STEP.....	47
	7.2.1.2. Effets sur les organismes aquatiques .....	48
	7.2.1.3. Calcul de la PNEC.....	49
	7.2.2..... Tiers B : analyse étendue du risque.....	49
	7.2.2.1. Raffinement de la PEC .....	50
	7.2.2.2. Analyses étendues.....	51
	7.3. Les tests à réaliser selon les protocoles de l'OCDE.....	52
	7.3.1..... Adsorption/désorption sur de larges échantillons à l'équilibre (OCDE 106).....	52
	7.3.2..... Tests de biodégradabilité.....	54
	7.3.2.1. Essai Zahn-Wellens (OCDE 302B).....	54
	1.1.1.1. Essai en flacon fermé (OCDE 301D).....	54
	7.3.3..... Test de transformation aérobie et anaérobie dans les sédiments aqueux (OCDE 308).....	55
	7.3.4..... Tests sur les organismes aquatiques .....	56
	7.3.4.1. Le test Algue (OCDE 201) .....	56
	7.3.4.2. Le test Daphnie (OCDE 202 et 211).....	57
	7.3.4.3. Le test Poisson (OCDE 210).....	58
	7.3.5..... Test d'inhibition de la respiration dans les boues activées (OCDE 209).....	59



Deuxième partie : Les rejets hospitaliers d'anti-cancéreux – un exemple local, le centre Henri Becquerel.....	60
1. Classification des médicaments anticancéreux .....	61
1.1. Classification selon le mécanisme d'action.....	61
1.1.1..... Les médicaments formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylants) .....	62
1.1.2..... Les médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN .....	62
1.1.3..... Les antimétabolites : médicaments inhibant la synthèse de l'ADN .....	62
1.1.4..... Les médicaments interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau).....	63
1.1.5..... Les inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	63
1.1.6..... Les cytokines .....	63
1.1.7..... Les médicaments de l'hormonothérapie.....	63
1.1.8..... Les anticorps monoclonaux .....	63
1.1.9..... Les autres cytotoxiques .....	64
1.2. La classification ATC.....	64
1.3. La classification du CIRC .....	64
2. Données de consommation .....	65
2.1. Données de consommation nationale en 2004 et 2008.....	65
2.2. Données de consommation des établissements hospitaliers en 2010 .....	67
2.3. Données de consommation locale, exemple du CHB.....	67
2.3.1..... Présentation du CHB .....	67
2.3.2..... Données de consommation des anticancéreux au CHB .....	67
2.4. Etude des données de consommation .....	69
2.5. Etude des principaux anticancéreux .....	70
2.5.1..... La cytarabine, ATC L01BC01 .....	70
2.5.2..... Le 5-Fluorouracile, ATC L01BC02 .....	71
2.5.3..... Le cyclophosphamide, ATC L01AA01 .....	73
2.5.4..... L'ifosfamide, ATC L01AA06 .....	74
2.5.5..... Le méthotrexate, L01BA01 .....	74
3. Législation relative à la gestion des effluents hospitaliers.....	76
4. Ecotoxicité et biodégradation des anticancéreux .....	77
4.1. Ecotoxicité.....	77
4.2. Biodégradabilité des anticancéreux .....	78

5.	Etude de la génotoxicité des effluents hospitaliers .....	81
5.1.	Méthodes d'évaluation du potentiel génotoxique des eaux.....	81
5.1.1.....	Test de mutagénicité d'Ames .....	81
5.1.2.....	Le SOS chromotest.....	82
5.2.	Mesures de la génotoxicité des effluents hospitaliers .....	83
5.3.	Recherche et identification de molécules anticancéreuses .....	86
5.3.1.....	Méthodes d'extraction .....	86
5.3.2.....	Méthodes d'analyse.....	87
5.3.3.....	Résultats des études.....	87
6.	Efficacité des STEP .....	88
7.	Efficacité des traitements de potabilisation .....	93
8.	Evaluation de l'exposition aux anticancéreux.....	94
	Troisième partie : solutions à envisager.....	97
1.	Améliorer la connaissance de l'impact environnemental des médicaments : recommandations du CGED .....	98
2.	Solutions à mettre en œuvre en amont de la station d'épuration .....	99
2.1.	La séparation à la source .....	99
2.2.	Le traitement d'épuration à la source .....	99
3.	Améliorer les filières de traitement des eaux.....	99
3.1.	Ozonation .....	100
3.2.	L'adsorption sur charbon actif.....	101
3.3.	Membranes denses .....	101
3.4.	Traitement par les rayons ultraviolet.....	102
3.5.	La station d'épuration Aquaviva de Cannes.....	103
4.	Sensibiliser et éduquer le public et les professionnels de santé.....	104
5.	Les projets européens et nationaux, vers une prise en compte des rejets médicamenteux et vers une évolution de la réglementation .....	104
	Conclusion.....	106
	Bibliographie.....	107
	Annexes.....	118
	Annexe I : Le cycle naturel de l'eau .....	119

Annexe II : Le circuit Cyclamed®.....	120
Annexe III : extraits de la Directive 2001/83/EC .....	122
Annexe IV : Article R5121-25 modifié par le décret n°2008-435.....	123
Annexe V: arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et references de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine .....	125
Annexe VI: Les cinquante produits les plus vendus aux établissements hospitaliers et aux collectivités en 2010 .....	133

# Liste des figures

Figure 1 - Le cycle domestique de l'eau .....	27
Figure 2 - Contamination des milieux hydriques par les médicaments.....	28
Figure 3 - Le devenir des médicaments hospitaliers .....	31
Figure 4 - Nomenclature des déchets, extrait de Techniques Hospitalières 694.....	32
Figure 5 - Exemple de la Station d'épuration Emeraude, Le Petit-Quevilly.....	35
Figure 6 - Prétraitement, source Ademe (2011).....	35
Figure 7 - Traitement secondaire par boues activées, source Siden (2011) .....	37
Figure 8 - Les trois niveaux trophiques à tester .....	48
Figure 9 - Schéma récapitulatif de la procédure EMA 2006,, modifié d'après Bound et Voulvoulis 2004.....	52
Figure 10 - Daphnia magna.....	57
Figure 11 - Cycle cellulaire et anticancéreux, CNHIM 2004.....	61
Figure 12 - Les dix anticancéreux les plus consommés au CHB entre 2006 et 2009 .....	69
Figure 13 – Les dix anticancéreux les plus consommés au niveau national en 2008.....	70
Figure 14 - Biodégradation de l'ifosfamide par le test modifié de Zahn-Wellens, Kümmerer et al. (1997).....	78
Figure 15 - Test du flacon fermé avec le 5-fluorouracile, Kümmerer et al.-Ahmad (1997) .....	79
Figure 16 - Tests de biodégradabilité de trois anticancéreux, Kümmerer et al.-Ahmad (1997) .....	79
Figure 17 - Biodégradabilité du $\beta$ -L-Glc-IPM par l'essai en flacon fermé, Kümmerer et al., 2000	80
Figure 18 - Biodégradabilité du $\beta$ -D-Glc-IPM par l'essai en flacon fermé, Kümmerer et al., 2000	80
Figure 19 - Concentrations du cyclophosphamide et de l'ifosfamide dans les influents et effluents de STEP, Kümmerer et al.-Ahmad (2010).....	91
Figure 20 - Schéma simplifié des procédés d'ozonation, adsorption sur charbon actif et nanofiltration, Abegglen (2009).....	100
Figure 21 – Traitement par les rayons UV .....	103
Figure 22 - Station d'épuration Aquaviva .....	103
Annexe I - Le cycle naturel de l'eau.....	119
Annexe II - Le circuit Cyclamed®.....	120

# Liste des tableaux

Tableau 1- Liste des protocoles validés par l'OCDE selon les études réalisées .....	48
Tableau 2 - Consommation nationale d'anticancéreux dans les hôpitaux en 2004 et 2008, Garric (2010) .....	66
Tableau 3 - Données de consommation d'anticancéreux au CHB, de 2006 à 2009 .....	68
Tableau 4 - Valeurs d'écotoxicité retrouvées pour les anticancéreux cytotoxiques, Besse (2010)..	77
Tableau 5 - Résultats du SOS chromotest, Guerbet&Jolibois (2005) .....	84
Tableau 6 - Résultats du test de fluctuation d'Ames, Guerbet&Jolibois (2005) .....	85
Tableau 7 - Résultats du test de fluctuation d'Ames, Gupta et al. (2009) .....	86
Tableau 8 - Concentrations maximales mesurées dans les effluents hospitaliers (en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ), Catastini et al. (2008) .....	88
Tableau 9 - Concentrations mesurées en molécules anticancéreuses dans les effluents de stations d'épuration .....	92
Tableau 10- PEC des anticancéreux en 2004 et 2008, Besse (2010) .....	95

# Abréviations

5FU .....	5-Fluorouracile
ADEME .....	Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
ADN .....	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS .....	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM .....	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPERES.....	Analyse des Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles
ARN.....	Acide Ribonucléique
ATC .....	Système Anatomique, Thérapeutique et Chimique
Cemagref .....	Institut de recherche en sciences et technologies pour l'environnement (anciennement Centre national du <b>m</b> achinisme agricole, du <b>g</b> énie rural des <b>e</b> aux et des <b>f</b> orêts)
CE <sub>x</sub> .....	Concentration Efficace pour x% des organismes des tests considérés
CGED .....	Conseil Général de l'Environnement et du Développement
CHB .....	Centre Henri Becquerel
CIRC.....	Centre International de Recherche sur le Cancer
CI <sub>x</sub> .....	Concentration Inhibitrice pour x% des organismes des tests considérés
CLHP .....	Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
CL <sub>x</sub> .....	Concentration létale pour x% des organismes des tests considérés
CMR .....	Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques
CNHIM.....	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
COD.....	Carbone Organique Dissous
CPG .....	Chromatographie en Phase Gazeuse
CSP.....	Code de la Santé Publique
DASRI .....	Déchets d'Activité de Soins à Risque infectieux
DBO.....	Demande Biologique en Oxygène
DCO.....	Demande Chimique en Oxygène
DThO.....	Demande Théorique en Oxygène
EMA .....	Agence Européenne du médicament (anciennement EMEA)
ICPE .....	Installation Classée pour la Protection Environnementale

IF.....	Facteur d'Induction
Koc .....	Coefficient d'adsorption
Kow .....	Coefficient de partage octanol/eau
LPTC .....	Laboratoire physico et ToxicoChimie des systèmes naturels
MES.....	Matières En Suspension
MNU.....	Médicaments Non-Utilisés
MR.....	Ratio de Mutagénicité
NOEC .....	No Observed Effect Concentration, Concentration sans effet observé
OCDE .....	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS .....	Organisation Mondiale de la Santé
PBT.....	index de Persistance, de Bioaccumulation et de Toxicité
PEC.....	Predictive Environmental Concentration, Concentration Environnemental
Prévisible	
pKa .....	Constante de dissociation acide/base d'une molécule
PNEC.....	Predictive No Effect Concentration, Concentration prévisible sans effet
sur l'environnement	
PNSE .....	Plan National Santé Environnement
RNES.....	Réseau National des Eaux Souterraines
SEQ.....	Système d'Evaluation de la Qualité
SIDEN .....	Syndicat Intercommunal de Dépollution des Eaux Résiduaires du Nord
STEP.....	Station de traitement et d'épuration des eaux usées
UIOM .....	Usine d'Incineration des Ordures Ménagères
UV .....	UltraViolet

# Introduction

En 2011, la France se positionne à la quatrième place mondiale en terme de consommation de médicaments avec plus de 3000 médicaments à usage humain et 300 médicaments vétérinaires disponibles sur le marché. Et si les médicaments sont une composante essentielle du système de soins actuel, puisqu'ils contribuent à améliorer notre santé, notre qualité de vie et notre espérance de vie, ils sont maintenant une composante indésirable des compartiments environnementaux. Etant des produits conçus pour être biologiquement actifs, leur présence dans les différents compartiments environnementaux est susceptible d'entraîner des effets délétères sur tous les écosystèmes.

L'eau est une molécule constituée d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène, et sous cette simplicité apparente se cache une denrée indispensable à la vie humaine. En effet le corps humain est constitué à 60% d'eau et un Français moyen utilise en moyenne 150L d'eau par jour (39% pour l'hygiène, 20% pour les sanitaires, 12% pour le linge, 12% pour les usages domestiques, 10% pour la vaisselle, 6% pour la nourriture et 1% pour la boisson selon une étude menée par l'Ecole nationale du génie de l'eau et de l'environnement de Strasbourg en coopération avec le Cemagref en 2002). Déjà rare dans certaines régions, quel avenir peut-il y avoir pour l'existence humaine si l'eau devient un cocktail pharmaceutique avec des conséquences non négligeables sur les écosystèmes aquatiques et la santé humaine ?

La présence de résidus médicamenteux dans les milieux aquatiques soulève donc une problématique de santé publique préoccupante et suscite l'intérêt des scientifiques et des pouvoirs publics.

Parmi les sources de contamination les effluents des hôpitaux et des établissements de soins occupent une place de choix car ils concentrent une quantité de molécules pharmaceutiques présentant une activité biologique élevée et une très grande diversité chimique. En outre ces effluents sont rejetés sans traitement préalable dans les réseaux d'égouts urbains.

Parmi ces molécules pharmaceutiques, les médicaments anticancéreux représentent une



préoccupation majeure et croissante du fait de leurs propriétés cytotoxiques et génotoxiques. En effet de l'augmentation de l'incidence des cancers résulte une augmentation des traitements anticancéreux et donc une augmentation des rejets aquatiques d'anticancéreux via les urines des patients ; ainsi se pose la question du risque pour l'homme de l'ingestion de faibles doses répétées de ces produits toxiques.

Le rejet de médicaments anticancéreux dans les milieux hydriques via les effluents hospitaliers pose un certain nombre d'interrogations : quel est le devenir de ces médicaments au niveau des stations d'épuration ? Les retrouve-t-on dans les différents compartiments aquatiques (eaux de surface, eaux souterraines, eau marine et même eau potable)? Existe-t-il un risque pour la faune et la flore des écosystèmes aquatiques et pour l'Homme ?

Cette thèse a pour objectif de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles sur les rejets hospitaliers anticancéreux, d'estimer l'impact de ces rejets sur les milieux hydriques et sur la santé humaine et enfin d'amener une réflexion sur les solutions à envisager pour préserver cette ressource inestimable qu'est l'eau.

La première partie expose la situation actuelle en expliquant le fonctionnement du cycle de l'eau, en présentant les sources de contamination des milieux hydriques par les résidus médicamenteux et le devenir de ces derniers et enfin en détaillant les méthodes d'évaluation des risques pour les écosystèmes aquatiques et pour la santé humaine.

La deuxième partie, à travers une synthèse bibliographique et des données du centre de lutte contre le cancer Henri Becquerel, met en évidence la contamination des milieux hydriques par les résidus d'anticancéreux à chaque étape du cycle de l'eau du fait des établissements de soins.

Enfin la troisième partie ouvre la voie à une réflexion sur les méthodes, les réglementations et les comportements à adopter pour préserver nos milieux hydriques.

**Première partie :**  
**Les résidus de médicaments dans**  
**l'environnement hydrique**

En France, les réserves en eaux sont élevées du fait de la pluviométrie, des massifs montagneux, du réseau hydrographique étendu et d'importantes nappes souterraines. Le cycle naturel de l'eau (Annexe I) est un cycle fermé et la pollution de l'eau à n'importe quelle étape induit une contamination de tout le cycle et donc de tous les compartiments hydriques.

Il est donc nécessaire de comprendre comment l'homme s'intègre dans ce cycle de l'eau et comment il le contamine.

## **1. Le cycle domestique de l'eau**

Afin de satisfaire les besoins en eau potable de l'ensemble de la population, et devant la nécessité de maîtriser, pour protéger le milieu naturel et pour préserver la salubrité publique, l'évacuation et le traitement des eaux usées, la société humaine a mis en place un cycle de l'eau. Ce cycle de l'eau est constitué de six grandes étapes : le captage, la production d'eau potable, son stockage puis sa distribution, puis la collecte et l'assainissement des eaux usées et enfin le rejet dans le milieu naturel.

En effet l'eau est prélevée par forage à plusieurs mètres de profondeur dans la nappe phréatique pour être ensuite acheminée vers une usine de filtration et de traitement de l'eau en vue de la rendre potable. Après traitement, l'eau est stockée dans des châteaux d'eau implantés à proximité des agglomérations permettant une distribution jusqu'aux logements des usagers grâce à un réseau de canalisation d'eau potable. Après utilisation, les eaux usées sont collectées et acheminées par un réseau de canalisations souterraines jusqu'à la station d'épuration. L'eau y subit une succession de traitements permettant sa dépollution et l'eau épurée est alors rejetée dans le milieu naturel.

Cette eau est normalement rejetée en quantité et qualité égale à celle qui a été prélevée afin de permettre un cycle fermé. En réalité, il est certain que l'eau ne peut être rejetée à un degré de qualité équivalent, et delà se posent toutes les questions de pollution des milieux hydriques.

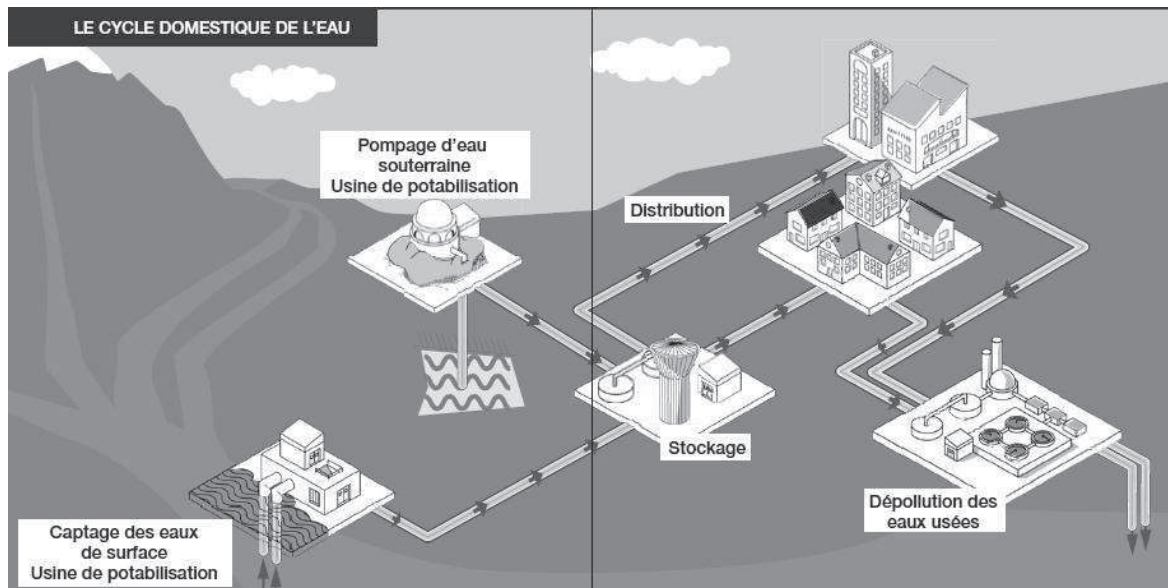


Figure 1 - Le cycle domestique de l'eau

## **2. Les sources de contamination des milieux hydriques par des résidus médicamenteux**

Les résidus médicamenteux retrouvés dans les différents milieux hydriques de notre environnement proviennent principalement des effluents des stations d'épuration, mais en remontant à l'origine, avant la station d'épuration, deux types de sources peuvent être distingués :

- les sources diffuses qui correspondent aux rejets éparpillés par les populations humaines ainsi que les animaux domestiques.
- les sources ponctuelles qui sont localisées et responsables d'un rejet en quantité beaucoup plus importante.

Les rejets de médicaments à usage vétérinaire ne seront pas abordés dans le cadre de cette thèse mais sont une cause non-négligeable d'introduction de résidus médicamenteux dans les milieux hydriques.

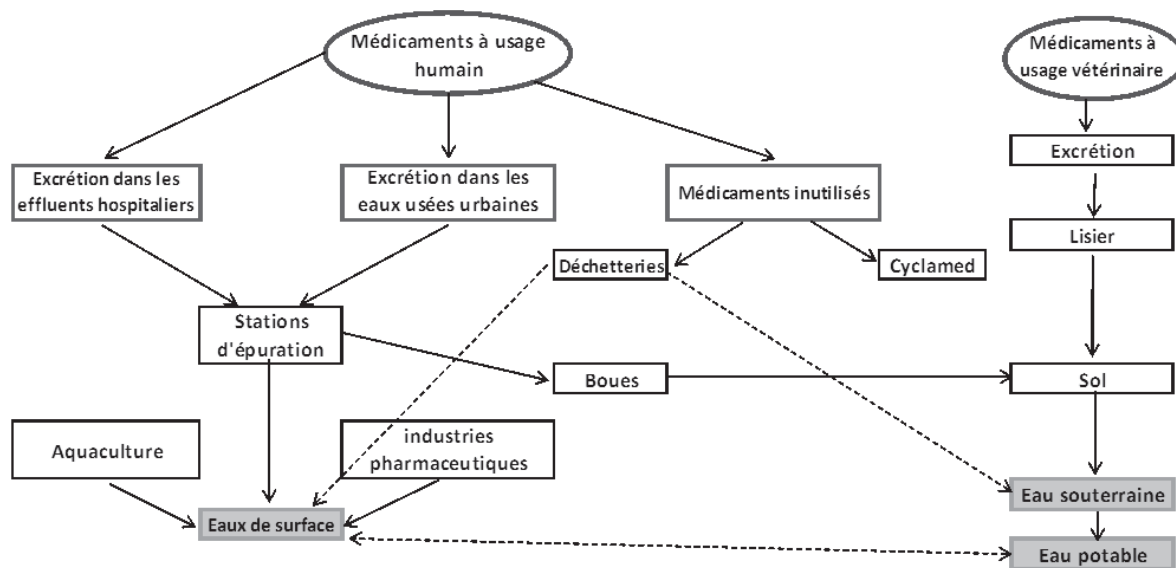


Figure 2 - Contamination des milieux hydriques par les médicaments

## 2.1. Les sources diffuses

Ces sources diffuses correspondent aux rejets de médicaments issus des traitements ambulatoires de la population humaine.

### 2.1.1. Les Médicaments Non Utilisés (MNU)

L'une des voies de contamination, mineure, des milieux hydriques est l'élimination des médicaments non utilisés par les ménages dans les eaux usées (par les égouts ou les toilettes). Actuellement la responsabilisation des ménages par l'intermédiaire de la presse, des médias et des professionnels de santé permet de diminuer les proportions de MNU terminant dans les eaux usées ou dans les déchets ménagers. Le dispositif Cyclamed®, association à but non lucratif créée en 1993, permet ainsi, sous contrainte que les ménages rapportent leurs MNU aux pharmacies (qui sont tenues par la loi, depuis 2007, de collecter ces déchets), d'assurer l'incinération de ces derniers afin de limiter la contamination environnementale (Annexe II).

En mars 2010, Cyclamed® déclare avoir enregistré +8% de collecte entre 2008 et 2009, avec, en plus, une part des emballages de moins en moins importante dans ces déchets.

### **2.1.2. Les résidus de médicaments issus de l'excrétion humaine**

Tous les médicaments utilisés chez l'homme sont retrouvés, à un taux variable selon la molécule et sous forme native ou sous forme de métabolite(s), dans les urines et/ou fécès. Chaque médicament introduit dans l'organisme humain a un devenir qui lui est propre mais tous suivent quatre phases distinctes : absorption/résorption, distribution, métabolisation, excrétion.

La première phase d'absorption est variable selon la voie d'administration du médicament et selon les propriétés physico-chimiques du médicament. Ainsi lors de l'administration d'un médicament par voie orale, une partie sera résorbée par le tube digestif et une partie sera éliminée sous forme native dans les fécès, source de résidus médicamenteux dans les eaux usées.

La distribution est la phase de diffusion du médicament dans tout l'organisme, selon ses propriétés physico-chimiques il sera lié ou non aux protéines plasmatiques et ira se distribuer dans le ou les tissu(s) et organe(s) cible(s).

Une fois que le médicament a atteint sa cible et a exercé son effet pharmacologique, il subit une métabolisation ayant pour but de le rendre plus hydrosoluble et plus polaire afin de permettre son élimination. La majorité de cette biotransformation se déroule au niveau hépatique par le cytochrome P450 avec des réactions dites de phase I et phase II.

Les réactions de phase I sont majoritairement des réactions d'oxydation conduisant à la formation de métabolites qui peuvent être éliminés directement s'ils ont atteint un degré d'hydrosolubilité suffisant, sinon ils poursuivront leur métabolisation par la phase II. Cette phase I n'est pas obligatoire, certains médicaments subiront immédiatement la phase II.

Les réactions de phase II sont des réactions de conjugaison, souvent une glucuro-conjugaison ou sulfo-conjugaison. Les métabolites sont alors plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétables.

Certains médicaments ne sont pas métabolisés entièrement et sont donc excrétés sous forme native, responsables d'une contamination des eaux usées. Dans la majorité des cas ce sont des métabolites qui sont excrétés, majoritairement par l'urine et la bile. Et si le plus

fréquemment les métabolites sont inactifs, ou du moins moins actifs que la molécule mère, il arrive qu'ils aient une activité pharmacologique intrinsèque plus élevée que le médicament absorbé.

De plus, l'activité des enzymes peut varier selon les individus en fonction de facteurs génétiques (il existe par exemple des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides) mais également selon l'état physio-pathologique de l'individu ou en raison de médicaments modifiant l'activité des cytochromes. Ainsi pour une molécule, la proportion excrétée sous forme de métabolites ou sous forme native est variable d'un individu à l'autre.

## 2.2. Les sources ponctuelles

### **2.2.1. L'industrie chimique et pharmaceutique**

Une norme, la norme ISO 14001 qui est une norme nationale, européenne et internationale, spécifie les exigences d'un système de management environnemental « *permettant à un organisme de formuler une politique et des objectifs prenant en compte les exigences législatives et les informations relatives aux impacts environnementaux significatifs* ». Elle ne crée pas de critères spécifiques de performances environnementales mais décrit les exigences du système de management environnemental et fournit un guide pour l'utilisation de la spécification.

Du fait de la directive 2001/83/EC (Annexe III), les dossiers de demande d'AMM doivent présenter un dossier d'évaluation du risque environnemental qui sera étudié et potentiellement validé par l'unité de veille toxicologique de l'AFSSAPS. L'article R-5121-25 du CSP modifié par le décret n°2008-435 (Annexe IV) oblige le dossier d'AMM à contenir « l'évaluation et l'indication des risques que le médicament est susceptible de présenter pour l'environnement ; cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées ».

### **2.2.2. Les rejets hospitaliers**

Les établissements de soins concentrent un nombre très important de malades d'où une

utilisation massive de médicaments divers et variés et l'élimination d'un volume important d'effluents liquides riches en déchets chimiques et non soumis à des règles strictes d'épuration. Ils sont notamment les principaux responsables de rejets de produits dits CMR c'est-à-dire Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques dont les médicaments anticancéreux. De plus ces effluents sont généralement rejetés dans le réseau des eaux usées collectif sans traitement préalable et se trouvent donc mélangés avec les effluents domestiques.

On distingue trois types d'effluents liquides hospitaliers :

- Les rejets d'origine domestique correspondant aux eaux provenant des cuisines et aux rejets résultant de l'hygiène des patients non contagieux et du personnel.
- Les rejets assimilables à des effluents industriels qui sont générés par certains équipements spécifiques (blanchisserie, chaufferie, climatisations...).
- Les effluents spécifiques aux établissements de santé qui sont générés par les activités de soins, d'analyse et de recherche.

Parmi cette dernière catégorie, on distingue principalement deux types de sources de rejets de médicaments : les médicaments non-utilisés ou en partie utilisés, que ce soit dans les services de soins ou au niveau de la pharmacie hospitalière, et les résidus de médicaments résultants de l'excrétion par les patients traités.

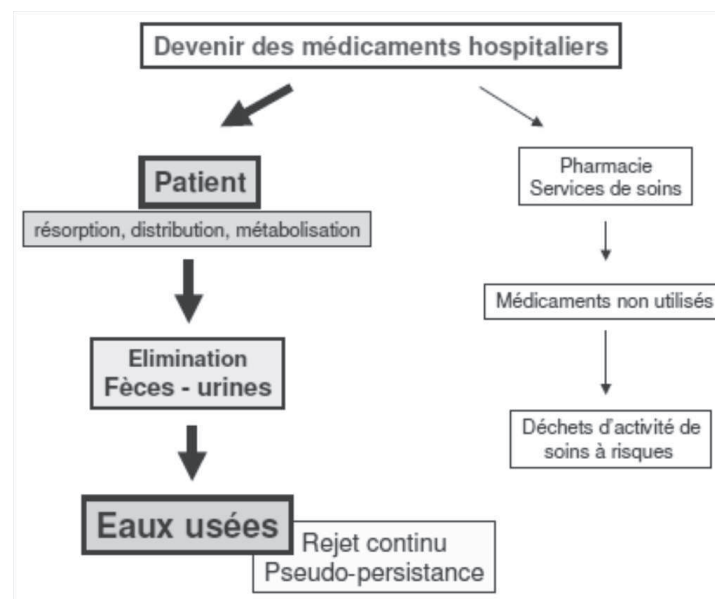


Figure 3 - Le devenir des médicaments hospitaliers



### 2.2.2.1. Les médicaments non-utilisés ou en partie utilisés

Cette première source est la plus facilement maîtrisable, notamment par la classification des déchets chimiques hospitaliers permettant un tri et une élimination ciblée et spécifique selon le type de déchets. Les MNU hospitaliers sont listés dans la classe 18 et plus particulièrement dans les sous-classes 18.01.08 pour les médicaments cytotoxiques et cytostatiques et 18.01.09 pour les autres médicaments (figure 4).

18 (classe) Déchets provenant des soins médicaux ou vétérinaires et/ou de la recherche associée	
18 01 (sous-classe) Déchets provenant des maternités, du diagnostic, du traitement ou de la prévention des maladies de l'homme	18 02 (sous-classe) Déchets provenant de la recherche, du diagnostic, du traitement ou de la prévention des maladies des animaux
<b>18 01 01 :</b> Objets piquants et coupants (sauf 18 01 03).	<b>18 02 01 :</b> Objets piquants et coupants (sauf 18 02 02).
<b>18 01 02 :</b> Déchets anatomiques et organes, y compris sacs de sang et réserves de sang (sauf 18 01 03).	<b>18 02 02 :</b> Déchets dont la collecte et l'élimination font l'objet de prescriptions particulières vis-à-vis des risques d'infection.
<b>18 01 03 :</b> Déchets dont la collecte et l'élimination font l'objet de prescriptions particulières vis-à-vis des risques d'infection.	<b>18 02 03 :</b> Déchets dont la collecte et l'élimination ne font pas l'objet de prescriptions particulières vis à vis des risques d'infection.
<b>18 01 04 :</b> Déchets dont la collecte et l'élimination ne font pas l'objet de prescriptions particulières vis-à-vis des risques d'infection.	<b>18 02 05 :</b> Produits chimiques à base ou contenant des substances dangereuses.
<b>18 01 06 :</b> Produits chimiques à base ou contenant des substances dangereuses.	<b>18 02 06 :</b> Produits chimiques autres que 18 01 05.
<b>18 01 07 :</b> Produits chimiques autres que 18 01 06.	<b>18 02 07 :</b> Médicaments cytotoxiques et cytostatiques.
<b>18 01 08 :</b> Médicaments cytotoxiques et cytostatiques.	<b>18 02 08 :</b> Médicaments autres que 18 01 07.
<b>18 01 09 :</b> Médicaments autres que 18 01 08.	
<b>18 01 10 :</b> Déchets d'amalgames dentaires.	

Figure 4 - Nomenclature des déchets, extrait de Techniques Hospitalières 694

Les médicaments anticancéreux peuvent également être considérés en tant que DASRI qui sont définis dans le décret n°97-1048 du 6 novembre 1997 comme « des déchets qui :

- soit présentent un risque infectieux, du fait qu'ils contiennent des micro-organismes viables ou leurs toxines, dont on sait ou dont on a de bonnes raisons de croire qu'en raison de leur nature, de leur quantité ou de leur métabolisme, ils causent des pathologies chez l'Homme ou chez d'autres organismes vivants ; [...] »

Ce décret aborde la réglementation en ce qui concerne le conditionnement des DASRI qui sont collectés dans des emballages à usage unique et qui doivent pouvoir être fermés temporairement, et qui doivent être fermés définitivement avant leur enlèvement. Les emballages sont obligatoirement placés dans des grands récipients pour vrac, sauf dans les cas définis par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'environnement. En résumé

ce conditionnement est un conditionnement particulier, à usage unique, de code couleur jaune, avec une identification du nom du producteur et un marquage spécifique.

Le stockage (emplacements spécifiques, durée de stockage limitée, identification claire des déchets stockés), la collecte, le transport et la sous-traitance sont traités dans l'arrêté du 7 septembre 1999.

L'élimination consiste en une incinération à un minimum de 1100°C, elle peut se faire selon deux procédures :

- incinération directe dans une usine d'incinération des ordures ménagères [UIOM] agréée dont la température doit pouvoir monter à 1100°C.
- désinfection validée puis incinération normale dans une UIOM.

En 2004, l'ADEME pose les bases d'une méthode d'incinération des déchets de chimiothérapie à une température de 850°C.

#### ***2.2.2.2. Les rejets issus du métabolisme humain***

Tout comme lors des traitements ambulatoires les médicaments administrés à l'hôpital subissent une excrétion urinaire et/ou fécale sous forme native et/ou de métabolites (actifs ou inactifs) conduisant à une contamination des eaux usées. Les hôpitaux ne possédant en général aucun plan de traitement de leurs eaux usées, leur effluent sont rejetés tels quels dans le réseau d'assainissement collectif urbain.

### **3. Les mécanismes d'épuration de l'eau**

#### **3.1. L'autoépuration de l'eau**

Il existe naturellement un phénomène, appelé autoépuration, qui correspond à l'ensemble des processus naturels physico-chimiques et biologiques conduisant à une élimination plus ou moins totale et plus ou moins efficace des éléments polluants. Parmi ces processus, on distingue :

- la distillation qui correspond à l'évaporation lors du cycle naturel de l'eau (Annexe I).
- la dilution qui n'est pas à proprement dit un phénomène d'épuration puisque la pollution ne disparaît pas mais se dilue dans un volume plus élevé.
- la sédimentation des particules solides.
- la destruction des matières organiques par oxydation (du fait de bactéries oxydantes).
- l'action des radiations UV de la lumière solaire.
- le rôle épurateur des algues et du plancton.

Il est bien évident que ce processus est limité, notamment pour des substances peu dégradables, et dès que la pollution atteint un certain niveau ou même pour un volume d'eau conséquent cette autoépuration ne peut faire face.

### 3.2. Le fonctionnement des stations d'épuration

A l'extrémité du réseau de collecte des eaux usées est implantée la station d'épuration qui a pour objectif d'éliminer (ou du moins de réduire) la charge polluante en la dégradant et/ou en la séparant de l'eau. Cela permet de restituer au milieu aquatique une eau de qualité, respectueuse des équilibres naturels.

L'assainissement des eaux usées au sein d'une STEP est réalisé par une succession de traitements qui permettent une élimination plus ou moins sélective des agents polluants :

- le prétraitement,
- le traitement primaire (figure 5 – 5),
- le traitement secondaire (figure 5 – 6 et 7),
- éventuellement le traitement tertiaire.

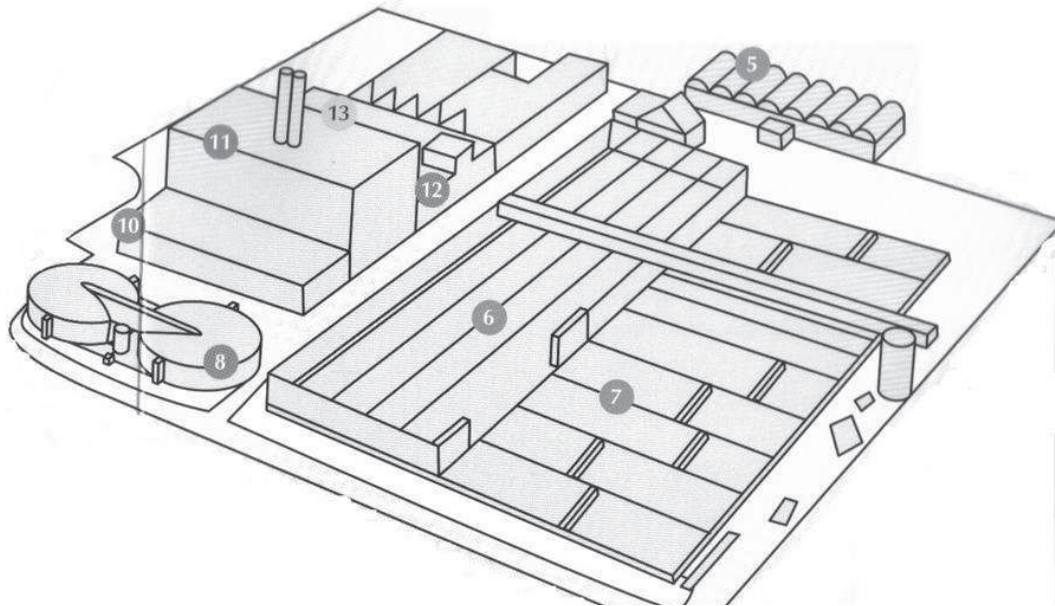


Figure 5 - Exemple de la Station d'épuration Emerald, Le Petit-Quevilly

### 3.2.1. Le prétraitement

Le prétraitement regroupe l'ensemble des dispositifs physiques qui ont pour but d'éliminer les éléments solides les plus volumineux, les plus lourds et les corps gras.

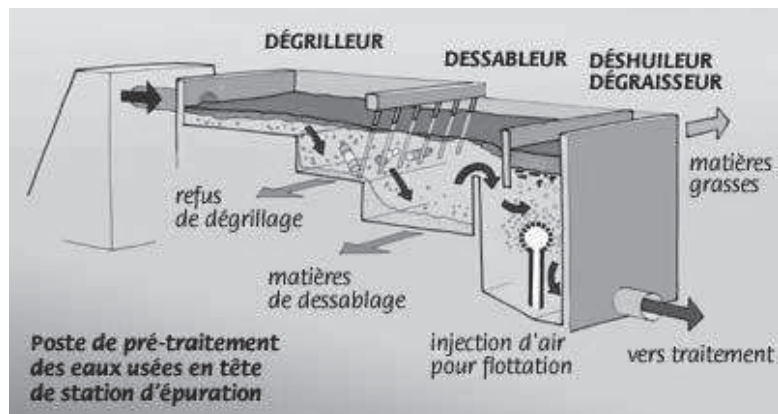


Figure 6 - Prétraitement, source Ademe (2011)

Il débute par le dégrillage qui consiste à faire passer l'eau usée à travers des grilles à gros maillage qui retiennent les éléments solides de plus de quelques centimètres en suspension.

Suit le dessablage-déshuilage qui permet, par décantation, la sédimentation des sables, graviers et matières minérales de quelques millimètres qui sont alors pompés, tandis que les graisses remontent à la surface grâce à une injection d'air et sont alors collectées.

Enfin le prétraitement se termine par un tamisage, c'est-à-dire le passage de l'eau à travers un autre filtre encore plus fin. Ceci permet le retrait des particules solides de taille supérieure à 20 micromètres.

### **3.2.2. Le traitement primaire**

Le traitement primaire est un traitement physico-chimique qui permet d'éliminer les matières minérales en suspension, y compris celles de quelques millimètres, par une séparation par décantation.

Il y a ajout d'agents coagulants et flocculants qui permettent l'agglomération des particules qui vont alors se déposer au fond du décanteur (figure 5 – 5) pour former les boues primaires.

### **3.2.3. Le traitement secondaire**

Le traitement secondaire consiste en une épuration biologique indispensable pour extraire des eaux usées les polluants dissous, essentiellement de la matière organique. Ce traitement consiste à utiliser des bactéries, anaérobies ou le plus souvent aérobies, qui vont dégrader les matières organiques en suspension.

De plus en plus de STEP françaises, comme la station Emeraude de Petit-Quevilly, utilisent un système dit de « boues activées ». Ces boues activées, situées dans un bassin d'aération (figure 5 – 6), sont composées de bactéries maintenues en suspension, d'eaux usées et d'oxygène dissous, apporté soit selon un mode pneumatique (aération sous pression), soit selon un mode mécanique (aération de surface) ou enfin selon une aération combinée. En digérant les matières organiques, ces bactéries les transforment en « biomasse », c'est-à-dire

qu'elles sont oxydées par la respiration bactérienne, et ces matières organiques initialement présentes dans les eaux usées sous formes dissoute et colloïdale sont alors transformées en matière corpusculaire. Cela donne lieu à la formation de boues secondaires ou boues biologiques qui sont amenées vers un clarificateur (figure 5 – 7) qui permet la séparation de la biomasse et de l'eau traitée par décantation. Une partie de la biomasse obtenue est alors réintroduite dans le bassin d'aération ce qui permet d'augmenter l'efficacité de ce procédé.

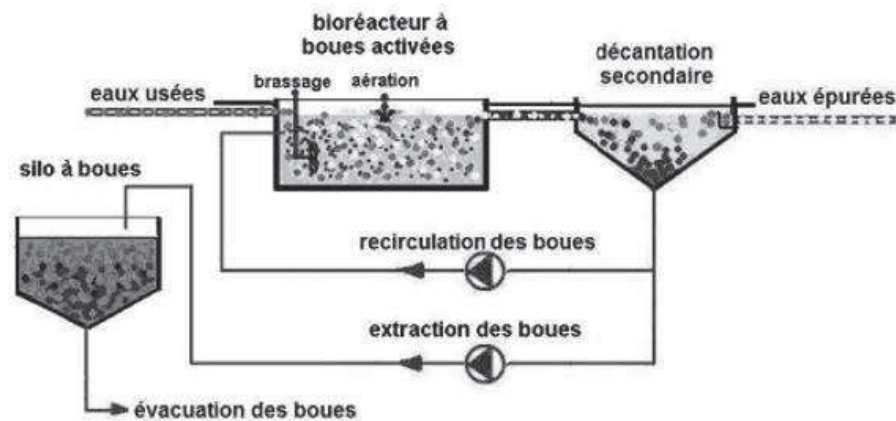


Figure 7 - Traitement secondaire par boues activées, source Siden (2011)

### 3.2.4. Le traitement tertiaire

Le traitement tertiaire est optionnel, il consiste en une nitrification permettant une élimination de l'ammoniaque en l'oxydant en nitrite puis en nitrate par des bactéries nitrifiantes (*Nitrosomonas* et *Nitrobacter*). A cette étape de nitrification peut faire suite une dénitrification qui permet la transformation du nitrite préalablement formé en azote élémentaire qui est volatil. La déphosphatation est également facultative.

### 3.2.5. Le traitement des boues

Le traitement des boues d'épuration a trois objectifs :

- la stabilisation de la matière organique.
- la réduction de la teneur en eau.
- l'élimination ou réduction des micro-organismes pathogènes éventuellement présents.

Avant tout traitement, les boues primaires, trop liquides, doivent être concentrées par une nouvelle décantation dans un épaisseur (figure 5 – 8) : les boues les plus lourdes se

déposent au fond et sont alors pompées. Au contraire les boues secondaires, légères, sont mélangées à de l'eau sous pression dans un flottateur (figure 5 – 9), elles se fixent ainsi sur les bulles d'air et sont entraînées à la surface où elles sont récupérées.

### ***3.2.5.1. Stabilisation de la matière organique***

Différentes méthodes de stabilisation sont utilisées dans les STEP françaises : stabilisation biologique (anaérobie ou aérobie), compostage, stabilisation chimique (par de la chaux), ou séchage thermique.

### ***3.2.5.2. Réduction de la teneur en eau***

Pour obtenir une plus grande proportion de matière sèche, les boues peuvent subir un épaissement, une déshydratation (notamment dans des centrifugeuses comme à la STEP Emeraude, figure 5 – 10), ou encore un séchage thermique.

Ces boues sont ensuite brûlées dans un four (figure 5 – 11) ou valorisées en épandage dans l'agriculture (épandage dans les champs et les forêts pour 65% des boues en France, les 15% restants étant incinérées). Leur stockage en décharge qui représentait 20% des boues est interdit depuis 1999. Il existe un fond de garantie des risques liés à l'épandage des boues urbaines et sanitaires permettant le versement d'indemnités sous certaines conditions aux exploitants ou propriétaires de terres en cas de dommages consécutifs à l'épandage de boues d'épuration urbaines ou industrielles (article L.425-1 du Code des Assurances). L'épandage des boues d'épuration fait également l'objet d'articles dans le Code de l'Environnement et dans le Code Rural.

## **4. L'efficacité des processus d'épuration vis-à-vis des médicaments**

Les stations d'épuration sont destinées à éliminer les matières organiques biodégradables en suspension et n'ont pas été conçues spécifiquement pour l'élimination des médicaments, mais elles éliminent tout de même 60 à 80% des médicaments présents dans les eaux usées,

avec des rendements très différents selon les molécules. En effet les STEP ont été conçues pour éliminer des composés à des niveaux de concentration du mg/L, or les médicaments ne sont présents qu'à l'état de traces, du ng/L au µg/L. De plus les médicaments sont des molécules complexes, variables en termes de structures chimiques, de propriétés pharmacologiques et physico-chimiques.

L'efficacité des STEP est liée à différents paramètres (Radjenovic et al., 2007) tels que la nature des effluents, le nombre d'habitants et d'établissements connectés à la station, la taille de la station et les traitements qui y sont effectués ( le lagunage et les boues activées semblant être les techniques les plus efficaces), le pH, la température et la saison.

Lors de leur passage dans les STEP, les molécules peuvent subir une biodégradation, ensemble de réactions complexes qui est fonction de nombreux facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la substance tels que son hydrosolubilité, sa stabilité, son coefficient de partage..., et des facteurs liés au milieu récepteur (pH, température, flore bactérienne, nature des effluents, taux d'oxygène, UV...). Ces réactions de biodégradation peuvent donner naissance à de bio-métabolites qui sont généralement méconnus notamment en termes de demi-vie et de toxicité.

De plus certaines substances sont retenues par les boues après épuration, selon leurs caractéristiques :

- coefficient de partage (coefficient octanol-eau ou  $K_{ow}$ ) : les molécules très hydrophiles ne sont pas retenues dans les boues d'épuration et ont tendance à rester dans la phase aqueuse tandis qu'au contraire les molécules les plus lipophiles ( $\log K_{ow} > 4$ ) se concentrent dans les boues et peuvent poser un problème sanitaire en cas d'épandage agricole.

- présence de fonctions ionisables permettant le développement d'interactions de type électrostatique : une grande partie des molécules médicamenteuses sont sous forme ionisée à pH neutre. Ainsi les particules neutres et basiques ont tendance à s'adsorber sur les boues tandis que les composés acides se localisent dans la phase aqueuse. La constante de dissociation acide/base  $pK_a$  permet, en parallèle du  $\log K_{ow}$ , d'apprécier correctement l'adsorption aux boues de station. Les molécules pharmaceutiques sont le plus souvent des



acides ou des bases faibles. De manière générale, les molécules définies par un faible pKa se présentent majoritairement sous forme ionisée.

- leur sensibilité à la dégradation biologique et leur stabilité (persistance).

En outre, il faut savoir que les stations d'épuration peuvent avoir un effet néfaste sur les médicaments par exemple une déconjugaison des molécules peut avoir lieu, aboutissant au retour à la molécule active, notamment sous l'effet des bactéries présentes dans les STEP (bactéries de la biomasse mais également bactéries présentes dans les effluents via les urines et les fécès, notamment *Escherichia coli* pourvus d'une activité glucuronidase et sulfatase qui peuvent rompre la molécule conjuguée).

Il existe actuellement un vide juridique sur le plan des rejets contenant des substances médicamenteuses dans le milieu naturel. Une Directive Cadre Européenne (JOCE n°L327 du 22/12/2000) a été adoptée en 2000, visant à préserver la qualité des eaux, que ce soit les eaux de surface ou les eaux fortement modifiées ou artificielles (eaux de barrages) ainsi que les eaux souterraines. Les objectifs sont de parvenir d'ici 2015 à « un bon état écologique et chimique » pour les eaux de surface et à « un bon état chimique et quantitatif » pour les eaux souterraines, le bon état étant apprécié par des paramètres et des seuils quantifiés et mesurables. Pour cela le Cemagref, Suez Environnement, le LPTC Bordeaux et l'Agence de l'eau Rhône Méditerranée Corse se sont associés dans un projet nommé AMPERES, pour « Analyse de Micropolluants Prioritaires et Emergents dans les Rejets et les Eaux Superficielles », dont les objectifs sont de :

- maîtriser des méthodes analytiques pour les micropolluants prioritaires et émergents dans des matrices complexes (eaux usées / boues).
- quantifier les flux de micropolluants émis et les performances des procédés de traitement classiques dans les stations d'épuration domestiques.
- identifier et évaluer les traitements avancés les plus prometteurs.
- évaluer le risque associé aux usages ultérieurs de l'eau : milieu aquatique récepteur et production d'eau potable.

## **5. Les traitements de potabilisation et leur efficacité vis-à-vis des médicaments**

L'eau potable, après captage, subit différents traitements en vue d'offrir aux consommateurs une eau de la meilleure qualité possible. Généralement ces traitements sont composés de :

- la clarification qui permet l'élimination des particules en suspension par passage de l'eau à travers des grilles. L'eau est ensuite décantée et filtrée.
- la pré-ozonation dont l'efficacité est variable selon les composés présents dans l'eau.
- la filtration sur charbon actif qui permet l'élimination plus poussée de matières et micropolluants organiques encore présents.
- la désinfection qui, par des procédés de chloration, ozonation ou utilisation d'ultra-violets, permet l'élimination des microorganismes pathogènes.

L'efficacité des traitements de potabilisation à dégrader ou éliminer les résidus de médicaments dépend de plusieurs facteurs dont la qualité de l'eau captée, les procédés de traitement et les caractéristiques physico-chimiques des médicaments.

L'ozonation et la filtration sur charbon actif sont les procédés les plus efficaces pour l'élimination (Zwiener, 2007) mais ils ne sont pas mis en œuvre dans toutes les stations d'épuration et leur efficacité n'est pas totale.

## **6. Devenir des résidus médicamenteux dans les milieux hydriques**

A la sortie des STEP, l'eau est rejetée dans les eaux superficielles, continentales ou côtières et avec elle les résidus de médicaments n'ayant pas été éliminés par les processus d'épuration. Ces résidus se retrouvent ainsi dans les milieux hydriques naturels et investissent tous les compartiments aquatiques : eaux de surface, marine, souterraine ainsi que les sols. La distribution des médicaments entre les différents compartiments dépend entièrement de leurs propriétés physico-chimiques.

Le rejet en continu de médicaments et de leurs métabolites leur confère un caractère de pseudo-persistance.

### ***6.1. Eaux de surface***

Les résidus de médicaments sont dilués dans les eaux de surface (cours d'eau et lacs), ce qui entraîne une diminution de leur concentration par rapport à celle mesurée dans les effluents.

Les phénomènes spontanés d'autoépuration de l'eau décrit au paragraphe 3.1 peuvent également concourir à une diminution de cette concentration. La photodégradation dépend des propriétés de l'eau (plus importante dans les eaux claires, situées au soleil), de la puissance de l'irradiation solaire, et des molécules présentes dans l'eau, certaines pouvant avoir un effet de photosensibilisation en générant des radicaux libres.

Des phénomènes d'adsorption sur les sédiments et les particules en suspension sont également possibles.

Les organismes aquatiques vivants dans ces eaux de surface contaminées peuvent être la cible d'une bioconcentration, processus passif d'accumulation des molécules à caractère lipophile. Cette bioconcentration est ensuite suivie par une bioaccumulation au sein des tissus riches en lipides selon un processus actif. Les composés possédant un caractère lipophile modéré à élevé, une polarité faible et une métabolisation faible ou élevée mais donnant naissance à des métabolites stables, sont ceux qui sont susceptibles de donner lieu à une bioaccumulation au sein des organismes aquatiques.

### ***6.2. Eaux marines***

Les eaux marines peuvent être contaminées soit par un rejet direct de la STEP soit par les fleuves eux-mêmes contaminés, dans ce dernier cas seuls les composés les plus solubles et les plus stables ayant évité la dégradation tout au long du cheminement du fleuve sont susceptibles d'être retrouvés. Le phénomène de dilution étant encore plus important dans les eaux marines que dans les eaux de surface, les concentrations de résidus de médicaments y sont encore plus faibles.

### ***6.3. Eaux souterraines***

Les eaux souterraines peuvent être contaminées via les boues d'épandage ou via les eaux contaminées qui s'infiltrent dans le sol, ce dernier ayant un rôle de filtre et donc peu de médicaments atteignent les eaux souterraines. Les modalités et temps de transfert des polluants de la surface à la nappe souterraine à travers le sol sont très variables selon les types de polluants, les sols et font appel à trois processus distincts : les caractéristiques des sols, les réactions chimiques des polluants avec l'eau et le milieu, et enfin l'activité microbienne. Ainsi, une nappe d'eau souterraine peut être protégée contre un type de pollution et pas contre un autre.

Tandis que les eaux de surface sont immédiatement contaminées par des pollutions ponctuelles et accidentelles, les eaux souterraines sont vulnérables aux pollutions diffuses, longues à produire les effets, qui se manifestent souvent après un temps d'accumulation, comme les résidus de médicaments. La restauration de la qualité des eaux souterraines est d'autant plus difficile, de quelques années à quelques dizaines d'années, ce qui souligne l'importance de préserver ce patrimoine pour l'avenir.

Ce n'est que depuis les années 90 que la qualité des eaux souterraines est devenue une préoccupation majeure. Il a ainsi été mis en place un Système d'évaluation de la Qualité des eaux souterraines (SEQ), et des campagnes de mesures, notamment des pesticides et nitrates, ont été mise en œuvre. C'est également à la fin des années 90 que le réseau national des eaux souterraines (RNES) a vu le jour.

### ***6.4. Eaux potables***

Les 2/3 de l'eau prélevée en vue d'une potabilisation proviennent d'eaux souterraines et le tiers restant est issu des eaux de surface. En France il existe plus de 15000 stations de traitement de l'eau potable, la majorité est de petite taille et traite des eaux d'origine souterraine selon des techniques de traitement simples. Quelques centaines de stations de grande capacité et traitant généralement des eaux d'origine superficielle utilisent des traitements plus complets.

La réglementation française pose des exigences de qualité pour 54 paramètres et le CSP

distingue les limites de qualités qui portent sur des paramètres qui sont susceptibles d'induire des effets immédiats ou à plus long terme sur la santé, des références de qualité qui concernent des substances sans incidence directe sur la santé aux concentrations présentes dans l'eau mais qui prouvent un dysfonctionnement des stations de traitement (Annexe V).

Des contrôles portant sur des paramètres microbiologiques et physico-chimiques tels les nitrates et les pesticides sont régulièrement effectués mais aucun ne portent sur les médicaments.

## **7. Evaluation du risque**

La France est actuellement plongée dans un climat d'envirovigilance, c'est-à-dire qu'il y a prise en compte que de l'utilisation des médicaments résulte un rejet sous forme originelle et/ou métabolisée dans l'environnement. La présence de résidus médicamenteux dans l'environnement aquatique est en effet incontestable et il devient indispensable d'essayer de mieux comprendre les dangers d'où la mise en place de procédures d'évaluation du risque. On distingue deux approches :

- l'évaluation des risques encourus par les écosystèmes et les espèces occupant habituellement ces écosystèmes en dehors de l'Homme : c'est le champ de l'écotoxicologie.
- l'évaluation des risques encourus par les personnes exposées aux eaux contaminées : c'est le champ de la toxicologie humaine.

Au niveau européen l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a mis en place une guideline qui décrit le processus d'évaluation du risque environnemental. Cette évaluation passe par deux phases, une première phase d'estimation de l'exposition et une deuxième consistant en l'analyse du devenir du médicament et ses effets sur l'environnement.

### **7.1. Phase I**

Cette première phase d'estimation de l'exposition se limite à la molécule pharmaceutique

en elle-même et ne prend pas en compte la voie d'administration, ni la forme pharmaceutique ni la métabolisation de la molécule.

### **7.1.1. Mesures de la persistance, bioaccumulation et toxicité (index PBT)**

La mesure de la persistance permet d'évaluer la capacité de la molécule à résister à la dégradation dans l'environnement aquatique, la bioaccumulation correspond à l'accumulation de cette molécule au sein des tissus adipeux (lipidiques) des organismes aquatiques tandis que l'étude de sa toxicité permet de savoir les effets néfastes qu'elle induit chez ces organismes.

Ces trois paramètres sont fonction de la lipophilie de la molécule, en effet lorsque le log Kow est supérieur ou égal à 4,5, la molécule est lipophile et a donc tendance à s'accumuler dans les tissus.

Pour chacun de ces trois paramètres la valeur numérique peut varier de 0 à 3. L'index PBT, correspondant à la somme des valeurs de chacun des paramètres et donc pouvant aller de 0 à 9, évalue la toxicité de la molécule. Plus la valeur de l'index PBT sera élevée plus il est probable que le degré d'écotoxicité de la molécule soit élevé.

### **7.1.2. Estimation de la concentration environnementale prévisible (PEC)**

$$\text{PEC phase I} = \frac{\text{DOSE}_{\text{ai}} \times \text{F}_{\text{pen}}}{\text{WW}_{\text{inhab}} \times \text{Dilution}}$$

**PEC** : concentration prédite dans les eaux de surface ( $\text{mg.L}^{-1}$ )

**DOSE<sub>ai</sub>** : dose journalière maximale consommée par habitant ( $\text{mg.hab}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )

**F<sub>pen</sub>** : facteur de pénétration sur le marché (sans unité, valeur fixée à 1% ; ou calculé, voir formule ci-dessous)

**WW<sub>inhab</sub>** : quantité d'eau usée par jour et par habitant ( $\text{L.hab}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , valeur fixée par défaut à  $200\text{L.hab}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )

**Dilution** : facteur de dilution du composé entre l'effluent de la STEP et le milieu récepteur (sans unité, valeur fixée à 10 par défaut)

Pour calculer le  $F_{pen}$ , il faut d'abord calculer la quantité totale du médicament en question utilisé dans une région donnée, en sélectionnant la pire estimation de prévalence de la maladie traitée par le médicament étudié et en connaissant la dose maximale recommandée et le nombre de jours de traitement par an :

$$CON_{ai,région} = DOSE_{ai} \times t_{treatment} \times n_{treatment} \times P_{région} \times n_{i,région}$$

**CON<sub>ai,région</sub>** : consommation périodique du médicament dans la région donnée par an (mg.region<sup>-1</sup>.an<sup>-1</sup>)

**DOSE<sub>ai</sub>** : dose quotidienne maximale consommée par le patient (mg.patient<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)

**t<sub>treatment</sub>** : durée d'une période de traitement (j)

**n<sub>treatment</sub>** : nombre de période de traitement par an (an<sup>-1</sup>)

**P<sub>région</sub>** : prévalence de la maladie dans la région donnée (patient.hab<sup>-1</sup>)

**n<sub>i,région</sub>** : nombre d'habitants dans la région donnée (hab.région<sup>-1</sup>)

Pour les produits avec une posologie bien définie, la  $t_{treatment}$  et  $n_{treatment}$  devront être calculés en supposant le pire scénario de traitement.

$$F_{pen} = \frac{CON_{ai,région}}{DOSE_{ai} \times n_{i,région} \times N_d}$$

**CON<sub>ai,région</sub>** : consommation périodique du médicament dans la région donnée par an (mg.region<sup>-1</sup>.an<sup>-1</sup>)

**DOSE<sub>ai</sub>** : dose journalière moyenne (en mg/hab/j)

**N<sub>i,région</sub>** : nombre d'habitants dans la région donnée (hab.région<sup>-1</sup>)

**N<sub>d</sub>** : nombre de jours par an (j.an<sup>-1</sup>)

La valeur de la PEC est ici calculée dans les conditions les plus défavorables puisque ni la métabolisation au sein de l'organisme du patient ni la dégradation par la STEP n'est prise en compte.

Si la PEC calculée est inférieure à 0,01 µg.L<sup>-1</sup>, la molécule est considérée comme ne

représentant pas de risque significatif pour l'environnement et l'évaluation s'arrête à ce niveau. Au contraire si la PEC est supérieure ou égale à  $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$ , une étude de phase II doit être menée afin d'affiner la valeur de la PEC et d'évaluer correctement le risque. L'EMA précise que certaines substances présentant des effets toxiques à des concentrations inférieures à  $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$  doivent suivre des études de phase II mais aucune liste de telles substances n'a été dressée.

## 7.2. Phase II

La phase II a pour objectif d'évaluer le rapport PEC/PNEC, la PNEC étant la concentration prédite sans effets biologiques sur les organismes aquatiques. La PEC de phase I est affinée par un nouveau calcul prenant en compte les propriétés physico-chimiques, la pharmacologie, la toxicologie, la pharmacocinétique, la dégradabilité et la persistance de la molécule et/ou de ses métabolites.

La phase II se décompose en deux parties (tiers A et B), la première consistant en une analyse initiale du risque environnemental et la deuxième en une analyse étendue de ce même risque.

### 7.2.1. Tiers A : Analyse initiale

#### 7.2.1.1. *Evaluation du devenir du médicament dans les STEP*

Cette évaluation passe par la mise en place d'un test de biodégradabilité en milieu aquatique aérobie. Si les résultats montrent que la substance est peu ou pas biodégradable, une étude sur l'affinité de la molécule pour les sédiments doit être menée. Lorsque le  $K_{ow}$  indique un potentiel pour la bioaccumulation, une évaluation spécifique du risque comme celle de phase I mentionnée précédemment doit être effectuée.

La capacité d'adsorption d'une substance sur les particules en suspension présentes dans les eaux usées est étudiée à travers le coefficient d'adsorption  $K_{oc}$  qui est défini comme le rapport entre la concentration de la substance au niveau des particules en suspension et sa concentration dans la phase aqueuse.



Toute molécule présentant un Koc élevé (supérieur 10000L.kg<sup>-1</sup>) possède une haute affinité pour les sédiments et sera donc retenue dans les boues des STEP et pourra se retrouver dans le compartiment terrestre via l'épandage de ces boues. Pour ces molécules une analyse étendue sera réalisée.

### 7.2.1.2. Effets sur les organismes aquatiques

Les organismes aquatiques sont à très haut risque étant donné leur exposition prolongée aux résidus de médicaments. La législation actuelle propose donc des tests qui permettent d'évaluer les effets des médicaments sur les trois principaux groupes taxonomiques d'organismes aquatiques, représentant trois échelons de la chaîne alimentaire, à savoir la séquence plante, crustacé et poisson (la plante sert de nourriture au crustacé, qui à son tour sera mangé par le poisson). Le bas de la chaîne est constitué par les producteurs primaires qui sont des végétaux autotrophes, sources de substances organiques complexes produites par photosynthèse à partir de substances minérales. Les consommateurs primaires et secondaires, quant-à-eux, sont dépendants de ces substances organiques produites par les producteurs primaires qu'ils sont incapables de synthétiser eux-mêmes.

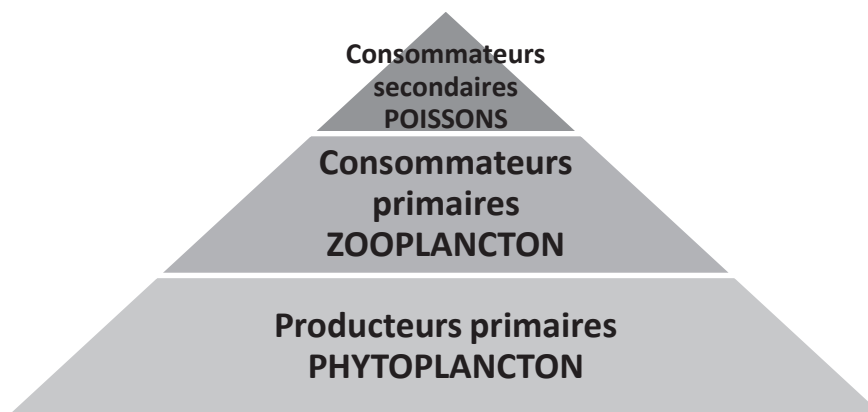


Figure 8 - Les trois niveaux trophiques à tester

Nature de l'étude	Protocole conseillé
Adsorption/désorption sur de larges échantillons à l'équilibre	OCDE 106
Tests de biodégradabilité	OCDE 301
Transformation aérobie et anaérobie dans les sédiments aqueux	OCDE 308
Tests d'inhibition de la croissance sur des algues	OCDE 201
Tests de reproduction sur <i>Daphnia sp</i>	OCDE 211
Tests de toxicité sur les premiers stades de la vie des poissons	OCDE 210
Test d'inhibition de la respiration dans les boues activées	OCDE209

Tableau 1- Liste des protocoles validés par l'OCDE selon les études réalisées

### 7.2.1.3. Calcul de la PNEC

Selon l'EMA le calcul de la PNEC, concentration prévisible sans effet sur l'environnement, est possible que lorsque les NOEC (concentration sans effet observé) pour au moins trois espèces représentant les trois niveaux trophiques sont connues. La NOEC est déterminée à partir des tests d'écotoxicité cités ci-dessus.

A cette NOEC est affecté un facteur d'évaluation qui est l'expression du degré d'incertitude liée à l'extrapolation des données qui concernent un nombre limité d'espèces de l'environnement actuel. Ce facteur d'évaluation permet de s'affranchir des variations de sensibilité intra-espèces, inter-espèces, ainsi que des différences entre les conditions expérimentales et les conditions réelles, beaucoup plus complexes. La valeur de ce facteur est fixée par défaut à 10.

Une classification du risque est établie selon le rapport PEC/PNEC :

- |  |   |                           |
|--|---|---------------------------|
| - PEC/PNEC < 0,1 → risque insignifiant | } | Arrêt de l'évaluation     |
| - 0,1 < PEC/PNEC < 1 → risque faible   |   |                           |
| - 1 < PEC/PNEC < 10 → risque modéré    | } | Poursuite de l'évaluation |
| - PEC/PNEC > 10 → risque élevé         |   |                           |

Lorsque le rapport PEC/PNEC est supérieur à 1, lorsque le Kow est élevé (signe le transfert du médicament de l'environnement aquatique aux organismes aquatiques et son potentiel à la bioaccumulation), lorsque la molécule a un Koc supérieur à 10000L.kg<sup>-1</sup> (montre le degré d'affinité pour les eaux usées des STEP), le processus d'évaluation du risque doit être poursuivi par le tiers B.

### 7.2.2. Tiers B : analyse étendue du risque

Le tiers B consiste en l'utilisation de la PEC affinée et de la PNEC du composé parent pour en déduire les PEC et PNEC des fractions de métabolites.

### 7.2.2.1. Raffinement de la PEC

Ce nouveau calcul tient compte du taux de métabolisation dans le corps humain (taux issu des tests de recherche et de développement du médicament), du taux d'adsorption sur les particules en suspension dans la STEP (taux issu de l'estimation du coefficient d'adsorption en phase II – tiers A) et du taux de dégradation dans la STEP (taux issu du test de biodégradabilité en phase II – tiers A).

$$\text{PEC phase II} = \frac{\text{DOSE}_{\text{ai}} \times \text{F}_{\text{pen}} \times \text{F}_{\text{excreta}} \times \text{F}_{\text{STEP}}}{\text{WW}_{\text{inhab}} \times \text{Factor} \times \text{Dilution} \times 100}$$

**PEC** : concentration prédite dans les eaux de surface ( $\text{mg.L}^{-1}$ )

**DOSE<sub>ai</sub>** : dose journalière maximale consommée par habitant ( $\text{mg.hab}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )

**F<sub>pen</sub>** : facteur de pénétration sur le marché (sans unité)

**F<sub>excreta</sub>** : fraction excrétée de la substance active (permet de tenir compte de la métabolisation du composé)

**F<sub>STEP</sub>** : fraction du composé émis dans l'eau de surface à partir de la STEP (permet de tenir compte de la dégradation du composé dans les STEP)

**WW<sub>inhab</sub>** : quantité d'eau usée par jour et par habitant ( $(\text{L.hab}^{-1}.\text{j}^{-1})$ )

**Factor** : facteur d'adsorption à la matière en suspension

**Dilution** : facteur de dilution du composé entre l'effluent de la STEP et le milieu récepteur (sans unité, valeur fixée à 10 par défaut)

$$\text{Factor} = 1 + (\text{Foc} \times \text{Koc}) \times \text{MES} \times 10^{-6}$$

**Foc** : fraction massique de carbone organique dans les matières en suspension (en  $\text{kg.kg}^{-1}$ , valeur par défaut de 0,1)

**Koc** : coefficient de partition carbone organique – eau (en  $\text{L.kg}^{-1}$ )

**MES** : concentration de matières en suspension dans le milieu récepteur (en  $\text{mg.L}^{-1}$ , valeur par défaut fixée à  $15\text{mg.L}^{-1}$ )

Le **F<sub>excreta</sub>** est un paramètre très important qui correspond à la fraction excrétée d'une molécule pharmaceutique active. Ainsi une molécule fortement consommée mais métabolisée

à un haut niveau en dérivés inactifs ne sera présente qu'en très faibles quantités dans les eaux usées et ne présentera donc qu'un faible risque environnemental alors qu'une molécule moins utilisée mais n'étant pas métabolisée ou métabolisée en produits actifs dans le corps humain pourra être retrouvée en plus grande quantité dans les eaux usées et présenter un risque potentiel pour l'environnement aquatique et humain.

Le Fexcreta permet de déterminer le taux d'excrétion du médicament mais également d'étudier ses métabolites et éventuellement de déterminer leur activité pharmacologique et le leur taux d'excrétion.

#### 7.2.2.2. *Analyses étendues*

- Tests de toxicité sur les organismes (vers *Lumbruculus sp.* ou encore des chironomes *Chironomus sp.*).
- Tests évaluant la biodégradabilité et la toxicité sur les microorganismes et organismes terrestres.
- Tests sur la reproduction des petits invertébrés.
- Tests d'inhibition sur la croissance des plantes.

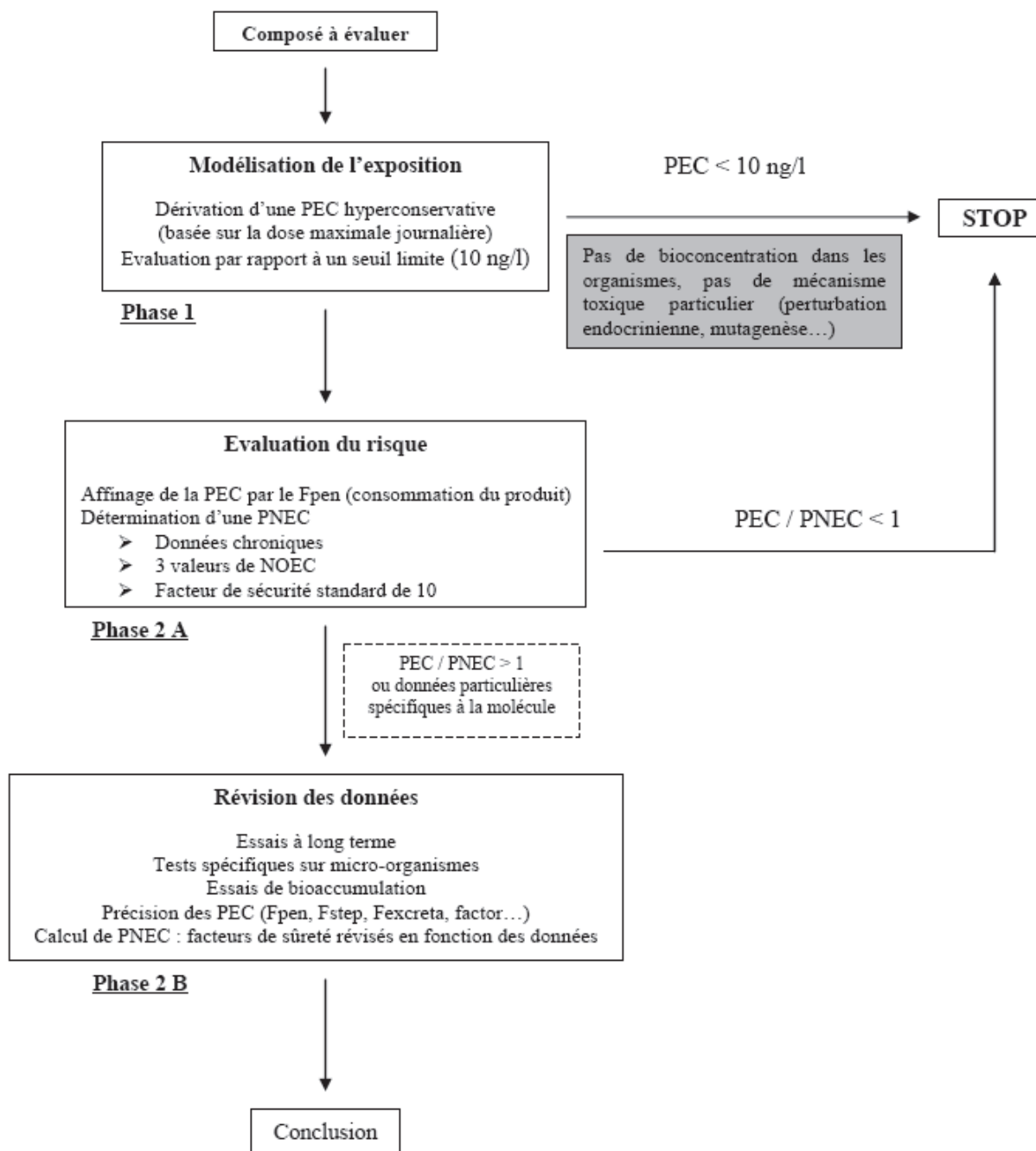


Figure 9 - Schéma récapitulatif de la procédure EMA 2006,, modifié d'après Bound et Voulvoulis 2004

### 7.3. Les tests à réaliser selon les protocoles de l'OCDE

#### 7.3.1. Adsorption/désorption sur de larges échantillons à l'équilibre (OCDE 106)

Les études d'adsorption et de désorption fournissent des informations essentielles sur la mobilité des produits chimiques et leur répartition dans les différents milieux de notre

biosphère. Elles peuvent être utilisées pour prévoir ou estimer, par exemple, la proportion d'un produit chimique susceptible d'être dégradée, la transformation et l'absorption par les organismes et le ruissellement à la surface du sol vers les eaux naturelles.

La répartition d'une substance chimique entre la phase sol et la phase aqueuse obéit à un processus complexe qui dépend de différents facteurs : la nature chimique de la substance, les caractéristiques du sol et des facteurs climatiques tels que les précipitations, la température, le rayonnement solaire et le vent. Aussi, les nombreux phénomènes et mécanismes intervenant dans l'adsorption d'une substance chimique par le sol ne peuvent-ils être complètement définis par un modèle de laboratoire simplifié, cependant si celui-ci ne couvre pas tous les cas possibles dans l'environnement, il n'en fournit pas moins de précieuses informations sur les implications de l'adsorption d'une substance chimique pour l'environnement.

Ce test vise à livrer une valeur de sorption permettant de prévoir la répartition dans diverses conditions d'environnement. À cette fin, on détermine le coefficient d'adsorption à l'équilibre d'une substance chimique dans des sols de caractéristiques différentes (variation de la teneur en carbone organique, de la teneur en argile, de la texture et du pH). Il convient d'utiliser différents types de sols en vue de couvrir de façon aussi complète que possible les interactions d'une substance donnée avec les sols naturels. Le test permettra de calculer l'adsorption, définie comme le pourcentage de substance adsorbée sur le sol par rapport à la quantité présente au début de l'essai, et le coefficient de répartition  $K_d$  qui est le rapport entre la concentration de la substance dans la phase sol et la concentration de la substance en solution aqueuse, lorsque l'équilibre d'adsorption est atteint.

On ajoute des volumes définis de solutions de concentration connue de la substance d'essai dans du  $\text{CaCl}_2$  à des échantillons de sol de poids sec déterminé. Le mélange est agité le temps nécessaire. Les suspensions de sol sont alors séparées par centrifugation et éventuellement par filtration puis la phase aqueuse est analysée. La quantité de substance d'essai adsorbée sur l'échantillon de sol est calculée comme étant la différence entre la quantité de substance d'essai présente au départ dans la solution et la quantité subsistant à la fin de l'essai (méthode indirecte). Il est également possible de déterminer directement la quantité de substance d'essai adsorbée par une analyse du sol (méthode directe). Bien que cette procédure d'analyse soit

plus fastidieuse, elle est recommandée dans les cas où la différence de concentration de la substance en solution ne peut être déterminée avec précision (cas où la substance d'essai est adsorbée sur les parois des récipients d'essai ou si elle s'avère instable sur la durée de l'expérience, ou si l'adsorption est si faible qu'elle ne donne lieu qu'à une faible différence de concentration dans la solution ou, inversement, si forte que la concentration restant en solution est trop faible pour pouvoir être mesurée avec précision).

### **7.3.2. Tests de biodégradabilité**

#### ***7.3.2.1. Essai Zahn-Wellens (OCDE 302B)***

Il permet la détermination de la biodégradabilité intrinsèque.

La substance d'essai est mélangée avec des substances nutritives minérales et une proportion relativement importante de boues activées en milieu aqueux. Ce mélange est agité et aéré à 20-25°C à l'obscurité ou sans lumière diffuse pendant une durée pouvant atteindre 28 jours. Un témoin est préparé à l'identique hormis la présence de la substance à étudier.

Le processus de biodégradation est suivi par dosage du COD (Carbone Organique Dissous) ou en déterminant la DCO (Demande Chimique en Oxygène). Le pourcentage de biodégradation est donnée par le rapport du COD éliminé (ou DCO), corrigé de la valeur obtenue dans le témoin, sur la teneur initiale en COD. Ce pourcentage est porté sur un graphique en fonction du temps afin d'obtenir une courbe de biodégradation.

#### ***1.1.1.1. Essai en flacon fermé (OCDE 301D)***

La solution de la substance d'essai en milieu minéral estensemencée avec un nombre relativement faible de microorganismes provenant d'une population hétérogène et est conservée dans des flacons fermés, complètement remplis dans l'obscurité et à température constante.

La dégradation est suivie grâce à l'analyse de l'oxygène dissous pendant une période de 28 jours. La quantité d'oxygène consommée par la population microbienne lors de la biodégradation de la substance d'essai, corrigée par la quantité d'oxygène consommée par le témoin contenant l'inoculum et mené en parallèle, est exprimée sous forme de pourcentage de

la DthO ou à défaut de la DCO.

La DThO est la demande théorique en oxygène, ce qui correspond à la quantité totale d'oxygène nécessaire pour parvenir à l'oxydation complète d'un produit chimique, calculée à partir de la formule moléculaire.

La DCO, demande chimique en oxygène, représente la quantité d'oxygène consommée au cours de l'oxydation d'une substance d'essai. La DCO fournit une mesure de la quantité de matière oxydable.

### **7.3.3. Test de transformation aérobie et anaérobie dans les sédiments aqueux (OCDE 308)**

Cette méthode d'essai a pour objet d'évaluer en laboratoire la transformation aérobie et anaérobie des substances organiques dans les sédiments aquatiques. En effet les conditions qui règnent dans les sédiments aquatiques naturels sont souvent aérobies dans la phase aqueuse supérieure, aérobie ou anaérobie dans la couche superficielle des sédiments et anaérobies dans les couches plus profondes.

L'essai en aérobiose est pratiqué au moyen d'un montage simulant une colonne d'eau aérobie surmontant une couche de sédiments qui, elle-même, évolue de l'aérobiose, en surface, vers l'anaérobiose selon un gradient. L'essai anaérobie reproduit un système eau-sédiment totalement anaérobie.

Ce test permet de mesurer la vitesse de transformation de la substance d'essai dans le système eau-sédiment, celle dans le sédiment, la vitesse de minéralisation de la substance d'essai et/ou de ses produits de transformation (si on utilise une substance d'essai marquée au C<sup>14</sup>) et enfin d'identifier et de quantifier les produits de transformation dans l'eau et dans les sédiments, notamment par un bilan massique (si on utilise une substance d'essai marquée).

Cet essai permet le calcul de la demi-vie (temps nécessaire à la transformation de 50% d'une substance) et du TD50 (temps de disparition 50 c'est-à-dire à la durée correspondant à une diminution de 50% de la concentration initiale de la substance d'essai) mais ces valeurs ne peuvent être extrapolées au-delà de la période expérimentale.



### **7.3.4. Tests sur les organismes aquatiques**

#### ***7.3.4.1. Le test Algue (OCDE 201)***

Les tests algues sont souvent utilisés en écotoxicologie car ils donnent une indication de la toxicité d'un polluant sur les producteurs primaires qui se trouvent à la base de la chaîne alimentaire et qui se trouvent au premier plan lors de la contamination de leur milieu de vie, l'eau.

Cet essai vise à déterminer les effets d'une substance sur la croissance d'algues vertes unicellulaires (*Pseudokirchneriella subcapitata*, *Desmodesmus subspicatus*), de diatomées ou Bacillariophyta, algues jaunes et brunes unicellulaires, (*Navicula pelliculosa*) et de cyanobactéries (*Anabaena flos-aquae*, *Synechococcus leopoliensis*).

Ces organismes en phase de croissance exponentielle sont exposés à la substance d'essai sur une période de 72 heures (voire plus si l'espèce utilisée possède une croissance plus lente que celle des espèces recommandées par l'OCDE). La relative brièveté de l'essai permet néanmoins d'évaluer les effets sur plusieurs générations et donc d'évaluer la toxicité chronique de la substance d'essai.

L'effet observé est la réduction de la croissance dans une série de cultures d'algues exposées à différentes concentrations de la substance d'essai. L'effet est évalué en fonction de la concentration d'exposition, en comparaison avec la croissance moyenne d'une série de cultures témoins identiques et non traitées. Afin que les effets toxiques ne soient nullement restreints, les cultures d'algues sont placées dans des conditions propres à une croissance exponentielle non limitée : éléments nutritifs en suffisance et lumière continue, et ce, sur une période assez longue pour que la réduction du taux de croissance spécifique puisse être mesurée.

#### 7.3.4.2. *Le test Daphnie (OCDE 202 et 211)*



Figure 10 - *Daphnia magna*

Les daphnies, *Daphnia magna*, sont de petits crustacés zooplanctoniques de l'ordre des Cladocères, très fréquents dans tous les types d'eaux douces à faible débit des climats tempérés, qui se reproduisent par parthénogénèse en conditions favorables et selon une reproduction sexuée lors de conditions défavorables. L'OCDE décrit deux tests sur les daphnies, un sur l'immobilisation immédiate et un sur l'inhibition de leur reproduction.

Le principe de l'essai d'immobilisation immédiate est d'exposer de jeunes daphnies, âgées de moins de 24 heures au début de l'essai, à la substance d'essai à différentes concentrations pendant une période de 48 heures. L'immobilisation est alors enregistrée à 24 et 48 heures, puis comparée à des valeurs de contrôle et les résultats sont analysés pour calculer la  $CE_{50}$  à 48 heures. L'espèce à utiliser de préférence dans cet essai est *Daphnia magna* Straus, mais d'autres espèces de *Daphnia* peuvent aussi être utilisées (*Daphnia pulex*, par exemple).

L'essai sur l'inhibition de la reproduction consiste à évaluer l'effet de la substance d'essai sur la capacité reproductrice de *Daphnia magna*. Pour ce faire, de jeunes femelles de *Daphnia*, âgées de moins de 24 heures au début de l'essai, sont exposées durant 21 jours à la substance d'essai ajoutée à l'eau à différentes concentrations.

A la fin de l'essai, le nombre total de descendants vivants produits par animal parent survivant à la fin de l'essai est évalué, c'est-à-dire que les descendants d'adultes qui meurent pendant l'essai sont exclus des calculs. La capacité reproductrice des animaux exposés à la substance d'essai est comparée à celle des témoins, afin de déterminer la concentration minimale avec effet observé et, de là, la concentration maximale sans effet observé. De plus, dans toute la mesure du possible, les résultats sont analysés en vue d'estimer la  $CE_{50}$ .

Ce test biologique fait partie des plus vieux tests connus et présente de nombreux avantages : élevage facile, production de jeunes régulière et assez élevée... De plus sa distribution géographique ainsi que sa place dans l'écosystème aquatique (consommateur primaire, intermédiaire entre les algues et les poissons) en font un indicateur intéressant de l'impact potentiel d'un polluant environnemental.

#### 7.3.4.3. *Le test Poisson (OCDE 210)*

Ce test a pour but de déterminer les effets létaux et sublétaux de l'exposition chronique à une substance toxique sur les stades de développement d'un poisson.

Les poissons sont exposés, lors des premiers stades de leur vie (du stade œuf au stade où les poissons s'alimentent de façon autonome), à une série de concentrations de la substance d'essai dissoute dans de l'eau, dans des conditions de renouvellement continu du milieu ou dans des conditions semi-statiques. La concentration la plus basse pour laquelle un effet léthal ou sublétal est observé est déterminée par comparaison avec le groupe témoin, et delà est déterminée la concentration sans effet observé.

Cinq espèces de poissons sont recommandées pour cet essai : *Oncorhynchus mykiss* (truite arc-en-ciel), *Pimephales promelas* (tête-de-boule), *Brachydanio rerio* (danio zébré), *Oryzias latipes* (modaka) pour les poissons d'eau douce et *Cyprinodon variegatus* (sheepshead minnow) comme poisson d'eau salée. Ceci n'exclut pas l'utilisation d'autres espèces pour lesquelles il existe une bonne base documentaire, mais dans ce cas il se peut que la méthode d'essai nécessite d'être adaptée afin d'offrir des conditions d'essai convenables.

L'essai doit démarrer aussitôt que possible après que les œufs aient été fécondés, en immergeant les embryons dans les solutions d'essai. L'essai doit continuer au moins jusqu'à ce que tous les poissons témoins se nourrissent de façon autonome.

La durée de l'essai dépendra de l'espèce utilisée, l'OCDE fixe les conditions d'essai (température, salinité, photopériode) et donne une durée d'essai recommandée selon les espèces. L'OCDE fournit également les exigences en termes de nourriture et d'alimentation pour chaque espèce et chaque stade de développement.

Différents paramètres sont étudiés : mortalité cumulée, nombres de poissons sains à la fin de l'essai, temps de début et de fin de l'éclosion, nombres de larves écloses chaque jour, longueur et poids des animaux survivants, nombres de larves déformées, nombres de poissons présentant un comportement anormal.

### **7.3.5. Test d'inhibition de la respiration dans les boues activées (OCDE 209)**

Ce test permet de déterminer les effets d'une substance chimique sur les micro-organismes des boues activées en mesurant leur taux de respiration (oxydation du carbone et/ou de l'ammonium) en présence de différentes concentrations de la substance d'essai.

Les taux de respiration d'échantillons de boue activée mis en contact pendant 3 heures avec une eau usée reconstituée sont mesurés dans une cellule hermétique contenant une électrode à oxygène. Il est possible de déterminer séparément l'inhibition de la consommation d'oxygène des micro-organismes qui oxydent le carbone organique et celle des micro-organismes qui oxydent l'ammonium en mesurant les taux de consommation d'oxygène en présence et en absence de N-allylthiourée, un inhibiteur spécifique de la première étape d'oxydation de l'ammonium en nitrites par les bactéries nitrifiantes.

La quantification du taux de consommation d'oxygène pour un mélange aqueux comprenant la substance d'essai et une eau usée reconstituée, sans boue activée, permet de déterminer toute consommation d'oxygène découlant de mécanismes abiotiques.

**Deuxième partie : Les rejets**  
**hospitaliers d'anti-cancéreux – un**  
**exemple local, le centre Henri**  
**Becquerel**

Depuis plus d'une décennie, les scientifiques se penchent sur la contamination environnementale, et plus particulièrement la contamination des compartiments aquatiques, par les produits pharmaceutiques. Mais ce n'est que récemment que le monde scientifique se penche plus particulièrement sur les médicaments anticancéreux et les produits génotoxiques et cytotoxiques.

## 1. Classification des médicaments anticancéreux

### 1.1. Classification selon le mécanisme d'action

La classification la plus courante des molécules anticancéreuses se fait selon leur mécanisme d'action (CNHIM 2004).

On distingue deux grands types d'anticancéreux selon la phase du cycle cellulaire à laquelle ils interviennent :

- les anticancéreux phase du cycle indépendants dont l'action n'est pas dépendante d'une phase du cycle cellulaire mais apparaît lors de la phase de repos.
- les anticancéreux dépendants d'une phase du cycle cellulaire (phase S ou phase M) qui ne peuvent, du fait de leur mode d'action, n'intervenir qu'à une phase précise du cycle.

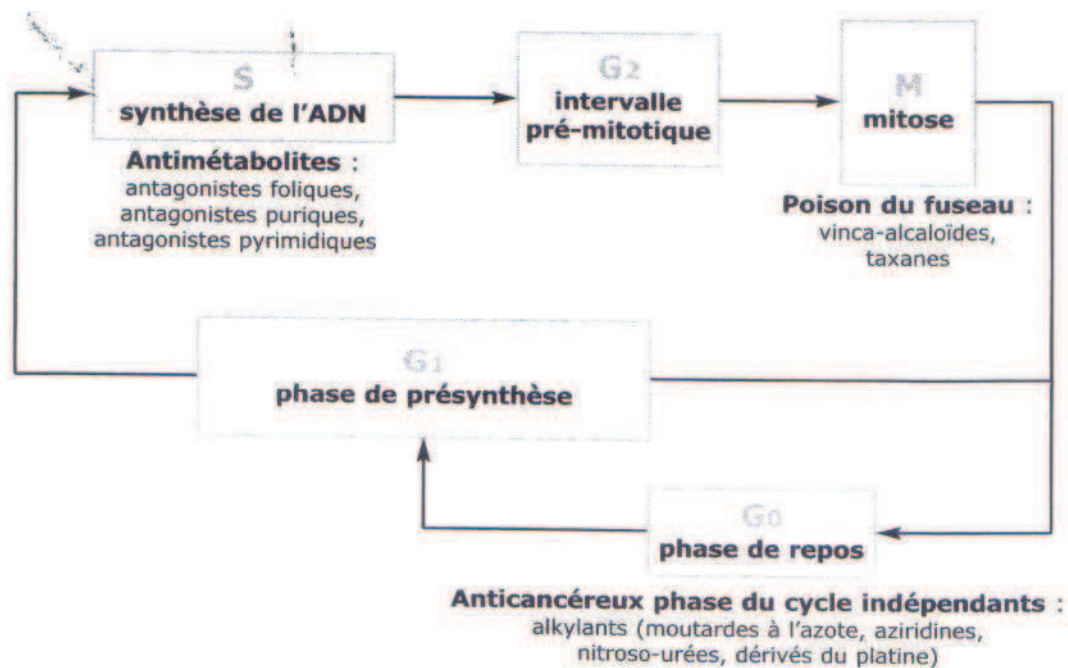


Figure 11 - Cycle cellulaire et anticancéreux, CNHIM 2004

### **1.1.1. Les médicaments formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylants)**

Ces médicaments sont responsables de l'ajout d'un adduit (groupement alkyle) sur des sites nucléophiles de l'ADN (bases puriques et pyrimidiques) et des protéines, induisant ainsi la mort cellulaire. Selon le nombre de bases impliquées dans l'adduit, les alkylants peuvent être mono-fonctionnels (une seule base touchée) ou bi-fonctionnels (deux bases touchées), ils peuvent être également intra-brin (les deux bases touchées sont situées sur le même brin) ou inter-brin (les deux brins sont touchés). Il peut également y avoir formation d'un adduit protéine-ADN. L'ADN alkylé ne peut plus être répliqué ni transcrit d'où la mort cellulaire.

Cette famille regroupe les moutardes à l'azote, les aziridines, les nitroso-urées, les dérivés du platine, et d'autres alkylants.

### **1.1.2. Les médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN**

L'induction ou la stabilisation d'une coupure de l'ADN est considérée par la cellule comme un événement létal car la structure spatiale de l'ADN est modifiée et la réplication de l'ADN est alors impossible d'où une perturbation de la multiplication des cellules.

Parmi cette famille, on distingue les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase de type I et les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase de type II, ces derniers étant représentés par les anthracyclines, les épipodophyllotoxines et d'autres inhibiteurs de l'ADN topoisomérase de type II.

### **1.1.3. Les antimétabolites : médicaments inhibant la synthèse de l'ADN**

Certains antimétabolites sont des analogues structuraux de composés essentiels à la synthèse des acides nucléiques telles les bases puriques et pyrimidiques (auxquelles ils se substituent inhibant ainsi la synthèse de l'ADN) Les autres sont des molécules qui interfèrent avec des enzymes indispensables à la synthèse de l'ADN.

Se distinguent notamment les antagonistes foliques, les antagonistes puriques, les antagonistes pyrimidiques.

#### **1.1.4. Les médicaments interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau)**

En empêchant la polymérisation ou la dépolymérisation des microtubules, les poisons du fuseau inhibent la mitose (ils sont phase M dépendants).

Cette famille est composée des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline ou vinca-alcaloïdes et des inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline ou taxanes.

#### **1.1.5. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase**

Molécules qui inhibent les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase, ayant un rôle sur la croissance, la différenciation et le métabolisme cellulaire, qui sont maintenus en activité dans les cellules cancéreuses quel que soit l'état de maturité cellulaire, cette dérégulation étant à l'origine de la cancérisation.

#### **1.1.6. Les cytokines**

Les cytokines sont des glycoprotéines intervenant dans les défenses de l'organisme, elles sont également impliquées dans le développement et la régulation du système immunitaire. Ce sont également des substances employées pour stimuler la formation des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Ces glycoprotéines agissent spécifiquement par l'intermédiaire de récepteurs disposés à la surface des cellules.

#### **1.1.7. Les médicaments de l'hormonothérapie**

Ceux-ci agissent par blocage des récepteurs hormonaux (s'ils sont présents, c'est-à-dire dans les cancers hormono-sensibles comme certains cancers du sein et de la prostate).

Ces médicaments peuvent être des antioestrogènes, des analogues de la LH-RH, des analogues de la somatostatine, des progestatifs, des inhibiteurs de l'aromatase, des estrogènes ou des antagonistes des glucocorticoïdes.

#### **1.1.8. Les anticorps monoclonaux**

Ces médicaments sont dirigés contre des cibles antigéniques portées sélectivement par les



cellules tumorales.

### **1.1.9. Les autres cytotoxiques**

Il existe d'autres cytotoxiques comme la L-asparaginase qui inhibe la synthèse protéique en provoquant une carence en asparagine, la mitoguazone de mécanisme inconnu, la trétinoïne induisant la différenciation de certaines cellules tumorales en cellules matures.

## **1.2. La classification ATC**

La classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) établie par l'OMS permet de classer les différentes molécules pharmaceutiques selon l'organe sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. A chaque médicament correspond un code ATC de forme  $XYXXYY$  (X étant des lettres et Y des chiffres).

Les médicaments sont ainsi classés en 5 niveaux :

- Le premier niveau, L pour les antinéoplasiques et immunomodulateurs.
- Le deuxième niveau, L01 pour les agents antinéoplasiques, L02 pour la thérapie endocrine, L03 pour les immunostimulants et L04 pour les agents immunosupresseurs.
- Le troisième niveau, par exemple L01A pour les agents alkylants.
- Le quatrième niveau, par exemple L01AA pour les moutardes à l'azote.
- Et enfin le cinquième niveau, par exemple L01AA01 pour le cyclophosphamide.

## **1.3. La classification du CIRC**

Le CIRC qui est une agence de recherche sur le cancer de l'OMS basée à Lyon a établi un classement de différents agents selon leur degré de cancérogénicité. Il a ainsi défini quatre groupes selon le degré de cancérogénicité des agents considérés :

- Groupe 1 : agent cancérogène (cancérogène certain ou avéré)
- Groupe 2A : agent probablement cancérogène
- Groupe 2B : agent peut-être cancérogène (cancérogène possible)
- Groupe 3 : agent inclassable quand à sa cancérogénicité)

- Groupe 4 : agent probablement pas cancérogène

Parmi les médicaments anticancéreux évalués par le CIRC, huit (azathioprine, chlorambucile, cyclophosphamide, étoposide en combinaison avec cisplatine et bléomycine, melphalan, sémustine, tamoxifène et thiotépa) ont été classés dans le groupe 1 ; huit (adriamycine, lomustine, carmustine, cisplatine, chlorozotocine, étoposide, procarbazine, téniposide) dans le groupe 2A et neuf (amsacrine, bléomycine, dacarbazine, daunomycine, méthylthio-uracile, melphalan, mitomycine C, mitoxantrone et thio-uracile) dans le groupe 2B.

## **2. Données de consommation**

### **2.1. Données de consommation nationale en 2004 et 2008**

Besse (2010) a récolté les données de consommation nationale d'anticancéreux au niveau hospitalier auprès de l'AFSSAPS et du Centre Léon Bérard, centre de lutte contre le cancer de Lyon et de la région Rhône-Alpes en 2004 et 2008. Ces données sont regroupées dans le tableau 2.

Les molécules sont classées en fonction de la quantité consommée, en kg, pour l'année 2008 et en ordre décroissant.

On remarquera que globalement la consommation entre 2004 et 2008 pour une même molécule reste sensiblement équivalente ou augmente, sauf pour quelques molécules comme la capécitabine, le carboplatine, le trastuzumab, le tegafur, la dacarbazine et la doxorubicine. Pour ces six molécules on constate une chute de la consommation entre 2004 et 2008 qui correspond en fait à la sortie des médicaments cytotoxiques de la réserve hospitalière initiée en 2004 et au développement des hospitalisations à domicile.

Molécules	Quantités en 2004 (kg)	Quantités en 2008 (kg)	Molécule	Quantités en 2004 (kg)	Quantités en 2008 (kg)
Fluorouracile	1632,9	1730,6	Fotemustine	1,43	1,31
Gemcitabine	339,21	379,28	Panitumumab	-	1,28
Mitotane	95,9	233,75	Anagrelide	-	1,21
Cyclophosphamide	236,02	220,87	Temsirolimus	-	1,19
Hydroxycarbamide	117,93	157,76	Carboplatine	64,38	1,13
Cytarabine	111,7	129,52	Lomustine	0,37	1,08
Ifosfamide	121,38	102,85	Dacarbazine	18,65	0,92
Bevacizumab	-	87,12	Tretinoïne	1,84	0,9
Lapatinib	-	86,14	Thioguanine	1,93	0,9
Méthotrexate	73,05	74,22	Daunorubicine	0,77	0,76
Capécitabine	2620,99	69,8	Vinblastine	0,29	0,71
Pipobroman	0,19	66,93	Alemtuzumab	-	0,67
Cetuximab	7,38	55,03	Tegafur	86,51	0,5
Temozolomide	29,23	53,54	Pemetrexed	0,92	0,5
Irinotecan	33,89	46,58	Amsacrine	0,16	0,39
Etoposide	332,84	41,11	Thiotépa	0,21	0,3
Rituximab	32,52	37,88	Mitoxantrone	0,29	0,27
Procarbazine	1,4	34,4	Nilotinib	-	0,22
Oxaliplatine	20,34	33,47	Miltefosine	-	0,22
Paclitaxel	27,29	28,12	Bortezomib	-	0,21
Docetaxel	16,41	27,39	Topotecan	0,1	0,21
Bexarotène	8,24	23,62	Idarubicine	0,13	0,17
Cisplatine	17,31	22,74	Vincristine	0,13	0,15
Sunitinib	-	20	Clofarabine	-	0,13
Epirubicine	18,77	17,57	Pirarubicine	0,03	0,12
Vinorelbine	6,29	12,92	Doxorubicine	7,94	0,07
Streptozocine	7,43	8,34	Vindesine	0,05	0,061
Imatinib	8,12	7,38	Trioxyde d'arsenic	0,02	0,053
Erlotinib	-	5,63	Porfimère sodique	0,01	0,04
Fludarabine	1,06	5,51	Cladribine	0,02	0,029
Trastuzumab	15,05	4,64	Busulfan	0,15	0,028
Mercaptopurine	2,98	4,48	Melphalan	1,1	0,02
Chlorambucil	0,03	3,98	Alitretinoïne	-	0,018
Altretamine	3,21	3,05	Raltitrexed	0,03	0,017
Mitomycine C	0,63	3,01	Trabectedine	-	0,013
Aminolevulinate	-	2,39	Pentostatine	-	0,008
Estramustine	6,38	2,38	Chlormétine	0,03	0,008
Mitoguazone	1,03	1,68	Ibritumomab	-	0,003
Carmustine	1,41	1,47	Bleomycine	0,66	0

Tableau 2 - Consommation nationale d'anticancéreux dans les hôpitaux en 2004 et 2008, Garric (2010)

## 2.2. Données de consommation des établissements hospitaliers en 2010

Parmi les cinquante produits les plus vendus aux établissements hospitaliers et aux collectivités en 2010 (Annexe VI), nombreuses sont les molécules appartenant à la classe des néoplasiques. Cette classe est d'ailleurs la classe la plus vendue sur le marché hospitalier avec un chiffre d'affaire de 1661 millions d'euros en 2010 avec 4.6% de croissance par rapport à l'année 2009.

## 2.3. Données de consommation locale, exemple du CHB

### 2.3.1. Présentation du CHB

Le centre Henri Becquerel situé à Rouen depuis 40 ans, est le Centre de Lutte contre le Cancer de Haute-Normandie, présentant le statut d'Etablissement Privé à but non lucratif participant au service public hospitalier. Le CHB est principalement orienté vers les activités de chirurgie, d'hématologie et d'oncologie médicale avec 122 lits d'hospitalisation, 36 places d'hospitalisation de jour et 13 salles de consultations. Chaque année 25000 personnes ont recours aux services du Centre (nombre de consultations, examens, traitements, hospitalisation).

### 2.3.2. Données de consommation des anticancéreux au CHB

Le tableau suivant regroupe les consommations, en grammes, d'anticancéreux au CHB de 2006 à 2009. Les molécules sont classées en ordre décroissant selon leur consommation moyenne sur ces quatre années.

Molécules	2006 (en g)	2007 (en g)	2008 (en g)	2009 (en g)	Moyenne (en g)
Cytarabine	1978,01	2809,00	3167,38	2446,90	10401,29
Cyclophosphamide	2165,17	2182,38	2368,01	2068,81	8784,37
5 Fluorouracile	1885,25	2648,04	2181,84	1740,61	8455,74
Ifosfamide	1491,13	1388,23	1661,93	1714,15	6255,43
Asparaginase	762,40	1346,00	1736,00	802,80	4647,20
Trastuzumab	484,92	774,40	967,78	739,61	2966,72
Rituximab	581,20	632,88	736,36	692,71	2643,14
Méthotrexate	577,55	388,12	498,88	474,30	1938,84
Carboplatine	264,88	265,01	270,99	246,89	1047,77
Bevacizumab	0,28	35,12	351,01	622,70	1009,11
Epirubicine	203,83	225,33	219,21	178,74	827,12

Molécules	2006 (en g)	2007 (en g)	2008 (en g)	2009 (en g)	Moyenne (en g)
Etoposide	171,06	207,68	210,97	209,09	798,80
Paclitaxel	183,38	145,89	199,27	218,58	747,13
Dacarbazine	193,34	174,30	168,09	204,36	740,09
Docétaxel	133,55	122,72	124,98	127,30	508,55
Cetuximab	28,42	58,39	71,37	231,33	389,50
Doxorubicine	67,39	55,48	76,99	69,66	269,52
Azacitidine	18,26	28,36	81,52	131,14	259,26
Cisplatine	63,87	72,02	58,13	55,71	249,74
Procarbazine	7,05	84,10	60,78	38,05	189,98
Irinotecan	1,66	13,66	53,33	51,56	120,21
Vinorelbine	23,76	27,44	28,94	19,14	99,27
Carmustine	24,67	29,18	25,90	17,96	97,71
Mitoguazone	8,00	23,20	44,52	16,88	92,59
Gemcitabine	20,30	23,51	23,39	19,98	87,18
Daunorubicine	20,30	23,51	23,39	19,91	87,11
Melphalan	16,52	24,08	22,36	15,84	78,80
Oxaliplatine	14,16	20,97	22,39	19,83	77,36
Pemetrexed	0,93	11,83	24,45	19,03	56,23
Nélarabine	0,00	0,00	0,00	43,97	43,97
Ecuzimab	0,00	11,40	3,60	19,50	34,50
Capécitabine	0,00	30,40	0,00	0,00	30,40
Bléomycine	6,46	7,12	6,35	8,13	28,07
Amsacrine	4,45	5,03	6,59	7,33	23,40
Alemtuzumab	3,96	4,24	6,07	5,29	19,55
Streptozocine	0,00	7,15	11,75	0,00	18,90
Busulfan	3,97	0,84	2,24	9,37	16,42
Fludarabine	3,87	2,95	3,46	5,03	15,30
Aflibercept	0,00	0,00	9,97	4,18	14,14
Vinblastine	3,22	3,11	2,94	3,43	12,70
Hydroxycarbamide	0,00	0,00	10,25	0,00	10,25
Mercaptopurine	1,75	5,78	0,00	0,88	8,40
Bortezomib	1,42	2,35	1,66	2,47	7,90
Lomustine	2,92	2,56	1,26	0,44	7,18
Mitoxantrone	1,28	1,44	1,52	1,69	5,92
Bendamustine	0,00	0,00	0,00	5,91	5,91
Vincristine	1,11	1,11	1,52	1,28	5,02
Topotécan	0,26	0,57	1,47	1,70	4,00
Mitomycine C	1,05	0,58	0,66	0,73	3,02
Fotémustine	0,00	0,53	0,54	1,65	2,72
Idarubicine	0,29	0,53	0,73	1,03	2,57
Clofarabine	0,00	0,00	0,36	1,56	1,91
Pentostatine	0,38	0,41	0,64	0,33	1,76
Vindésine	0,45	0,42	0,38	0,40	1,64
Thiotépa	0,11	0,00	1,46	0,00	1,58
Chlorméthine	0,00	0,52	0,55	0,38	1,45
Cladribine	0,13	0,09	0,06	0,05	0,32
Gemtuzumab	0,05	0,05	0,07	0,16	0,32
Dactinomycine	0,08	0,04	0,02	0,07	0,21
Decitabine	0,00	0,00	0,08	0,00	0,08

Tableau 3 - Données de consommation d'anticancéreux au CHB, de 2006 à 2009

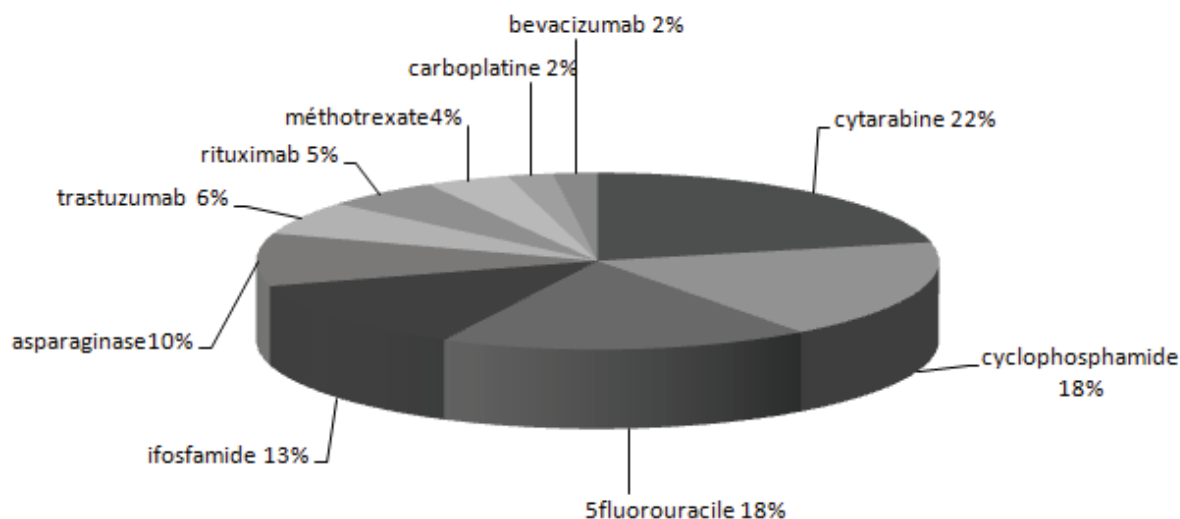


Figure 12 - Les dix anticancéreux les plus consommés au CHB entre 2006 et 2009

## 2.4. Etude des données de consommation

Dans les données nationales présentées par Besse (2010) figurant dans le tableau 2 (en kg), les données de consommation du CHB figurant dans le tableau 3 (en g) n'ont pas été prises en compte, une étude comparative peut donc être intéressante afin de juger si la consommation locale est cohérente avec la consommation nationale (voire si elle en est représentative).

Même si les anticancéreux consommés au CHB ne sont pas proportionnels à la consommation nationale, la cytarabine, le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile, l'ifosfamide, le rituximab, le méthotrexate, le bevacizumab, l'étoposide, le paclitaxel, le docétaxel et le cétuximab se retrouvent parmi les vingt premières molécules consommées aussi bien au niveau national qu'au CHB en 2008.

Une certaine cohérence est donc observée au niveau des molécules utilisées cependant les quantités consommées au CHB ne sont pas représentatives de la consommation nationale comme la comparaison des figures 12 et 13 le montre.

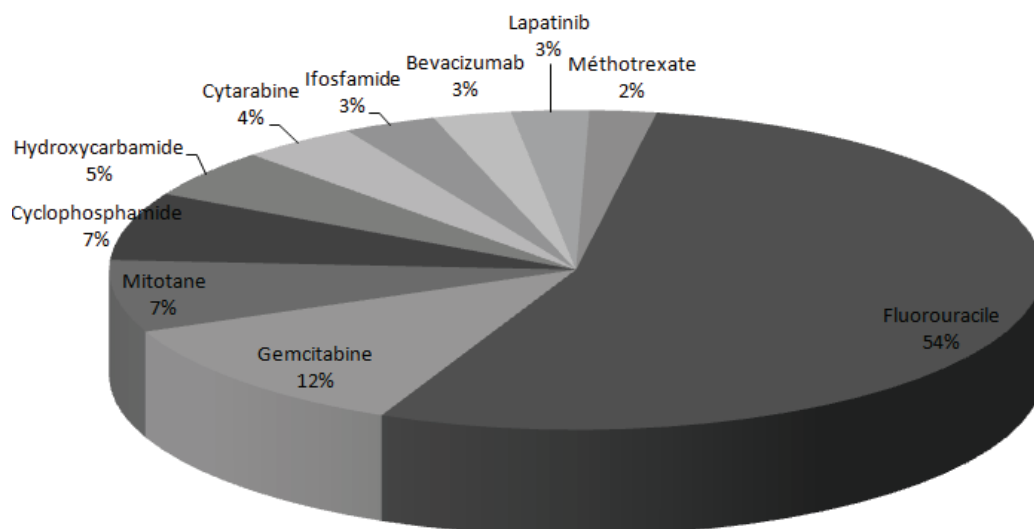


Figure 13 – Les dix anticancéreux les plus consommés au niveau national en 2008

Aussi il est intéressant d'étudier les caractéristiques des cinq molécules les plus consommées aussi bien au CHB qu'au niveau national, afin d'évaluer leur présence et leur rémanence dans les milieux aquatiques.

## 2.5. Etude des principaux anticancéreux

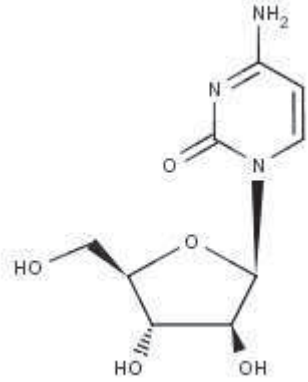
### 2.5.1. La cytarabine, ATC L01BC01

La cytarabine est un antimétabolite isolé à partir d'une éponge des Caraïbes. Analogue de la cytosine dont le ribose est remplacé par un arabinose, la cytarabine ou cytosine arabinoside est donc un antiprimidique. Elle est rapidement transformée en métabolite actif, l'aracytosine triphosphate (ara-CTP) par des phosphorylations successives par la désoxycytidine. Le métabolite actif s'incorpore alors à l'ADN en lieu et place du ribonucléotide, bloquant ainsi sa synthèse par une inhibition directe de l'ADN polymérase.

Environ 80% de la dose de cytarabine est éliminée en 24h par voie urinaire, dont 80 à 90% sous forme de métabolite inactif (ara-U), le reste étant éliminée sous forme inchangée.

Kiffemeyer et al. (1998) estiment que la cytarabine présente dans les eaux usées est

dégradée par le système de boues activées des STEP à hauteur de 80% en 10 jours, et 60% en 14 jours en présence d'autres cytostatiques.

DCI	Cytarabine
Spécialités	Aracytine®, Depocyte®
Formule brute	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Formule développée	
Poids moléculaire	243.22 g.mol <sup>-1</sup>
Point de fusion	215.5°C
Log Kow	- 2.460
Solubilité	Soluble dans l'eau
Excrétion urinaire	10 % Forme native Arabinofuranosyluracile (inactif) Uracile-arabinoside (inactif)

### 2.5.2. Le 5-Fluorouracile, ATC L01BC02

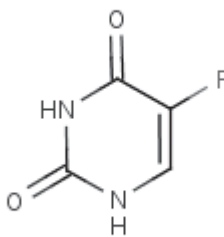
Le fluorouracile est également un antagoniste pyrimidique, analogue fluoré de l'uracile produit par synthèse totale. Le 5FU est transformé en métabolites actifs, le 5-fluorouridine triphosphate (FUTP) qui s'incorpore à l'ARN, ce qui interfère avec sa synthèse et sa fonction, et le 5-fluoro-désoxyuridine monophosphate (5-dUMP) qui inhibe la thymidylate synthétase, conduisant à une déplétion thymidine monophosphate.

Le 5FU est éliminé par la voie respiratoire sous forme de CO<sub>2</sub> (60 à 80%), plus faiblement par voie fécale et significativement par voie rénale. Dans les urines, 20% du 5FU sont éliminés



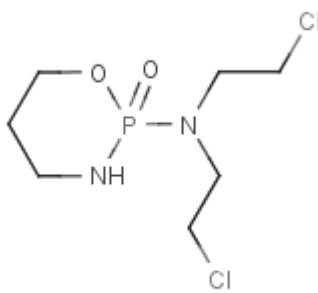
sous forme native principalement pendant la première heure suivant l'administration et 80% du 5FU est inactivé en 5-fluoro-5,6-dihydrouracile, lui-même métabolisé en 5-Alpha-fluoro-bêta-alanine, 5-Acide alpha-fluoro-bêta-guanidopropionique et 5- Acide alpha-fluoro-bêta-uréidopropionique.

Kiffemeyer et al. ont montré que le fluorouracile était biodégradé à 100% par un inoculum de boues activées, qu'il soit seul ou en présence d'autres cytostatiques, et la rapidité de la biodégradation dépend de la concentration initiale en 5FU.

DCI	5-Fluorouracile
Spécialités	Fluorouracile Merck®, Fluorouracile Teva®
Classification CIRC	Groupe 3
Formule brute	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Formule développée	
Poids moléculaire	130.08 g.mol <sup>-1</sup>
Point de fusion	282°C
Log Kow	- 0.84
Solubilité	Soluble dans les mélanges méthanol-eau
Excrétion urinaire	10 %Forme native Alpha-fluoro-bêta-alanine (inactif) Acide alpha-fluoro-bêta-guanidopropionique (inactif) Acide alpha-fluoro-bêta-uréidopropionique (inactif) Dihydro-5-fluorouracile (actif)

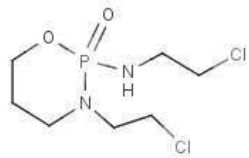
### 2.5.3. Le cyclophosphamide, ATC L01AA01

Le cyclophosphamide est un agent alkylant dérivé de la classe des moutardes à l'azote, caractérisées par un groupement bis-(2-chloroéthyl). Le cyclophosphamide est en effet une oxazophorine, pro-médicament qui nécessite une activation hépatique formant le 4-hydroxycyclophosphamide en état d'équilibre tautomérique avec l'aldophosphamide. Ce dernier est transformé en moutarde phosphoramidate, responsable de mono- ou bis-alkylations de l'ADN, et d'acroléine présentant une forte toxicité vésicale.

DCI	cyclophosphamide
Spécialités	Endoxan®
Classification CIRC	Groupe 1
Formule brute	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P
Formule développée	
Poids moléculaire	261.10 g.mol <sup>-1</sup>
Point de fusion	49.5 - 53°C
Log Kow	0.63
Solubilité	Très soluble dans l'eau et l'acétone
Excrétion urinaire	5 à 25% Forme native 4-hydroxycyclophosphamide (actif) Moutarde phosphoramidate (actif) Acroléine (actif) Aldophosphamide (actif) 4-kéto-cyclophosphamide (inactif) Carboxyphosphamide (inactif)

#### 2.5.4. L'ifosfamide, ATC L01AA06

L'ifosfamide est un agent alkylant dérivé de la classe des moutardes à l'azote. Tout comme le cyclophosphamide, l'ifosfamide est une oxazophorine, pro-médicament qui nécessite une activation hépatique formant le 4-hydroxyphosphamide en état d'équilibre tautomérique avec l'aldophosphamide. Ce dernier est transformé en moutarde phosphoramidate, responsable de mono- ou bis-alkylations de l'ADN, et d'acroléine.

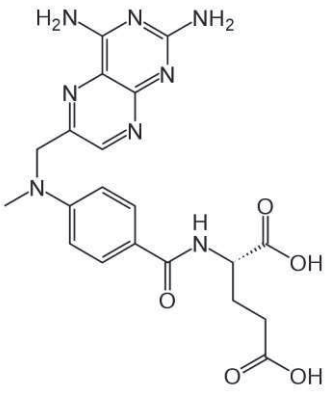
DCI	ifosfamide
Spécialités	Holoxan®
Classification CIRC	Groupe 3
Formule brute	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$
Formule développée	
Poids moléculaire	$261,09g.mol^{-1}$
Point de fusion	$39-41^{\circ}C$
Log Kow	0,86
Solubilité	Très soluble dans l'eau
Excrétion urinaire	Forme native 4-hydroxyphosphamide (actif) Moutarde phosphoramidate (actif) Acroléine (actif) Aldoifosfamide (actif)

#### 2.5.5. Le méthotrexate, L01BA01

Préparé par synthèse totale, le méthotrexate est un analogue de l'acide folique présentant trois mécanismes d'action : principalement une inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase qui catalyse la formation de folates réduits à partir de l'acide folique et

secondairement une inhibition du transport actif des folates (d'où une dépression cellulaire en folates et une accumulation intra-cellulaire en méthotrexate) et inhibition de la thymidilate synthase.

55 à 88% du méthotrexate sont éliminés dans les urines en 24 heures, en effet 60 à 90% sont éliminés sous forme inchangée et 1 à 10% sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Cependant si l'administration se fait en plusieurs prises par jour, l'élimination semble moins importante sur 24 heures.

DCI	Méthotrexate
Spécialités	Metobject®, Novatrex®
Classification CIRC	Groupe 3
Formule brute	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>
Formule développée	
Poids moléculaire	454,46 g.mol <sup>-1</sup>
Log Kow	- 1,85
Solubilité	Insoluble dans l'eau et l'alcool
Excrétion urinaire	60 à 90% Forme native 7-hydroxyméthotrexate (inactif)

Les cinq anticancéreux étudiés présentent un log Kow inférieur à 4 et des métabolites urinaires actifs et sont donc susceptibles de se retrouver dans les milieux hydriques environnementaux. La suite de cette thèse a pour objectif de répertorier les données bibliographiques relatives à ces anticancéreux.

### **3. Législation relative à la gestion des effluents hospitaliers**

L'élimination des déchets chimiques hospitaliers est soumise à une réglementation stricte (DASRI...) abordée au paragraphe 2.2.2.1 mais la législation concernant les effluents hospitaliers, riches en résidus médicamenteux issus de la métabolisation au sein du corps humain décrite précédemment, est non-spécifique et peu stricte.

Les établissements hospitaliers exerçant certaines activités ou possédant certaines installations (stockage de gaz médicaux, blanchisserie, chauffage, radiologie...) ont le statut d'installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), et sont donc obligés de respecter un certain nombre de recommandations, notamment en matière de rejets liquides.

L'arrêté du 2 février 1998 du Code de l'environnement fixe des valeurs limites de concentrations pour un certain nombre de paramètres physico-chimiques (température, pH, MES, DBO, DCO, azote total, phosphore total) ainsi qu'en terme de micropolluants (chrome hexavalent, cyanure, plomb, cuivre, chrome, nickel, zinc, manganèse, étain, fer, aluminium, fluor et leurs composés, composés organiques halogénés, hydrocarbures totaux). Ces paramètres sont des indicateurs grossiers de pollution, peu adaptés aux dangers spécifiques que représentent les effluents liquides hospitaliers.

La circulaire n°429 du 8 avril 1975 relative aux problèmes d'hygiène dans les établissements hospitaliers recommande pour les établissements de soins raccordés au réseau public (raccord nécessitant une autorisation préalable de la collectivité selon l'article L.35-8 du CSP) un simple dégrillage et une désinfection poussée des rejets infectieux s'il existe un service de contagieux. Pour les hôpitaux non raccordés à une STEP, ceux-ci doivent gérer l'épuration de leurs effluents en les dirigeant vers un bassin de régulation des flux et en entreprenant une épuration biologique complète associée ou non à une désinfection. Dans les deux cas cette circulaire recommande une séparation des eaux usées et des eaux pluviales.

Il existe une législation particulière concernant les rejets de médecine nucléaire énoncée dans l'arrêté du 30 octobre 1981 avec obligation de stocker les urines des patients auxquels ont été administrés des radioéléments. Pour les produits dont la période radioactive est très courte (inférieure à 6 jours) et courte (de 6 à 71 jours) le stockage s'effectue dans des cuves

dédiées à cet usage et pour une durée permettant de diminuer significativement la radioactivité et au terme de laquelle le contenu des cuves peut alors être rejeté dans le réseau d'assainissement tandis que pour les produits dont la période de radioactivité est longue (supérieure à 71 jours) l'élimination se fait selon une filière spécifique après tri et stockage.

A ces arrêtés et circulaires s'ajoute une réglementation générale en matière d'assainissement, non spécifique des effluents hospitaliers. Ainsi l'article L2224-8 du Code Général des Collectivités Territoriales, modifié par la loi n°2010-788 du 12 juillet 2010 (portant sur l'engagement national pour l'environnement) déclare « les communes compétentes en matière d'assainissement des eaux usées » elles doivent ainsi réaliser un schéma d'assainissement collectif et assurer « le contrôle des raccordements au réseau public de collecte, la collecte, le transport et l'épuration des eaux usées ainsi que l'élimination des boues produites ». Le Code Général des Collectivités Territoriales aborde également le sujet du paiement d'une redevance d'assainissement à l'article R2224-19 dont le montant dépend de l'importance, de la nature et des caractéristiques du déversement.

## 4. Ecotoxicité et biodégradation des anticancéreux

### 4.1. Ecotoxicité

Peu de données d'écotoxicité sont retrouvées dans la littérature au sujet des anticancéreux. Concernant les anticancéreux ciblés, Besse (2010) a relevé les valeurs mesurées lors de différentes études pour le 5FU et le méthotrexate.

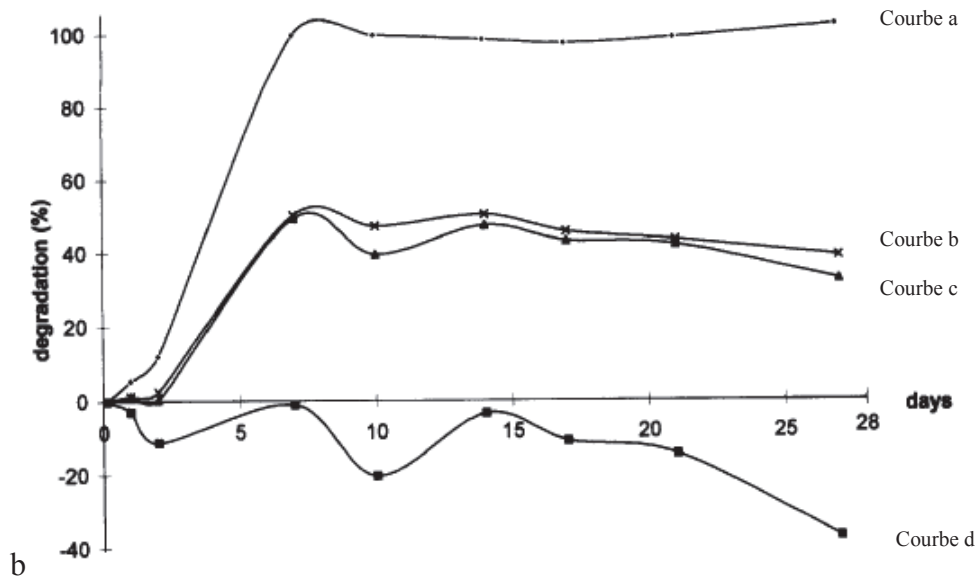
Molécule	Organisme	Critère	Valeur	Concentration (mg/l)	Références
Méthotrexate	<i>V.fischerii</i>	luminescence	CE <sub>50</sub>	1220	Henschel et al. 1997
	<i>S.subspicatus</i>	croissance	CE <sub>50</sub> 72 h	260	
	<i>T. pyriformis</i>	croissance	CE <sub>50</sub> 48 h	45	
	<i>D. magna</i>	immobilisation	CE <sub>50</sub> 48 h	> 1000	
	<i>B. rerio</i>	survie	CE <sub>50</sub> 96 h	85	
	<i>X. laevis</i>	croissance	CE <sub>50</sub> 96 h	0.015	Bantle et al. 1994
Fluorouracile	<i>V. fischerii</i>	luminescence	CE <sub>10</sub>	0.122	Backhaus et al. 1999
	<i>P. promelas</i>	croissance	LOEC 120 h	20	De young et al. 1996

Tableau 4 - Valeurs d'écotoxicité retrouvées pour les anticancéreux cytotoxiques, Besse (2010)

## 4.2. Biodégradabilité des anticancéreux

La biodégradabilité des cytotoxiques est indépendante de leur mode d'action et de leur structure, la plupart ont une faible biodégradabilité. Les données bibliographiques concernant l'étude de la biodégradabilité des anticancéreux sont peu nombreuses.

Kümmerer et al. en 1997 ont étudié la biodégradation de l'ifosfamide par le test de Zahn-Wellens (figure 14).



Courbe a : biodégradation du témoin (diéthylèneglycol), Courbe b : biodégradation de l'ifosfamide et du diéthylèneglycol dans le même tube, Courbe c : biodégradation calculée de l'ifosfamide, Courbe d : biodégradation de l'ifosfamide

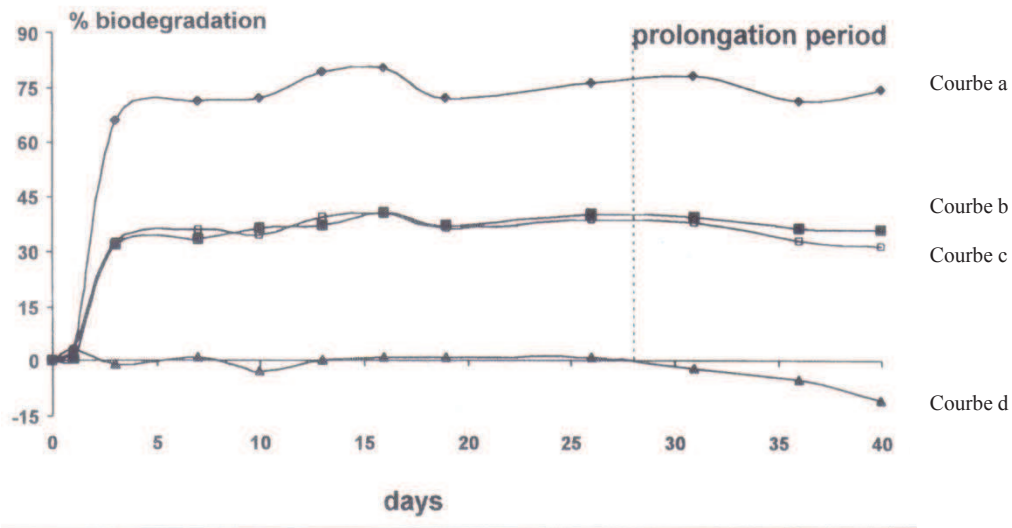
**Figure 14 - Biodégradation de l'ifosfamide par le test modifié de Zahn-Wellens, Kümmerer et al. (1997)**

Aucune dégradation n'a été observée pour l'ifosfamide, et cela peu importe le milieu aqueux dans lequel il se trouvait (eau potable, eaux usées communales, effluents hospitaliers).

Ils ont également réalisé un test de simulation de station d'épuration avec spectrométrie de masse couplée à chromatographie en phase gazeuse, et seuls 3% de l'ifosfamide semblent éliminés, l'adsorption sur les boues étant considérée comme négligeable.

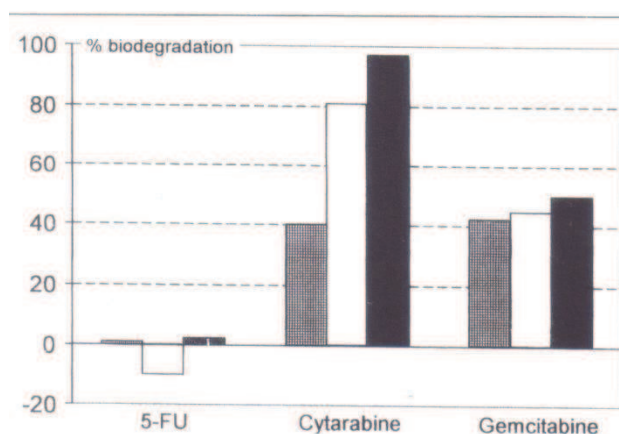
En 2000, Kümmerer et al. ont complété leur étude de la biodégradabilité d'agents anti-tumoraux en étudiant celles du fluorouracile, de la cytarabine, et de la gemcitabine à partir des eaux usées de l'hôpital universitaire de Freiburg et de cinq autres hôpitaux allemands. Le 5-fluorouracile n'a pas été dégradé lors du test en flacon fermé (figure 15), même après une

prolongation du test de 40 jours, ni lors du test de Zahn-Wellens. Pour la cytarabine, la biodégradation lors du test du flacon fermé n'a commencé qu'après une durée de trois semaines et a atteint 85% de biodégradation au bout de 40 jours, la biodégradation s'approche des 100% avec le test de Zahn-Wellens. La gemcitabine, quand à elle, a été dégradée à hauteur de 42% en 28 jours et la biodégradation ne s'est que peu améliorée lors de la prolongation des tests. Sa dégradation par le test de Zahn-Wellens est légèrement supérieure (figure 16).



Courbe a : biodégradation du contrôle (acétate de sodium) ; Courbe b : biodégradation calculée du 5-fluorouracile et de l'acétate de sodium ; Courbe c : biodégradation du 5-fluorouracile et de l'acétate de sodium dans le même tube ; Courbe d : dégradation du 5-fluorouracile

**Figure 15 - Test du flacon fermé avec le 5-fluorouracile, Kümmerer et al.-Ahmad (1997)**



Biodégradation par le test en flacon fermé après 28 jours (colonnes grises), après 40 jours (colonnes blanches), et par le test de Zahn-Wellens (colonnes noires)

**Figure 16 - Tests de biodégradabilité de trois anticancéreux, Kümmerer et al.-Ahmad (1997)**



En 2000, Kümmerer et al. ont comparé la biodégradabilité de deux isomères du métabolite actif commun au cyclophosphamide et à l'ifosfamide.

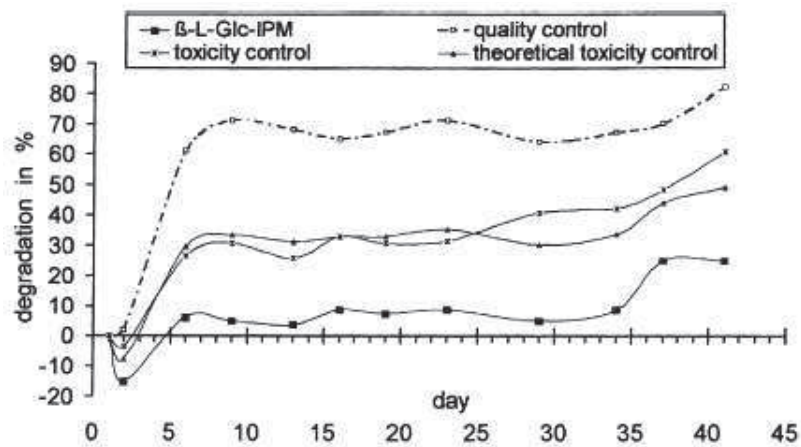


Figure 17 - Biodégradabilité du β-L-Glc-IPM par l'essai en flacon fermé, Kümmerer et al., 2000

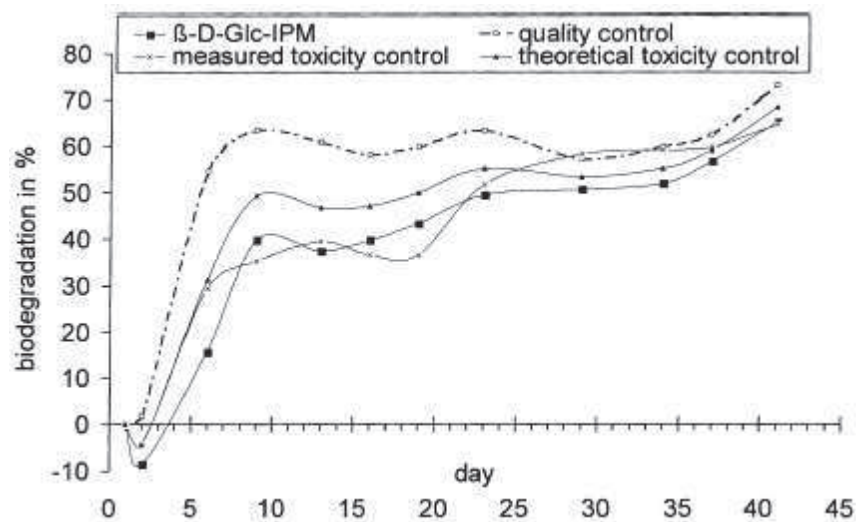


Figure 18 - Biodégradabilité du β-D-Glc-IPM par l'essai en flacon fermé, Kümmerer et al., 2000

L'isomère D a été plus dégradé que l'isomère L dans l'essai du flacon fermé (53% en 28 jours, 66% en 40 jours pour l'isomère D contre 7 et 28% pour l'isomère L).

## **5. Etude de la génotoxicité des effluents hospitaliers**

### **5.1. Méthodes d'évaluation du potentiel génotoxique des eaux**

#### **5.1.1. Test de mutagénicité d'Ames**

Ce test a été décrit par Ames et al. en 1975, et revu par Maron et Ames en 1983.

Le principe de ce test consiste à évaluer la capacité d'une substance à induire une réversion His<sup>+</sup> chez des souches mutagènes de la bactérie *Salmonella typhimurium*. En effet les souches bactériennes utilisées portent une mutation spécifique His<sup>-</sup> qui les rend auxotrophes vis-à-vis de l'histidine c'est-à-dire qu'elles ne peuvent se développer que dans un milieu possédant cet acide aminé qu'elles sont incapables de synthétiser.

En présence d'une substance mutagène il y a réversion His<sup>+</sup>, c'est-à-dire que les bactéries deviennent prototrophes vis-à-vis de l'histidine et sont ainsi capables de synthétiser cet acide aminé et donc de se développer.

La substance potentiellement mutagène est donc mise en contact avec les bactéries dans un milieu constitué d'agar mou associé à de faibles quantités d'histidine (ce qui permet de s'assurer que la réplication de l'ADN peut se faire), ainsi les cellules auxotrophes pour l'histidine se développeront pendant quelques heures jusqu'à épuisement de l'histidine du milieu, et ensuite seuls les révertants poursuivront leur croissance.

Le test d'Ames a été adapté au milieu liquide avec l'utilisation de microplaques, on parle alors de test de fluctuation d'Ames (décrit par Legault et al. en 1994) qui est couramment utilisé dans l'étude de la génotoxicité des eaux usées.

Le test de fluctuation d'Ames détecte les effets génotoxiques par substitution de paire de bases (sur les souches TA100 et TA102) et par décalage du cadre de lecture du fait de l'insertion ou délétion de nucléotides (sur les souches TA98).

Il est souvent associé aux souches une fraction métabolique hépatique (généralement fraction S9 issu de foie de souris) qui permet d'introduire dans ce test in-vitro un aspect important des mammifères.

Le test de fluctuation d'Ames présente plusieurs avantages par rapport au test classique d'Ames. En effet sa sensibilité est plus élevée et il permet la mesure sur des volumes d'échantillons plus importants et donc la détection de composés génotoxiques présents à des concentrations plus faibles sans requérir une méthode de concentration des échantillons.

La méthode la plus commune de l'évaluation des données du test *Salmonella* est la « règle des deux fois » qui stipule que le doublement du taux de réversions spontanées à une ou deux concentrations chimiques constitue une réponse positive. Cette règle stipule également que si un composé double ou plus la fréquence moyenne de mutation spontanée obtenue sur une journée de tests, alors il est considéré comme nettement mutagène.

Un résultat est dit positif, donc le composé est considéré comme mutagène, s'il produit une augmentation reproductible et dose-dépendante chez une ou plusieurs souches de Salmonelle. Si le nombre de révertants n'est pas le double du nombre de colonies de fond, le composé est considéré comme faible mutagène.

Un résultat est dit négatif, donc le composé est considéré comme non-mutagène, si aucune augmentation reproductible et dose-dépendante du nombre de colonies révertantes n'est observée dans deux expériences indépendantes.

Si un composé ne peut être clairement identifié comme mutagène ou non-mutagène, les résultats sont classés comme non-concluants.

Les résultats sont exprimés en ratio de mutagénicité (MR) qui correspond à la moyenne des révertants induits sur la moyenne des révertants spontanés dans le milieu témoin.

### **5.1.2. Le SOS chromotest**

Ce test, décrit en 1993 par Quillardet et Hofnung, repose sur le système de réparation mis en œuvre lors de la survenue d'une lésion de l'ADN, appelé réponse SOS.

Chez une souche PQ37 d'*Escherichia coli* un gène LacZ responsable de la synthèse de  $\beta$ -galactosidase est couplé au gène SfiA qui est impliqué dans la réponse SOS. Ainsi lorsqu'une

modification de l'ADN apparaît suite à l'action d'un composé génotoxique, la réponse SOS est déclenchée et le gène SfiA est induit et avec lui le gène LacZ ce qui se traduit par la production de  $\beta$ -galactosidase, quantifiable par dosage colorimétrique à 405 nm.

L'activité génotoxique mesurée est exprimée par le facteur d'induction (IF) qui correspond au ratio de l'activité  $\beta$ -galactosidase dans l'échantillon par l'activité  $\beta$ -galactosidase dans le solvant de contrôle (échantillon témoin constitué d'eau stérile).

L'interprétation de la positivité d'un échantillon diffère selon les auteurs. Un échantillon est considéré comme avoir induit une réponse SOS quand le facteur d'induction est supérieur à 1,5 ou 2 (selon les études) et quand l'activité  $\beta$ -galactosidase est significativement augmentée par rapport au solvant de contrôle et quand le résultat est reproductible.

Le SOS chromotest a été proposé comme une alternative plus rapide et plus simple que le test d'Ames, basé sur la supposition que les deux tests reflétaient un mécanisme d'action commun. Or il a été prouvé depuis que ces deux tests sont complémentaires et que leur utilisation simultanée permet de cibler des composés d'une plus grande diversité.

## 5.2. Mesures de la génotoxicité des effluents hospitaliers

Les eaux usées, notamment hospitalières, constituent un milieu complexe constitué entre autres de composés chimiques, de produits pharmaceutiques, des excréta. Certaines de ces substances, comme les médicaments anticancéreux, sont suspectées d'être impliquées dans le développement de certains cancers observés ces dernières années.

Les eaux usées hospitalières sont constituées de nombreux composés génotoxiques mais en raison de la diversité de ces composés et de leur faible concentration il est impossible de les mesurer individuellement, mais l'on peut déterminer la génotoxicité globale du mélange à l'aide des tests biologiques cités auparavant.

Plusieurs études ont prouvé que les eaux usées hospitalières présentent une génotoxicité non-négligeable.

De juin 1991 à octobre 1992, Giuliani et al. ont mesuré la génotoxicité d'eaux usées hospitalières à Zurich à l'aide de l'umuC test (équivalent du SOS chromotest). 108 échantillons sur 851, soit 13%, ont présenté un IF supérieur ou égal à 2 lors de trois périodes de mesures (9% des échantillons positifs en janvier 1991, 19% en décembre 1991, 10% en octobre 1992).

Jolibois et Guerbet (2005) ont mesuré la génotoxicité des effluents du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen entre mai 2001 et avril 2003.

Les résultats du SOS chromotest et du test de fluctuation d'Ames sont listés dans les tableaux 5 et 6.

	Concentration testée (%)	Janvier 2003		Avril 2003	
		IF	SD	IF	SD
Lundi	3,3	1.12	0.07	1.13	0.04
	33	<b>1.54</b>	<b>0.08</b>	<b>2.03</b>	<b>0.04</b>
Mardi	3,3	1.00	0.09	2.03	0.01
	33	<b>1.70</b>	<b>0.11</b>	<b>1.79</b>	<b>0.29</b>
Mercredi	3,3	1.02	0.10	0.92	0.01
	33	1.42	0.05	<b>1.56</b>	<b>0.12</b>
Jeudi	3,3	1.04	0.03	1.14	0.28
	33	<b>1.55</b>	<b>0.08</b>	<b>2.03</b>	<b>0.08</b>
Vendredi	3,3	1.08	0.08	1.11	0.03
	33	<b>1.78</b>	<b>0.25</b>	<b>2.15</b>	<b>0.07</b>
Samedi	3,3	1.03	0.09	1.13	0.07
	33	<b>1.52</b>	<b>0.16</b>	<b>1.82</b>	<b>0.05</b>
Dimanche	3,3	1.07	0.03	1.18	0.20
	33	<b>1.51</b>	<b>0.03</b>	<b>2.02</b>	<b>0.22</b>
Proportion d'échantillon génotoxique		6/7 (86%)		7/7 (100%)	

Les échantillons toxiques sont indiqués en gras ; IF = facteur d'induction ; SD = déviation standard

**Tableau 5 - Résultats du SOS chromotest, Guerbet&Jolibois (2005)**

	C (%)	Janvier 2003						Avril 2003					
		TA 98		TA 100		TA 102		TA 98		TA 100		TA 102	
		MR	SD	MR	SD	MR	SD	MR	SD	MR	SD	MR	SD
Lundi	1	0.50	0.71	1.38	0.18	1.00	0.07	0.75	0.35	0.83	0.24	<b>1.14</b>	<b>0.09</b>
	10	0.50	0.71	1.75	0.35	0.79	0.16	0.25	0.35	0.67	0.24	0.60	0.13
	20	0.00	0.00	<b>2.88</b>	<b>0.08</b>	0.39	0.55	0.75	0.35	0.67	0.00	0.40	0.05
Mardi	1	0.50	0.71	1.00	1.06	1.15	0.17	0.75	0.35	0.58	0.12	<b>1.20</b>	<b>0.03</b>
	10	0.00	0.00	2.25	1.06	0.71	0.17	0.00	0.00	0.67	0.71	0.56	0.03
	20	0.00	0.00	1.50	0.35	0.09	0.12	0.25	0.35	1.58	0.35	0.46	0.11
Mercredi	1	1.50	2.12	0.88	0.53	<b>1.32</b>	<b>0.07</b>	1.25	0.35	1.00	0.47	<b>1.16</b>	<b>0.03</b>
	10	1.00	0.00	1.25	0.35	0.80	0.03	0.00	0.00	0.50	0.24	0.62	0.02
	20	0.00	0.00	1.13	0.18	0.26	0.36	0.00	0.00	0.83	0.47	0.50	0.12
Jeudi	1	0.50	0.71	0.88	0.53	1.09	0.12	1.75	0.35	1.33	0.24	<b>1.22</b>	<b>0.02</b>
	10	0.00	0.00	1.00	0.00	1.05	0.14	0.75	0.35	0.92	0.12	0.89	0.08
	20	0.00	0.00	2.00	0.71	0.39	0.55	0.25	0.35	1.58	0.12	1.03	0.07
Vendredi	1	1.50	2.12	1.00	0.35	0.96	0.16	0.75	1.06	0.67	0.24	<b>1.30</b>	<b>0.03</b>
	10	0.50	0.71	1.38	0.18	0.90	0.07	<b>3.75</b>	<b>1.06</b>	0.50	0.24	0.72	0.06
	20	0.00	0.00	1.63	0.53	0.33	0.47	2.25	1.06	0.17	0.00	0.52	0.04
Samedi	1	0.00	0.00	0.88	0.18	1.06	0.05	1.00	0.71	0.58	0.35	<b>1.22</b>	<b>0.02</b>
	10	0.00	0.00	1.25	0.00	0.84	0.09	0.50	0.00	0.42	0.35	0.64	0.04
	20	0.00	0.00	0.75	0.00	0.27	0.38	0.25	0.35	0.83	0.24	0.46	0.07
Dimanche	1	2.00	0.00	1.25	0.35	<b>1.29</b>	<b>0.10</b>	0.75	0.35	0.50	0.24	<b>1.23</b>	<b>0.01</b>
	10	0.00	0.00	0.88	0.18	0.96	0.02	0.25	0.35	0.33	0.24	0.55	0.02
	20	0.50	0.71	1.13	0.88	0.15	0.21	0.25	0.353	1.00	0.47	0.40	0.08
Proportion d' échantillons génotoxiques		0/7 (0%)		1/7 (14%)		2/7 (29%)		1/7 (14%)		0/7 (0%)		7/7 (100%)	

Les échantillons génotoxiques sont indiqués en gras ; C = concentration testée ; MR = ratio de mutagénicité ; SD = standard déviation

**Tableau 6 - Résultats du test de fluctuation d'Ames, Guerbet&Jolibois (2005)**

Sur un total de 38 échantillons testés 31 sont positifs sur au moins l'un des tests (soit 82%), la variabilité des réponses obtenues tend à montrer une grande diversité des composés responsables de cet effet. Ces résultats reflètent le fort caractère génotoxique des effluents de l'hôpital étudié, même si ces résultats ne peuvent être étendus aux effluents des autres hôpitaux français du fait de l'influence de paramètres divers et variés (tels que la taille et les activités de l'hôpital, la composition des effluents...) sur la génotoxicité.

Gupta et al. (2009) ont mesuré la génotoxicité des effluents de trois hôpitaux indiens en juillet 2007 et en janvier 2008 par l'intermédiaire du test de fluctuation d'Ames (tableau 7).

Hôpital	Quantité de l'échantillon (µL)	TA 98				TA 100				TA 102			
		Juillet 2007		Janvier 2008		Juillet 2007		Janvier 2008		Juillet 2007		Janvier 2008	
		- S9	+ S9	- S9	+ S9	- S9	+ S9	- S9	+ S9	- S9	+ S9	- S9	+ S9
Escorts	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
	50	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
	100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
All India Institute of Medical sciences	2	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	5	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	10	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
	50	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+
	100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Apollo	2	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
	50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Proportion d'échantillon génotoxique		12/15	11/15	12/15	12/15	5/15	8/15	6/15	7/15	5/15	5/15	5/15	1/15

+ = ratio de mutagenicité > 2 ; - = ratio de mutagenicité < 2 ; S9 = fraction métabolique

**Tableau 7 - Résultats du test de fluctuation d'Ames, Gupta et al. (2009)**

### 5.3. Recherche et identification de molécules anticancéreuses

Certains auteurs se sont intéressés plus particulièrement à la recherche de certaines molécules anticancéreuses. La détection de ces molécules est parfois limitée par les moyens analytiques actuels.

#### 5.3.1. Méthodes d'extraction

Les effluents hospitaliers sont des matrices complexes et la méthode la plus utilisée pour extraire une molécule donnée d'un échantillon de ce milieu liquide complexe est l'extraction sur phase solide.

### **5.3.2. Méthodes d'analyse**

Plusieurs méthodes de dosage sont disponibles pour déterminer la concentration en substance active dans les matrices aqueuses, le choix de la technique utilisée dépend de plusieurs facteurs : la sensibilité (seuil de détection), les propriétés physico-chimiques...

Pour obtenir un haut degré de sélectivité, il est important d'utiliser des méthodes chromatographiques (CLHP, CPG) couplées à des systèmes d'identification par spectrométrie de masse. Les deux méthodes les plus utilisées dans la littérature sont la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse et la chromatographie en phase liquide couplée à spectrométrie UV.

### **5.3.3. Résultats des études**

En 1996, Steger-Hartmann et al. ont mesuré le cyclophosphamide et l'ifosfamide dans des effluents hospitaliers à des concentrations respectives de  $146\text{ng.L}^{-1}$  et  $24\text{ng.L}^{-1}$ . Kümmerer a également mis en évidence  $109\text{ ng.L}^{-1}$  d'ifosfamide dans des effluents hospitaliers en 1997 puis en 2000 de l'ifosfamide à des concentrations variant de  $0.006$  à  $1.9\text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  et du cyclophosphamide de  $0.02$  à  $4.5\text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  dans des effluents d'un hôpital spécialisé en oncologie.

Catastini et al. ont, dans le cadre d'une convention passée entre l'Inca et l'Afsset en 2008, mené une étude dont l'objectif était de mieux connaître le niveau de contamination par les molécules anticancéreuses dans les effluents de deux sites hospitaliers. Cinq molécules ont été retenues pour cette étude : l'ifosfamide, le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide, l'étoposide, le méthotrexate.

Les bâtiments 1.1 et 1.2 sont des bâtiments accueillant un service oncologique, le bâtiment 2.1 accueille un service d'hématologie adulte, tandis que dans le bâtiment 2.2 se situe un service d'oncologie pédiatrique. Les concentrations maximales mesurées et le nombre d'échantillons où les molécules ont été détectées sont regroupés dans le tableau 8.



	Hôpital 1			Hôpital 2		
	Sortie bâtiment 1.1	Sortie bâtiment 1.2	Sortie hôpital 1	Sortie bâtiment 2.1	Sortie bâtiment 2.2	Sortie hôpital 2
5-FU	4.9 (5/6)	6.7 (4/6)	Nd (0/6)	2.3 (1/6)	3.8 (1/6)	0.03 (1/6)
Cyclophosphamide	3.1 (3/5)	4.1 (4/5)	0.3 (1/5)	4.4 (4/5)	Nd (0/5)	0.9 (4/5)
Ifosfamide	1.2 (2/4)	Nd (0/4)	0.9 (3/4)	3.9 (2/4)	3.1 (1/4)	0.2 ((1/4)
Etoposide	0.11 (2/5)	0.11 (1/5)	0.11 (1/5)	5 (5/5)	0.5 (2/5)	0.6 (2/5)
Méthotrexate	0.1 (2/6)	0.03 (2/6)	Nd (0/6)	28.7 (2/6)	16 (3/6)	0.12 (5/6)

Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de fois où les molécules ont été détectées pendant la campagne de mesure.

**Tableau 8 - Concentrations maximales mesurées dans les effluents hospitaliers (en  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ), Catastini et al. (2008)**

Cette étude a confirmé la capacité des techniques analytiques actuelles à doser certaines molécules anticancéreuses dans des matrices complexes environnementales complexes telles que des effluents de réseaux sanitaires, à des concentrations de l'ordre du  $\text{ng.L}^{-1}$ . Elle a mis en exergue la présence de molécules anticancéreuses utilisées en thérapeutiques humaines dans les effluents hospitaliers à des concentrations non négligeables. Cependant, les quantités effectivement rejetées dans le réseau d'eaux usées ne sont pas en appréciable en l'état, du fait du manque de données relatives aux débits des rejets hospitaliers.

En 2007, Mahnik et al. ont évalué la présence de quatre agents anticancéreux (5-fluorouracile, doxorubicine, épirubicine, daunorubicine) dans les effluents de l'hôpital universitaire de Vienne.

Le 5-fluorouracile a été mesuré jusqu'à des concentrations de  $124 \mu\text{g.L}^{-1}$ , l'épirubicine et la doxorubicine ont été détecté jusqu'à  $1.35 \mu\text{g.L}^{-1}$ , tandis que l'épirubicine et la daunorubicine n'ont pas été détectés dans ces effluents, sachant que pendant les périodes d'échantillonnage ces deux molécules n'ont été administrée que sporadiquement.

## **6. Efficacité des STEP**

Bien que les stations d'épuration des effluents urbains n'aient jamais été conçues pour éliminer des molécules organiques comme les médicaments présents à des concentrations variant du nanogramme au microgramme, leur efficacité vis-à-vis de ces contaminants est tout de même notable. Bien sûr l'élimination des résidus médicamenteux est très variable selon le

type de traitement mis en oeuvre dans les stations d'épuration, le temps de rétention hydraulique, l'âge des boues et de la saison.

Dans leur étude menée en 2003 à Rouen, Guerbet et Jolibois ont comparé l'efficacité de deux stations d'épuration pour éliminer la génotoxicité des eaux usées notamment hospitalières. Les deux stations d'épuration fonctionnaient selon un même modèle : prétraitement, traitement primaire par décantation et traitements biologiques secondaires par boues activées. Elles différaient cependant en termes de taille et de capacité de traitement (STEP A > STEP B) et en terme de nature des influents (eaux usées industrielles, hospitalières et domestiques pour la STEP A et uniquement domestiques pour la STEP B).

En janvier 2003, 7 mesures ont été effectuées dans les effluents de la STEP A, aucun des échantillon n'était génotoxique que ce soit avec le SOS chromotest ou avec le test de fluctuation d'Ames. En avril 2003, 7 nouveaux échantillons ont été prélevés dans les effluents de la STEP A et 7 dans les effluents de la STEP B, aucune génotoxicité n'a été mis en évidence avec le SOS chromotest ni avec le test de fluctuation d'Ames.

Ces résultats mettent en exergue une élimination des composés génotoxiques par les procédés mis en œuvres dans ces deux stations d'épurations.

En 2008 Gupta et al. ont étudié l'efficacité du traitement instauré à l'hôpital Escorts en Inde : filtration et aération, suivies par une chloration.

Les échantillons filtrés et aérés qui ont été collectés ont montré une mutagénéicité positive avec un ratio de mutagénicité supérieur à 2, mais cette mutagénicité a été légèrement réduite par le processus de filtration et d'aération. Après la chloration la mutagénicité a été encore réduite même si les échantillons présentent encore une faible activité mutagène.

En 2008, Catastini et al. ont mené une étude sur la présence de cinq anticancéreux (5-fluorouracile, cyclophosphamide, iosfamide, étoposide, méthotrexate) dans le milieu aquatique, notamment pour juger de l'efficacité d'une station d'épuration sur l'élimination de ces molécules.

Le 5-fluorouracile et l'étoposide n'ont été détectés ni en entrée ni en sortie de station (sur 6

et 5 échantillons respectivement pour chaque molécules) ; de faibles concentrations (0.03 à 0.4  $\mu\text{g.L}^{-1}$  en entrée de STEP ; 0.3  $\mu\text{g.L}^{-1}$  en sortie de STEP) de cyclophosphamide ont été mesurées avec une détection de la molécule dans deux échantillons sur cinq en entrée de station et dans un échantillon sur cinq en sortie de station ; 0.03  $\mu\text{g.L}^{-1}$  d'ifosfamide ont été détectés dans deux prélèvements sur quatre en entrée de station et 0.1  $\mu\text{g.L}^{-1}$  dans deux prélèvements sur quatre en sortie de station. Enfin, le méthotrexate a été mesuré à de très faibles concentrations : 0.03 à 0.12  $\mu\text{g.L}^{-1}$  en entrée de station (détection dans cinq échantillons sur six) et 0.03  $\mu\text{g.L}^{-1}$  en sortie de station (détection dans trois échantillons sur six).

Cette étude montre que les molécules détectées à l'entrée de la station d'épuration ont été systématiquement retrouvées à la sortie de celle-ci, suggérant qu'une contamination de l'eau de la rivière dans laquelle sont rejetés les effluents est possible.

Albasi et al. (2009) ont évalué l'efficacité d'un bioréacteur à membrane et de la nanofiltration sur l'élimination du cyclophosphamide et de ses métabolites (à travers différents paramètres : distribution de la taille des particules, rendement d'épuration de la DCO, colmatage de la membrane de l'azote ainsi que l'activité des boues activées).

L'élimination du cyclophosphamide et du 4-kéto-cyclophosphamide (son métabolite) est d'environ 75% après 130 jours de fonctionnement malgré des soucis de colmatage. De plus il s'avère que le cyclophosphamide, malgré un coefficient de partage faible, semble avoir une forte proportion à l'adsorption alors que le 4-kéto-cyclophosphamide ne s'adsorbe pas du tout.

Kümmerer et al.-Ahmad ont mesuré en 2008 les concentrations de cyclophosphamide et d'ifosfamide dans les influents et effluents de stations d'épuration (figure 19).

La STEP ne semble pas éliminer correctement l'ifosfamide qui reste présent dans les effluents à des concentrations relativement élevées ; quand au cyclophosphamide, étant présent à de plus faibles concentrations, il ne semble pas être présent ou du moins détecté dans les effluents de la station d'épuration.

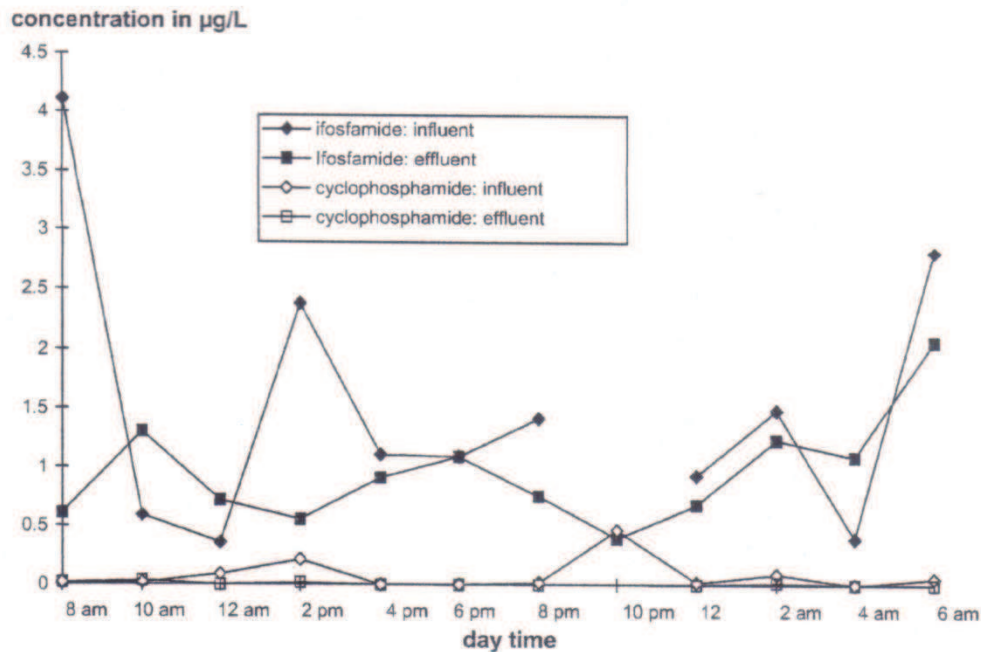


Figure 19 - Concentrations du cyclophosphamide et de l'ifosfamide dans les influents et effluents de STEP, Kümmerer et al.-Ahmad (2010)

En 1999 Rey et al. ont étudié l'efficacité de l'ozonation sur les cytostatiques nitrés antimétabolites (5-fluorouracile, cytarabine...). Les résultats ont montré une inactivation des antimétabolites en 45 minutes et par 16 à 18 mg.L<sup>-1</sup> d'ozone.

Fracasso et al. en 1992 ont évalué la mutagénicité des influents et des effluents de trois stations d'épuration présentant des procédés de traitement différents. Les trois stations fonctionnent avec un traitement primaire de type sédimentation suivi par une clarification avec boues activées secondaires. La station A ne possède aucun traitement tertiaire tandis que les STEP B et C présentent un traitement tertiaire, respectivement par filtration à travers de la bentonite (argile) et à travers du sable et du charbon activé.

Les traitements primaire et secondaire n'ont entraîné aucune réduction de l'activité mutagène qui paraît même croître, phénomène qui peut être dû à la présence des bactéries utilisées lors du processus de purification (qui activent probablement des substances promutagènes). Le traitement tertiaire mis en œuvre dans les STEP B et C réduit une grande majorité de la mutagénicité des eaux.

En 2004, Tauxe-Würsch a recherché la présence de tamoxifène et de 5-fluorouracile dans les effluents de deux stations d'épurations suisses, à Lausanne et à Morges. Ces deux stations présentent des procédés de traitements similaires : boues activées, précipitation chimique à l'aide de FeCl<sub>3</sub> suivi par une clarification secondaire. Alors que dans tous les prélèvements des influents des deux stations le tamoxifène et le 5-fluorouracile sont détectés, aucune de ces molécules ne sont détectées dans les effluents.

Mullot (2007) et Besse (2010) ont fait une synthèse des études de mesures des concentrations des molécules anticancéreuses dans différents type d'eaux usées. Les concentrations mesurées dans les effluents de stations d'épuration sont regroupées dans le tableau 9.

Molécule	Année	Concentrations mesurées (ng.L <sup>-1</sup> )	Nombre de mesures	Référence
Bléomycine	Non précisé	11 à 19	Non précisé	Halling-Sorensen et al.. 1998
Cyclophosphamide	2002-2005	4 à 11	5	Buerge e tal. 2006
	1995	nd à 17	10	Steger-Hartmann et al.. 1997
	2002	nd à 8	12	Metcalfé et al.. 2003
	Non précisé	0.6	9	Zuccato et al.. 2005
	é	nd		Kanda et al.. 2003
Ifosfamide	1995	Nd à 40	6	Kümmerer et al.. 1997
	1996-1997	nd à 2900	Non précisé	Ternes 1998
Méthotrexate	Non précisé	nd	8	Alvarez et al.. 2005
	2004	nd à 12.6	8	Castiglioni et al.. 2005
Tamoxifène	2002	nd à 40	30	Ashton et al.. 2004
	2004	146 à 369	3	Roberts et Thomas 2006
	2004	nd	13	Tauxe Wuersch et al.. 2006

**Tableau 9 - Concentrations mesurées en molécules anticancéreuses dans les effluents de stations d'épuration**

## **7. Efficacité des traitements de potabilisation**

Rowney et al. (2009) ont étudié l'efficacité des traitements d'épuration de l'eau de la Tamise. Celle-ci subit des traitements de filtration, d'ozonation puis une seconde filtration à travers des grains de charbon activé et enfin une chloration/désinfection. Bien que toutes ces techniques aient montré une élimination satisfaisante de nombreux produits pharmaceutiques en laboratoire, cette élimination varie selon les composés. Très peu d'informations existent sur les performances des stations d'épuration vis-à-vis des médicaments cytotoxiques.

La filtration sur charbon activé semble être le meilleur procédé pour éliminer les contaminants organiques naturels et synthétiques de l'eau potable et semble être plus adapté aux molécules hydrophobes plutôt qu'aux composés polaires comme les médicaments anticancéreux.

L'ozonation est souvent associée au traitement par charbon activé, en général 90% des produits pharmaceutiques sont dégradés par 13,2 mg.L<sup>-1</sup> d'ozone mais les agents alkylants comme le cyclophosphamide semblent être moins dégradés (46% pour le cyclophosphamide). Cependant la compagnie de traitement de l'eau de la Tamise n'utilise que 5 mg.L<sup>-1</sup> d'ozone pour traiter l'eau destinée à la consommation soit trois fois moins que la quantité utilisée en laboratoire.

Rey et al. (1999) ont étudié l'inactivation d'anti-métabolites (5-fluorouracile, cytarabine, méthotrexate) par l'ozone : 16 à 18 mg.L<sup>-1</sup> d'ozone inactivent 300 à 500 mg.L<sup>-1</sup> de ces molécules. La gemcitabine et la fludarabine qui sont également des antimétabolites sont susceptibles de répondre de la même manière à l'ozonation.

En Italie en 1985, Monarca et al. ont évalué la mutagénicité de trois types d'eau potable :

- une eau issue d'un lac, qui subit un traitement conventionnel : pré-chloration, floculation, filtration et enfin post-chloration.
- une eau provenant d'une rivière, traitée de la même manière que la précédente.
- une eau de source, supposée non-polluée et donc traitée uniquement par chloration.

Après traitement de potabilisation, le test de fluctuation d'Ames a mis en évidence que six échantillons de l'eau du lac sur sept présentaient une mutagénicité positive, deux sur sept pour l'eau de la rivière et aucun pour l'eau de source.

Plusieurs études portant sur l'évaluation du risque semblent conclure que de faibles niveaux de produits pharmaceutiques dans l'eau potable sont peu susceptibles d'avoir des conséquences sur la population adulte en général et que des milliers de millions de litres devront être consommés pour atteindre une dose entraînant des effets nocifs. Toutefois, la question des médicaments qui agissent sur la synthèse ou la réplication de l'ADN chez des populations plus vulnérables, comme les nouveau-nés et jeunes enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées n'ont pas encore été spécifiquement abordées et nécessitent un examen plus approfondi.

## **8. Evaluation de l'exposition aux anticancéreux**

Besse (2010) a calculé les valeurs des PEC pour les anticancéreux consommés en 2004 et 2008 (selon les données de consommation de l'AFSSAPS et du CLB). Les valeurs calculées sont très faibles dans la majorité des cas (inférieures à  $0.1 \text{ ng.L}^{-1}$ ), seules quatre molécules présentent des PEC supérieures à  $10 \text{ ng.L}^{-1}$  : l'hydroxycarbamide, la capécitabine, le fluorouracile et l'imatinib. Dix-neuf molécules affichent des valeurs comprises entre 1 et  $10 \text{ ng.L}^{-1}$ , ce sont la gemcitabine, le cyclophosphamide, l'estramustine, le mitotane, l'erlotinib, la cytarabine, le lapatinib, l'ifosfamide, la mercaptopurine, le bevacizumab, le carboplatine, le méthotrexate, le rituximab, le pipobroman, le nilotinib, le trastuzumab, le cetuximab, la temozolomide et l'irinotecan. Compte tenu du fait que ni le métabolisme ni les taux d'abattement dans les STEP ne sont pris en compte dans le calcul de ces valeurs, les concentrations réelles dans le milieu seront certainement encore plus faibles.

Les valeurs calculées paraissent cohérentes avec les valeurs mesurées (même ordre de grandeur). Du point de vue de l'exposition, le risque lié à la majorité des molécules anticancéreuses est limité du fait de concentrations très faibles.

Molécule	PEC 2004 (ng/l)	PEC 2008 (ng/l)	Molécule	PEC 2004 (ng/l)	PEC 2008 (ng/l)
Hydroxycarbamide	131,43	156,13	Aminolevulinate	-	0,05
Capecitabine	59,84	117,24	Thioguanine	0,04	0,05
Fluorouracile	38,59	39,57	Carmustine	0,03	0,04
Imatinib	13,33	19,95	Mitoguazone	0,02	0,04
Gemcitabine	7,74	8,66	Fotemustine	0,03	0,03
Cyclophosphamide	6,43	6,98	Panitumumab	-	0,03
Estramustine	8,87	6,57	Anagrelide	-	0,03
Mitotane	2,19	5,34	Temsirolimus	-	0,03
Erlotinib	-	3,40	Bléomycine	0,02	0,02
Cytarabine	2,68	3,05	Daunorubicine	0,02	0,02
Lapatinib	-	2,65	Alemtuzumab	-	0,02
Ifosfamide	2,77	2,35	Vinblastine	0,01	0,02
Mercaptopurine	2,33	2,17	Amsacrine	0,004	0,009
Bevacizumab	-	1,99	Thiotepa	0,005	0,008
Carboplatine	1,47	1,91	Mitoxantrone	0,007	0,006
Methotrexate	2,69	1,71	Miltefosine	-	0,005
Rituximab	0,74	1,65	Bortezomib	-	0,005
Pipobroman	1,44	1,53	Topotecan	0,002	0,005
Nilotinib	-	1,34	Idarubicine	0,003	0,004
Trastuzumab	0,34	1,28	Vincristine	0,003	0,003
Cetuximab	0,17	1,26	Clofarabine	-	0,003
Temozolomide	0,67	1,22	Pirarubicine	0,001	0,003
Irinotecan	0,77	1,06	Vindésine	0,001	0,001
Etoposide	7,60	0,94	Trioxyde d'arsenic	0,001	0,001
Tegafur	1,98	0,85	Porfimère sodique	0,000	0,001
Paclitaxel	0,62	0,88	Cladribine	0,000	0,001
Pemetrexed	0,02	0,85	Busulfan	0,003	0,001
Procarbazine	0,38	0,79	Raltitrexed	0,001	0,001
Oxaliplatine	0,46	0,76	Pentostatine	-	0,001
Dacarbazine	0,43	0,67	Alitrétinoïne	-	0,0004
Docetaxel	0,37	0,63	Trabectedine	-	0,0003
Bexarotene	0,19	0,54	Chlormétine	0,013	0,0002
Cisplatine	0,40	0,52	Ibritumomab tiuxetan	1,7808	0,0001
Sunitinib	-	0,46			
Epirubicine	0,43	0,40			
Doxorubicine	0,18	0,38			
Vinorelbine	0,14	0,30			
Streptozocine	0,17	0,19			
Chlorambucil	0,15	0,19			
Fludarabine	0,07	0,13			
Melphalan	0,09	0,11			
Tretinoïne	0,04	0,07			
Lomustine	0,01	0,07			
Altretamine	0,07	0,07			
Mitomycine C	0,05	0,07			

Tableau 10- PEC des anticancéreux en 2004 et 2008, Besse (2010)



Compte tenu du faible nombre de données disponibles et des très faibles niveaux de concentration rapportés pour les cytotoxiques, il est nécessaire de confirmer leur présence dans l'environnement aquatique, une telle démarche risquant d'être confrontée à des problèmes d'ordre analytique puisque pour la plupart des molécules, les concentrations attendues sont inférieures au  $\text{ng.L}^{-1}$ .

A l'heure actuelle, on ne sait rien des possibles effets liés à l'exposition chronique des organismes aquatiques à de très faibles niveaux de concentration en anticancéreux, on ne peut donc pas conclure sur le risque que posent ces molécules, ce qui rejoint les conclusions émises par Johnson et al. (2008) ; le risque aigu étant, comme pour les autres classes médicamenteuses, négligeable.

Encore une fois, ce sont les effets liés à l'exposition à un mélange de plusieurs molécules, chacune à des concentrations très faibles, de l'ordre du  $\text{ng.L}^{-1}$ , qu'il faut évaluer. Les essais sur molécules isolées, surtout si les gammes de concentrations sont très supérieures aux concentrations environnementales, n'apportant aucune information exploitable.

De plus les protocoles de chimiothérapie se basent souvent sur des combinaisons de plusieurs molécules jouant sur des mécanismes ou des cinétiques d'actions différents dans le but d'obtenir des effets additifs ou synergiques et d'améliorer le bénéfice thérapeutique. La prise en compte de ce type de démarche pourrait permettre la mise en place d'essais sur des mélanges pertinents.

## **Troisième partie : solutions à envisager**

# **1. Améliorer la connaissance de l'impact environnemental des médicaments : recommandations du CGED**

Le conseil général de l'environnement et du développement durable recommande, entre autres, de :

- réviser les lignes directrices relatives à l'évaluation du risque environnemental du dossier d'AMM afin de disposer d'une connaissance effective du devenir et des effets des médicaments dans l'environnement.
- rendre obligatoire pour les médicaments existants la connaissance de leur devenir et de leurs effets environnementaux.
- rendre accessibles les données environnementales du dossier d'AMM sur un portail internet identifié.
- intégrer le risque pour l'environnement parmi les facteurs d'évaluation du rapport bénéfice-risque, base de la décision d'AMM.
- donner leur place à l'écotoxicologie et aux écotoxicologues au sein des agences de régulation et dans les commissions d'AMM.
- organiser la recherche autour d'un programme national sur les résidus de produits pharmaceutiques dans l'environnement.
- connaître les concentrations des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques : en les mesurant régulièrement dans les rejets des stations d'épuration les plus importantes, dans leur milieu récepteur et dans les milieux aquatiques sensibles, en assurant la coordination appropriée entre surveillance au titre de l'environnement et surveillance au titre des eaux de consommation.
- dans le cadre de la police des installations classées, imposer de façon systématique pour les effluents de l'industrie du médicament, la recherche des molécules fabriquées, formulées ou conditionnées, et en prévenir le cas échéant le rejet.
- veiller à l'efficacité du système CYCLAMED et à l'amélioration du taux de collecte des médicaments non utilisés.
- vérifier la bonne gestion des déchets liés aux médicaments, à travers celle des déchets à risque des établissements de santé.

## **2. Solutions à mettre en œuvre en amont de la station d'épuration**

### **2.1. La séparation à la source**

En 2007 l'Eawag (institut de recherche de l'eau de Suisse) a étudié la collecte et le traitement séparés des urines afin de contribuer à une meilleure protection des eaux. L'Eawag a créé la technologie NoMix® qui permet la séparation de surines et des nutriments. Ainsi ce qui est excrété dans la partie arrière de la cuvette est évacué comme auparavant vers les égouts par un système de chasse d'eau tandis que dans la partie avant de la cuvette les urines sont interceptées et dirigées avec un minimum d'eau de rinçage vers un réservoir de stockage puis elles seront traitées. Ce procédé permet le recyclage des nutriments par la production d'engrais et une élimination des micropolluants, et d'après l'Eawag il pourrait être utilisé pour le traitement des urines vis-à-vis des rejets médicamenteux.

### **2.2. Le traitement d'épuration à la source**

En 2005 Hartmann et al. estiment que les établissements de santé seront amenés à réaliser eux-mêmes une épuration préalable, soit car elle sera imposé par les collectivités, sous forme de prétraitement plus ou moins poussé ou sous forme d'une station complète permettant un fonctionnement en totale autonomie, soit car les taxes qui leur seront appliquées au titre de la redevance de dépollution seront de plus en plus lourdes et il sera plus rentable financièrement de traiter eux-mêmes leurs effluents.

En 2006 Pauwels et Verstraete estiment qu'un traitement des effluents hospitaliers sur le site même où ils sont produits puis un traitement au niveau de la station d'épuration municipale constitue le traitement le plus sécurisé mais est cher et complexe.

## **3. Améliorer les filières de traitement des eaux**

Les procédés à envisager doivent répondre à certain nombre d'exigences :

- un large spectre d'action afin d'éliminer le plus efficacement possible le plus grand nombre de substances indésirables.

- éviter la formation de sous-produits toxiques ou problématiques lors du processus.
- un procédé facile à mettre en œuvre et ne requérant pas de personnel spécialisé.
- un rapport coût-bénéfice acceptable.

Trois procédés ont montré une efficacité notable pour éliminer les résidus médicamenteux : l'ozonation, l'adsorption sur charbon actif et la filtration sur une membrane dense.

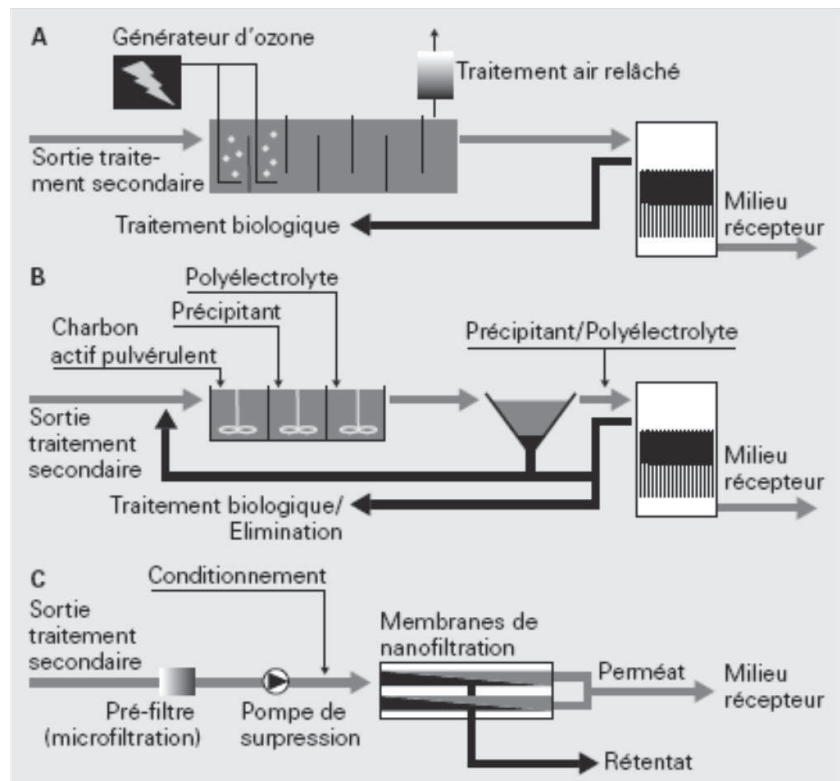


Figure 20 - Schéma simplifié des procédés d'ozonation, adsorption sur charbon actif et nanofiltration, Abegglen (2009)

### 3.1. Ozonation

L'ozonation est un processus applicable à grande échelle, mais dont la manipulation nécessite des mesures de sécurité. L'ozone est un oxydant puissant qui attaque et transforme de nombreuses substances cependant il ne minéralise pas les composés et génère des produits de transformation. De plus il présente une grande instabilité et doit donc être produit à l'aide de beaucoup d'énergie à partir d'air sec ou oxygène liquide.

Lors d'un essai pilote mené à Regensdorf en 2009, il a été prouvé que l'ajout d'une étape

d'ozonation dans la chaîne d'épuration était techniquement et pratiquement faisable mais entraînait un surcoût énergétique et financier de 10 à 20% (variable selon la taille de la station).

### 3.2. L'adsorption sur charbon actif

Ce procédé permet de fixer un grand nombre de contaminants par adsorption, par formation de liaisons de Van der Waals, de valence et de covalence. Les charbons utilisés ont une structure microporeuse dont la taille des plus petits pores est identique à celle des molécules à éliminer. C'est un processus lent dont la capacité d'élimination est limitée par le temps de contact, les phénomènes de compétition avec des matières organiques naturelles, la solubilité des contaminants...

Les composés neutres (non ionisables) hydrophobes et les composés basiques sont facilement adsorbables sur du charbon actif tandis que les composés neutres hydrophiles et les composés acides sont plus difficilement adsorbables.

Il peut y avoir des difficultés à séparer la poudre de charbon de l'eau épurée, ce qui peut être amélioré par l'utilisation d'un processus de sédimentation par précipitation suivi d'une filtration sur sable ou sur membrane. Le charbon actif usagé est ensuite brûlé, ce qui permet une minéralisation totale des micropolluants organiques adsorbés.

### 3.3. Membranes denses

Les membranes denses (procédé de nanofiltration et d'osmose inverse) sont des membranes constituées d'un matériau beaucoup plus perméable à l'eau qu'aux substances dissoutes.

L'osmose inverse est un système de purification très performant basé sur le phénomène de l'osmose qui correspond à l'équilibre spontané des concentrations de deux solutions séparées par une membrane poreuse. En exerçant une pression hydrostatique plus élevée que la pression osmotique sur un des compartiments, les molécules d'eau traversent la membrane

semi-perméable et s'accumulent dans l'autre compartiment.

Cette méthode permet d'éliminer tous les composés présents dans l'eau, elle est actuellement utilisée pour le dessalement d'eau de mer et la production d'eau ultrapure pour l'industrie.

La nanofiltration se rapproche de l'osmose inverse mais fonctionne à pression plus faible.

Un des inconvénients majeur est le colmatage de la membrane qui peut survenir mais qui peut cependant être évité ou du moins réduit par une microfiltration préalable, l'ajout de produits chimiques permettant d'éviter la formation de précipités et/ou le développement de films biologiques ainsi qu'un nettoyage chimique régulier des membranes. La capacité de filtration est assez faible ( $0,2 \text{ m}^3$  d'eau traitée par heure et par  $\text{m}^2$  de membrane) tandis que les besoins énergétiques et les coûts d'exploitation sont nettement plus élevés que pour l'ozonation ou l'adsorption sur charbon actif ( $1 \text{ à } 2 \text{ kWh.m}^{-3}$ ).

Selon Albasi et al. en 2008, les membranes d'osmose inverse présentent une efficacité proche de 100% de rétention quelque soit les conditions. Quand aux membranes de nanofiltration, elles montrent une efficacité supérieure aux stations d'épuration classiques sans pour autant éliminer totalement les molécules toxiques (rétention de 20 à 60%).

### 3.4. Traitement par les rayons ultraviolet

Les rayonnements UV émis par le soleil ont une activité bactéricide et virucide et en présence d'ozone ou de peroxyde d'hydrogène ils engendrent des radicaux  $\text{OH}^\circ$  qui occasionnent des oxydations supplémentaires.

Une lampe à vapeur de mercure produit le rayonnement ultraviolet obtenu par vaporisation du mercure dans l'ampoule, sous l'effet d'un arc électrique. La lampe UV est contenue dans une gaine protectrice en quartz qui la protège de l'eau et qui assure une transmission d'environ 95% des rayons UV (figure 21).

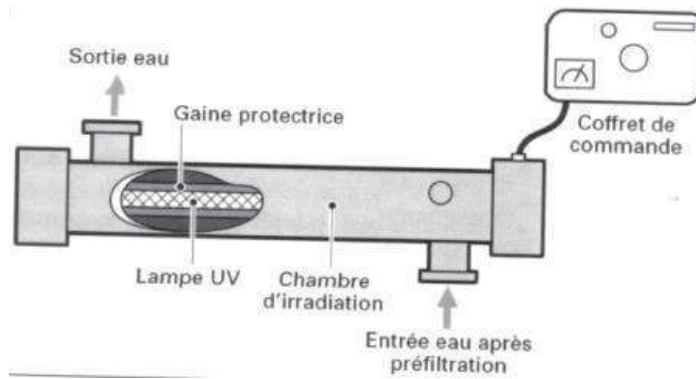


Figure 21 – Traitement par les rayons UV

### 3.5. La station d'épuration Aquaviva de Cannes

Le projet AMPERES a mis en avant la future station d'épuration cannoise Aquaviva qui sera équipée des procédés de traitement les plus innovants (prévue pour décembre 2011). En effet l'épuration des eaux sera réalisée par un bioréacteur à membrane (procédé couplant l'ultrafiltration à un réacteur biologique) qui permettra d'obtenir des rendements épuratoires supérieurs aux obligations réglementaires et qui répondront à la future norme « qualité eau de baignade ». Les eaux de rejets pourront ainsi être utilisées pour l'arrosage des espaces verts ou le nettoyage des voiries.

De plus cette station sera carboneutre c'est-à-dire que les émissions de gaz à effet de serre inhérentes à son activité seront neutralisées ou compensées, notamment par la production d'énergie (valorisation énergétiques des boues, panneaux solaires) et la réutilisation des eaux usées après dépollution.



Figure 22 - Station d'épuration Aquaviva



#### **4. Sensibiliser et éduquer le public et les professionnels de santé**

Une partie des médicaments dispensés aux patients est inutilisée du fait de conditionnements inadaptés à la durée du traitement entraînant une délivrance en excès de la part du pharmacien d'officine, de la non-observance du traitement par le patient, du changement de traitement ou de l'arrêt suite à des effets indésirables, du décès du patient. Il est donc nécessaire de sensibiliser les consommateurs sur l'excédent de médicament délivré et la conduite à tenir vis-à-vis de ceux-ci (CYCLAMED®).

#### **5. Les projets européens et nationaux, vers une prise en compte des rejets médicamenteux et vers une évolution de la réglementation**

De nombreux projets européens ont porté sur les résidus médicamenteux dans les milieux hydriques.

Le programme européen POSEIDON mené par le Centre International de Recherche sur l'Eau et l'Environnement(CIRSEE) entre 2001 et 2004 portait sur l'évaluation des technologies de traitement pour l'élimination des composés pharmaceutiques et des produits d'hygiène dans les eaux potables et usées. Ce programme a permis de réaliser un état des lieux et d'enrichir les connaissances sur la présence des composés et l'efficacité des traitements.

Le projet européen Rempharmawater en 2003 évaluait l'efficacité des techniques d'évaluation et d'élimination des antibiotiques dans les eaux usées.

Un troisième projet européen, le projet KNAPPE (Knowledge and Need Assessment on Pharmaceuticals Products in Environmental waters) démarré en février 2007 visait à étudier les rejets médicamenteux et leurs conséquences sur l'environnement ainsi que les traitements à envisager.

Au niveau national, la France a lancé en 2009 et pour 5 ans, le PNSE 2 (Plan national

Santé Environnement) qui fait suite au PNSE 1 et résulte des engagements pris lors du Grenelle de l'Environnement. L'action n°11 du PNSE 1 (2004-2008) visait à limiter les pollutions des eaux et des sols dues aux pesticides et à certaines substances potentiellement dangereuses, notamment les substances médicamenteuses. Le PNSE 2 a pour ambition de donner une vue globale des principaux enjeux et de caractériser et hiérarchiser les actions à mener pour la période 2009-2013. Il définit un ensemble d'actions communes et concertées tant au niveau national que local. Parmi les mesures phares se trouve l'amélioration de la connaissance et la réduction des risques liés aux rejets de médicaments dans l'environnement.

Les mesures 13 et 14 (chapitre A, plan prévention) du plan national de mobilisation contre le cancer 2003-2007, instauré par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, ont renforcé la lutte contre les cancers professionnels et environnementaux, et recommandé notamment l'étude de résidus d'anticancéreux dans l'eau.

La France a également mis en place un Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux en mai 2011, élaboré par les ministres en charge de la santé et de l'écologie en concertation avec les institutionnels, chercheurs, professionnels de santé et également associations de professionnels, d'usagers, de malades et de défense de l'environnement. Ce plan s'articule autour de 3 axes : l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires, la gestion de ces risques et la recherche.

Tous ces projets révèlent la prise en compte de la problématique des rejets médicamenteux dans les milieux environnementaux par l'Etat et l'Europe et laissent espérer une évolution de la réglementation concernant les rejets médicamenteux dans les milieux hydriques, notamment par les établissements de santé. Mais il faudra patienter avant de voir la problématique particulière des anticancéreux abordée.

# Conclusion

Il est prouvé que les hôpitaux sont une source majoritaire de contamination des milieux hydriques par les résidus de médicaments, notamment les anticancéreux. En effet, comme cette thèse a pu le montrer, les effluents hospitaliers présentent une génotoxicité non-négligeable, génotoxicité résultant notamment de la présence de résidus de médicaments anticancéreux.

Ces résidus semblent pouvoir être neutralisés par certains traitements d'épuration, cependant les traitements actuels semblent insuffisants et/ou inadaptés car des médicaments anticancéreux ou leurs métabolites sont retrouvés à des faibles concentrations dans les milieux hydriques environnementaux.

L'état des connaissances sur la présence et les effets des anticancéreux cytotoxiques dans les eaux de surface est à l'heure actuelle insuffisant pour permettre de conclure. En effet trop peu d'études ont été menées et trop peu de données sont disponibles dans la littérature. De plus une amélioration des techniques analytiques de dosage et de détection est souhaitable afin d'améliorer la précision des mesures et de détecter des molécules présentes qu'à de très faibles niveaux de concentrations dans les milieux hydriques mais dont la possibilité d'effets à long terme ne peut-être exclue.

La multiplication des plans nationaux et européens concernant la problématique des résidus médicamenteux dans les milieux hydriques prouve la prise de conscience des autorités sanitaires et législatives mais la réglementation et les comportements doivent également évoluer dans ce sens afin de conserver une eau qualité.

# **Bibliographie**

Abegglen, C. (2009, octobre). *Eliminer des micropolluants: techniques d'épuration*. Récupéré sur [http://www.eawag.ch/medien/publ/eanews/news\\_67/en67f\\_hollender.pdf](http://www.eawag.ch/medien/publ/eanews/news_67/en67f_hollender.pdf)

Académie nationale de pharmacie. (2008). *Médicaments et environnement*. Récupéré sur [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/1\\_Rapport\\_Med\\_Env\\_version\\_JMH\\_def\\_JPC.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf)

Afsaaps. (s.d.). *Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: chiffres clés 2010*. Récupéré sur <http://www.afssaps.fr/>

Alaux, G., Duru, C., & De Montblanc, J. (2009, mars/avril). L'élimination des déchets d'activités de soins. *Oxymag*, n°105, pp. 14-16.

Albasi, C., Hansel, S., & Castegnaro, M. (2009, mai-juin). Elimination d'une molécule anticancéreuse toxiquedans l'eau par couplage bioréacteur à membrane et nanofiltration. *Techniques Hospitalières*, 715, pp. 80-86.

Ames, B. N., McCann, J., & Yamasaki, E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research*, 31, pp. 347-364.

Aumonier, J. (2003, novembre). Environnement e tmédicaments, L'action de l'industrie pharmaceutique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, tome 61 (6), pp. 378-382.

Banque de Claude Bernard. (s.d.). Récupéré sur <http://www.resip.fr/>

Besse, J.-P. (2010). Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur: évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce. *Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat, spécialité toxicologie de l'environnement*. Université de Metz.

Besse, J.-P., & Garric, J. (2007). *Médicaments à usage humain: risque d'exposition et effets sur le milieu récepteur. Proposition d'une liste de médicaments à surveiller dans les eaux de surface continentales*. Récupéré sur [http://www.norman-network.net/public/library/docs/rmc-medic\\_vf\\_juin2007.pdf](http://www.norman-network.net/public/library/docs/rmc-medic_vf_juin2007.pdf)

Biam. (s.d.). Récupéré sur <http://www.biam2.org/accueil.html>

Bion, Y. (2005). Contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments. *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie*. Université de Paris XI.

Boillot, C. (2008). Evaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur en chimie*. INSA de Lyon.

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 pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie*. Université de Paris XI.

Bouvier, M., François, D., & Guillet, R. (2010). *Médicaments et environnement: la régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental*. Récupéré sur Conseil général de l'environnement et du développement durable: [http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01\\_rapport\\_cle2ef48b.pdf](http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01_rapport_cle2ef48b.pdf)

Castegnaro, M., & Hansel, S. (2006, juillet-août). Les médicaments anticancéreux dans les effluents hospitaliers et domestiques. *Environnement, risques & santé*, 5 (4), pp. 266-269.

Catastini, C., Mullet, J.-U., Boukari, S., & al. (2008). Assessment of antineoplastic drugs in effluents of two hospitals. *European Journal of Water Quality* tome 39 fascicule 2, pp. 171-180.

Catastini, C., Mullet, J.-U., Boukari, S., Mazellier, P., Levi, Y., Cervantes, P., et al. (2008). Identification de molécules anticancéreuses dans les effluents hospitaliers de deux hôpitaux. *European Journal of Water quality*, 39 (2), pp. 171-180.

Catastini, C., Mullet, J.-U., Mazellier, P., Castillo, L., Tordfman, I., Cervantes, P., et al. (2009, mars-avril). Recherche de molécules anticancéreuses dans les effluents hospitaliers. *Techniques Hospitalières*, 714, pp. 56-60.

Cemagref - Suez environnement. (2009). *Identifier et traiter les micropolluants en stations d'épuration pour lutter contre la pollution de l'eau, les résultats, le programme de recherche AMPERES*. Récupéré sur Cemagref: <http://www.cemagref.fr/presse/communiques/le-programme-de-recherche-AMPERES>

Centre Henri Becquerel. (s.d.). Récupéré sur <http://www.becquerel.fr/>

Chèvre, N. (2000). Etude et modélisation des effets écotoxiques d'un micropolluant organique sur *Daphnia magna* et *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur ès sciences*. Ecole polytechnique fédérale de Lausanne.

CIEau. (2010). *Brochure "La qualité de l'eau du robinet"*. Récupéré sur CIEau: <http://www.cieau.com>

CIEau. (s.d.). *Brochure "L'essentiel sur le cycle de l'eau"*. Récupéré sur CIEau: <http://www.cieau.com>

CIRC. (s.d.). Récupéré sur <http://www.cancer-environnement.fr/226-Classification-par-le-CIRC.ce.aspx>

Corvaisier, N. (2000). *Les substances médicamenteuses rejetées dans les eaux urbaines*.

Récupéré sur <http://www.basse-normandie.sante.gouv.fr/drass/environnement/GREEQS/eau/textes/nonreg/SY-02-00A.pdf>

Coubrun, M. (2009). Contamination environnementale par des résidus de médicaments: état des lieux, impact écotoxicologique et aspect réglementaire. *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie*. Université de Caen.

Cyclamed. (2010). Récupéré sur <http://www.cyclamed.org>

Darsy, C., Lescure, I., Payot, V., & Rouland, G. (2002, février). *Effluents des établissements hospitaliers : teneur en microorganismes pathogènes, risques sanitaires, procédures particulières d'épuration et de gestion des boues*. Récupéré sur <http://basse-normandie.sante.gouv.fr/drass/environnement/GREEQS/eau/textes/nonreg/aut-02-02a.pdf>

Delgado Zambrano, L. F. (2009). Bioréacteur à membrane externe pour le traitement d'effluents contenant des médicaments anticancéreux: élimination et influence du cyclophosphamide et de ses principaux métabolites. *Thèse en vue de l'obtention du doctorat spécialité génie des procédés et de l'environnement*. Université de Toulouse.

*Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 november 2001 on the community code relating to the medicinal products for human use.* (28/11/2004). Récupéré sur [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004481.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf)

Dossier du CNHIM. (2004). *Anticancéreux: utilisation pratique, 5ème édition* (Vol. XXV).

Eawag aquatic research. (2007, mars). *La séparation des urines: une chance pour l'épuration des eaux*. Récupéré sur [http://www.eawag.ch/medien/bulletin/archiv/2007/20070307/medieninformation\\_f.pdf](http://www.eawag.ch/medien/bulletin/archiv/2007/20070307/medieninformation_f.pdf)

EMA. (2006, juin). *Guidelines on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*. Récupéré sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500003978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf)

EMA. (2010, juin). *Questions and answers on guidelines on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*. Récupéré sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/04/WC500105107.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105107.pdf)

Emmanuel, E. (2004). Evaluation des risques sanitaires et écotoxicologiques des effluents hospitaliers. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur*. INSA de Lyon.

Evens, E., Perrodin, Y., Blanchard, J.-M., Keck, G., & Vermande, P. (2004). Approche méthodologique de l'évaluation des risques écotoxicologiques des effluents hospitaliers vis-à-

vis de la step locale et de l'écosystème aquatique récepteur. *Déchets, Science et Techniques* , 35, pp. 18-27.

Faure, P., & RizzoPadoin, N. (2003, novembre). Environnement et médicaments, Hôpital et environnement: l'élimination des déchets. *Annales Pharmaceutiques Françaises* , tome 61 (6), pp. 373-377.

Fenet, H. (2008). *Devenir des médicaments dans l'eau*. Récupéré sur Colloque "Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? Des risques à évaluer?": <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Co-ResMedResume.pdf>

Fracasso, M. E., Leone, R., Brunello, F., Monastra, C., Tezza, F., & Storti, P. V. (1992). Mutagenic activity in wastewater concentrates from dye plants. *Mutation Research* , 298, pp. 91-95.

Garric, J. (2008). *La contamination des écosystèmes aquatiques par les médicaments: une nouvelle pollution pour les organismes aquatiques?* Récupéré sur Colloque "Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? Des risques à évaluer?": <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Co-ResMedResume.pdf>

Giuliani, F., Koller, T., Würigler, F., & Widmer, R. M. (1996). Detection of genotoxicity in native hospital waste water by the umuC test. *Mutation Research* , 368, pp. 49-57.

Guerbet, M. (2008). Cours de Toxicologie de 3ème année officine.

Gupta, P., Mathur, N., Bhatnagar, P., Nagar, P., & Srivastava, S. (2009). Genotoxicity evaluation of hospital wastewaters. *Ecotoxicology and environmental safety* , 72, pp. 1925-1932.

Haguenoer, J.-M. (2010). Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique? *Santé publique* , vol 22 (n°3), pp. 325-342.

Haguenoer, J.-M. (2007, juillet). Problèmes posés par les résidus de médicaments dans l'environnement. *Annales pharmaceutiques françaises* , 65 (4), pp. 287-288.

Hartemann, P., Hautemanier, A., & Joyeux, M. (2005). La problématique des effluents liquides hospitaliers. *Hygiènes* , XIII (5), pp. 369-374.

Houeto, P. (2008). *Réglementation et évaluation du risque environnemental des médicaments à usage humain*. Récupéré sur Colloque "Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? Des risques à évaluer?": <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Co-ResMedResume.pdf>

Janex-Habibi, M.-L., Bruchet, A., & Ternes, T. (2004). Effet des traitements d'eau potable



et d'épuration des eaux usées sur les résidus médicamenteux. Résultats du projet Poséidon. *Techniques Sciences et Méthodes* , 11, pp. 59-67.

Johnson, A. C., Jürgens, M. D., Williams, R. J., Kümmerer, K., Kortenkamp, A., & Sumpter, J. P. (2008). Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study. *Journal of hydrology* , 348, pp. 167-175.

Jolibois, B. (2003). Etude du risque génotoxique d'eaux usées hospitalières et urbaines. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences pharmaceutiques, spécialité toxicologie* . Université de Rouen.

Jolibois, B., & Guerbet, M. (2005). Evaluation of industrial, hospital and domestic wastewater genotoxicity with the Salmonella fluctuation test and the SOS chromotest. *Mutation Research* , 565, pp. 151-162.

Jolibois, B., Goullé, J.-P., & Guerbet, M. (novembre 2008). Efficacité de deux stations d'épuration pour éliminer la génotoxicité d'eaux usées urbaines. *Congrès: Les effluents liquides des établissements de santé; Etat des lieux et perspectives de gestion*. Chambéry.

Jolibois, B., Goullé, J.-P., Lacroix, C., & Guerbet, M. (2009, mars-avril). Génotoxicité des eaux usées hospitalières. *Techniques hospitalières* , 714, pp. 37-41.

Jolibois, B., Guerbet, M., & Vassal, S. (2006). Les rejets hospitaliers représentent-ils un risque pour la santé humaine et l'environnement? *Hygiènes* , XIV (4), pp. 285-290.

Joos, M.-E. (2010). Résidus de médicament à usage humain dans l'environnement - Aspects réglementaires. *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie* . Université de Montpellier I.

Joyeux, M. (200-, juillet-août). Résidus médicamenteux et risques sanitaires d'origine hydrique. *Environnement, risques & santé* , 5 (4), pp. 301-314.

Kiffmeyer, T., Götze, H.-J., Jursh, M., & Lüders, U. (1998). Cytotoxics in water. Comment to "trace enrichment, chromatographic separation and biodegradation of cytotoxic compounds in surface water". *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* , 362 (4), pp. 428-429.

Kummar Gautam, A., Kumar, S., & Sabumon, P. (2007). Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. *Journal of environmental management* , 83, pp. 298-306.

Kümmerer, K. (2001, may). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review.

*Chemosphere* , 45, pp. 957-969.

Kümmerer, K., & Al-Ahmad, A. (1997). Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine, and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent. *Acta hydrochimica et hydrobiologica* , 25, pp. 166-172.

Kümmerer, K., & Al-Ahmad, A. (2010). Estimation of the cancer risk to humans resulting from the presence of cyclophosphamide and ifosfamide in surface water. *Environmental Science and Pollution Research* , 17, pp. 486-496.

Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Bertram, B., & Wiessler, M. (2000). Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests influence of glucosidation and stereochemistry. *Chemosphere* , 40, pp. 767-773.

Kümmerer, K., Steger-Hartmann, T., & Meyer, M. (1997). Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Water Research* , 31 (11), pp. 2705-2710.

Langford, K. H., & Thomas, K. V. (2009). Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environment international* , 35, pp. 766-770.

Legault, R., & Blaise, C. (1994, février). Comparative assessment of the SOS chromotest kit and the mutatox test with the Salmonella Plate incorporation (Ames test) and fluctuation tests for screening genotoxic agents. *Environmental toxicology and water quality* , 9 (1), pp. 45-57.

Légifrance. (2011). Récupéré sur <http://www.legifrance.gouv.fr/>

Lenz, K., Mahnik, S., Mader, R., Krenn, P., Hann, S., Koellensperger, G., et al.. (2007). Monitoring, removal and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater. *Water Science and Technology* , 56 (12), pp. 141-149.

Levi, Y. (2003, novembre). Environnement et médicaments, Des molécules à usages thérapeutiques et de diagnostic sont des micropolluants des milieux aquatiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises* , tome 61 (6), pp. 365-372.

Mahnik, S., Lenz, K., Weissenbacher, N., Mader, R., & Fuerhacker, M. (2007). Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system. *Chemosphere* , 66, pp. 30-37.

Maron, D. M., & Ames, B. N. (1983). Revised methods for the Salmonella mutagenicity

test. *Mutation Research* , 113, pp. 173-215.

Michel, E. (2011). Conséquences pour la santé humaine des résidus de médicaments dans l'eau du robinet: analyse des données actuelles. *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie* . Bordeaux.

Ministère de la santé et des solidarités. (2005, septembre). *La qualité de l'eau potable en France, aspects sanitaires et réglementaires*. Récupéré sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_presse-3.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_presse-3.pdf)

Ministère de l'énergie, de l'énergie, du développement durable et de la mer; sports, Ministère de la santé et des. (2011, mai). *Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux*. Récupéré sur <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/PNRM.pdf>

Miquel, G. (2003, mars 19). *Rapport sur la qualité de l'eau et de l'assainissement en France*. Récupéré sur <http://www.senat.fr/rap/102-215-1/102-215-11.pdf>

Monarca, S., Pasquini, R., & Arcaleni, P. (1985). Detection of mutagens in unconcentrated and concentrated drinking water supplies before and after treatment using a microscale fluctuation test. *Chemosphere* , 14 (8), pp. 1069-1080.

Montiel, A. (2006, juillet-août). Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux. *Environnement, risques & santé* , 5 (4), pp. 296-300.

Mulot, J.-U. (2007). Contamination environnementale par des résidus de molécules anticancéreuses: évaluation de la contribution des effluents liquides hospitaliers. *Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie spécialisée* . Université de Paris 5.

Mulot, J.-U. (2009). Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur de l'université de Paris-Sud 11* . Université de Paris-Sud 11.

OCDE. (s.d.). Récupéré sur <http://www.oecdbookshop.org/oecd/index.asp?lang=fr>

Ongeri, S. (2008). *Diversité des molécules*. Récupéré sur Colloque "Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? Des risques à évaluer?": <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Co-ResMedResume.pdf>

Opsommer, A. (2005). La contamination des milieux naturels par les rejets de médicaments. *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie* . Université de Rouen.

Ormsby, J.-N., & Zini, S. (2008). *Les rejets hospitaliers*. Récupéré sur Colloque "Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? Des risques à évaluer?": <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Co-ResMedResume.pdf>

Ort, C., Lawrence, M. G., Reungoat, J., Eaglesham, G., Carter, S., & Keller, J. (2010). Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water Research* , 44, pp. 605-615.

Pailler, F.-M. (2006, juillet-août). Prise en compte de l'impact des médicaments sur l'environnement par les résidus pharmaceutiques. *Environnement, Risques et Santé* , 5 (4), pp. 311-314.

Panigai, L. (2008). Devenir des résidus de médicaments dans l'eau: problématique des métabolites et des produits de dégradation, application à la carbamazépine et l'oxcarbazépine. *Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie* . Université de Montpellier I.

Parvy, P. (2005, novembre-décembre). Déchets chimiques hospitaliers, de la réglementation à la pratique. *Techniques Hospitalières* , 694, pp. 1-10.

Parvy, P. (2009, mars-avril). Mise en place de l'élimination des effluents et déchets chimiquement dangereux. L'expérience de l'Hôpital Necker Enfants Malades-Assistance Publique Hôpitaux de Paris. *Techniques hospitalières* , 714, pp. 46-52.

Pauwels, B., & Verstraete, W. (2006, décembre). The treatment of hospital wastewater: an appraisal. *Journal of water and health* , 4 (4), pp. 405-416.

Petit, H. (2005, octobre). La contamination des eaux par les médicaments: une problématique complexe. *Biofutur* , 259, pp. 44-46.

PNSE 2. (2009). *PNSE 2 2009>2013, Des actions concrètes pour la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement*. Récupéré sur [http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/PNSE2\\_gdPUBLIC\\_FR\\_web.pdf](http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/PNSE2_gdPUBLIC_FR_web.pdf)

Poirier, V. (2010). Rejets médicamenteux dans les eaux. *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie* . Université d'Angers.

Poret, M. (2010). Contamination environnementale par des résidus pharmaceutiques: sources, présence et impact éco-toxicologique. Les traitements actuels de dépollution des eaux, application à la dégradation par photocatalyse d'un antibiotique, la tylosine. *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie* . Université de Caen.

Quillardet, P., & Hofnung, M. (1993). The SOS chromotest: a review. *Mutation research. Review in genetic toxicology* , 297 (3), pp. 235-279.

Radjenovic, J., Petrovic, M., & Barcelo, D. (2007). Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Analytical and Bioanalytical*

*Chemistry* , 387, pp. 1365-1377.

Revue Prescrire. (2007, juin). La pollution des eaux par les médicaments. *Revue Prescrire* , 27 (284), pp. 460-464.

Rey, R., Martinez Pozo, M., Padron, A., Baluja, C., & Garcia Leon, L. (1999). Ozonation of cytostatics in water medium. Nitrogen bases. *Ozone: Science and engineering* , 21 (1), pp. 69-77.

Rosenkranz, H. S., Mersch-Sundermann, V., & Klopman, G. (1999). SOS chromotest and mutagenicity in Salmonella: evidence for mechanistic differences. *Mutation Research* , 431, pp. 31-38.

Rowney, N. C., Johnson, A. C., & Williams, R. J. (2009). Cytotoxic drugs in drinking water: a prediction and risk assessment exercise for the Thames catchment in the United Kingdom. *Environmental Toxicology and Chemistry* , 28 (12), pp. 2733-2743.

Seguin, E. (2009). Cours de thérapeutique anti-cancéreuse de 4e année.

Stackelberg, P. E., Gibs, J., Furlong, E., Meyer, M. T., Zaugg, S. D., & Lippincott, R. L. (2007). Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of the total Environment* , 377, pp. 255-272.

Tararine, M. (2008). *Gestion des déchets médicamenteux à l'hôpital*. Groupe des nuages blancs.

Taxe Würsch, A. (2005). Wastewaters: occurrence of pharmaceuticals substances and genotoxicity. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur ès sciences* . Ecole polytechnique fédérale de Lausanne.

Ternes, T. A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water research* , 32 (11), pp. 3245-3260.

Van Noorloos, B. (2007, juillet). *Risk assessment of pharmaceuticals in the environment*. Récupéré sur Notox: <http://www.notox.nl/download.php?file=Y29udGVudF9kb2MvY29udGVudF9kb2NfMTczLnBkZkZpZWxEU2VwUGFwcGxpY2F0aW9uL3BkZg==>

Villessot, D. (2008). *Enjeux vis-à-vis des systèmes de traitement (stations d'épuration, de potabilisation)*. Récupéré sur Colloque "Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? Des risques à évaluer?": <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Co-ResMedResume.pdf>

Zini, S. (2009). *Pollution des effluents hospitaliers par les cytotoxiques*. Récupéré sur

<http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/S-Zini-Pollution-des-effluents-hospitaliers-par-les-cytotoxiques-2.pdf>

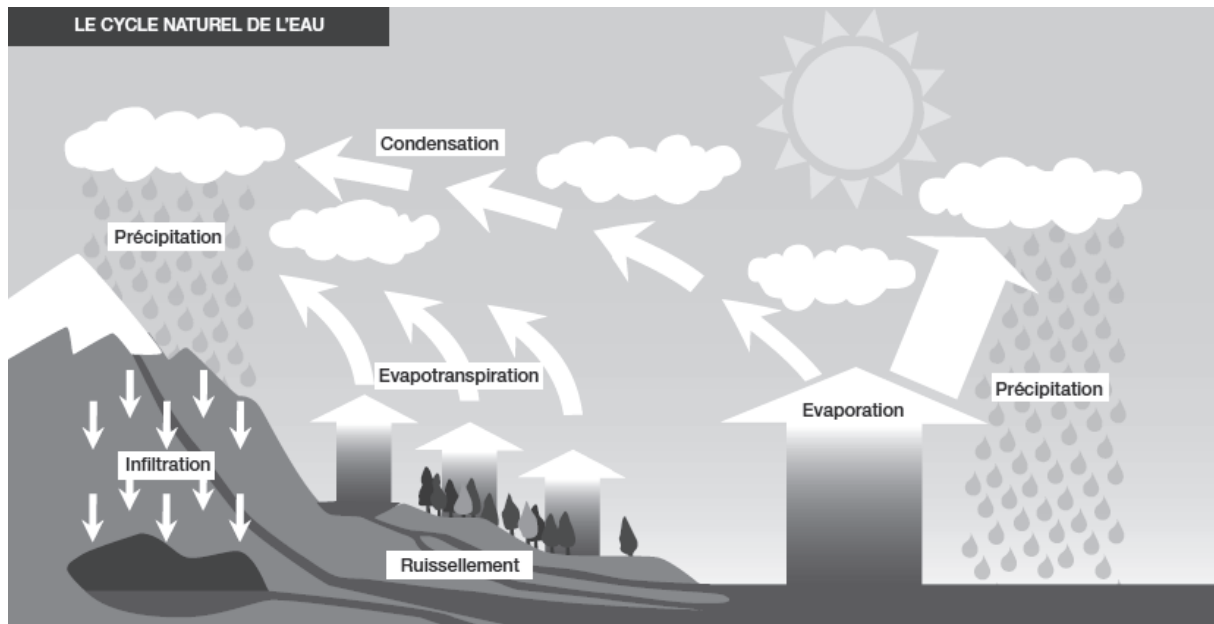
Zini, S., Modelon, H., Catastini, C., & al. (2008). *Les rejets hospitaliers*. Récupéré sur Colloque "Résidus de médicaments dans l'eau: des molécules à surveiller? Des risques à évaluer?": <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Co-ResMedResume.pdf>

Zoukova, R., Kovalova, L., Blaha, L., & Dott, W. (2010, juin). Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites. *Chemosphere*, 81, pp. 253-260.

Zwiener, C. (2007). Occurrence and analysis of pharmaceuticals and their transformation products in drinking water treatment. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387, pp. 1159-1162.

# **Annexes**

## Annexe I : Le cycle naturel de l'eau



Annexe I - Le cycle naturel de l'eau

**L'évaporation et l'évapotranspiration :** Sous l'effet du soleil (évaporation) ou par l'intermédiaire de la photosynthèse végétale (évapotranspiration), l'eau des sols humides et des différents plans d'eau (océans, rivières, lacs...) s'évapore et monte dans l'atmosphère où elle forme des gouttelettes de vapeur d'eau formant des nuages qui sont alors transportés par le vent.

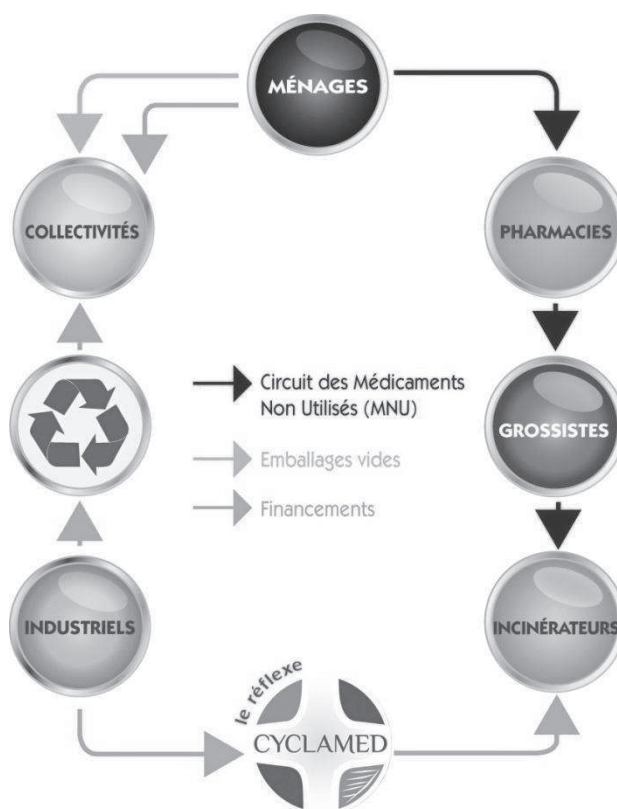
**La condensation :** Suite à un abaissement de la température en-dessous du point de rosée, soit par contact entre une masse d'air chaud et d'un air froid, soit par ascendance forcée de l'air en raison du relief ou encore par contact entre un air froid et un sol chaud, les gouttelettes de vapeur se condensent formant ainsi de plus grosses gouttes.

**Les précipitations :** Ces gouttes, trop lourdes pour rester en suspension dans l'air tombent sous forme de précipitations.

**L'infiltration et le ruissellement :** 65% des précipitations s'évaporent à nouveau par évapotranspiration, 24% ruissellent jusqu'aux cours d'eau et océans et enfin 11% s'infiltrent dans le sol (selon sa nature) et permet d'alimenter les nappes d'eaux souterraines.



## Annexe II : Le circuit Cyclamed®



Annexe II - Le circuit Cyclamed®

### Le patient

Le patient doit ramener les médicaments non utilisés qu'ils soient périmés ou non.

### Les pharmaciens d'officine

Depuis 2007, les pharmaciens d'officine ont l'obligation légale de récolter les MNU, *Loi 2007-248, JO 27/2/2007*, dont ils vérifient la pertinence et qu'ils stockent dans des cartons prévus à cet effet.

### Les grossistes-répartiteurs

Dans le cadre de leur tournée quotidienne, les grossistes répartiteurs récupèrent les cartons pleins et les déposent dans un conteneur situé à l'intérieur de l'établissement. Une fois plein, le grossiste se charge de prévenir le prestataire en vue de l'élimination des MNU.

### Les prestataires de transport

Ils se chargent du transport des conteneurs entre les établissements de répartition et les

unités d'incinération.

### **Les unités de valorisation énergétique**

52 unités de valorisation énergétique permettent d'éliminer les MNU par un processus d'incinération conforme aux normes environnementales les plus strictes et permettant la récupération de l'énergie. Celle-ci, dégagée sous forme de vapeur et d'électricité, permet de chauffer ou d'éclairer des logements. Elles sont toutes équipées de traitements de fumées conformes à la réglementation, de sorte qu'elles ne présentent pas de risque de pollution atmosphérique.

### **Les industriels du médicament**

Les entreprises du médicament financent l'ensemble des coûts externes liés au fonctionnement du dispositif par l'intermédiaire de leur cotisation à Cyclamed® calculée en fonction du nombre de boîtes mises sur le marché et par la rétrocession d'une partie de la cotisation versée à Adelphe (société de valorisation des déchets d'emballages ménagers) pour les emballages.

## **Annexe III : extraits de la Directive 2001/83/EC**

### **Article 8-3ca**

“The application shall be accompanied by the following particulars and documents, submitted in accordance with Annex I: [...] Evaluation of the potential environmental risks posed by the medicinal product. This impact shall be assessed and, on a case-by-case basis, specific arrangements to limit it shall be envisaged.”

### **Article 8-3g**

“The application shall be accompanied by the following particulars and documents, submitted in accordance with Annex I: [...] Reasons for any precautionary and safety measures to be taken for the storage of the medicinal product, its administration to patients and for the disposal of waste products, together with an indication of potential risks presented by the medicinal product for the environment.”

### **Article 11-6.6**

“The summary of the product characteristics shall contain, in the order indicated below, the following information: [...] pharmaceutical particulars: [...] special precautions for disposal of a used medicinal product or waste materials derived from such medicinal product, if appropriate.”

## **Annexe IV : Article R5121-25 modifié par le décret n°2008-435**

A la demande prévue par l'article R. 5121-21 est joint un dossier comprenant les renseignements et documents suivants, présentés conformément à l'arrêté mentionné à l'article R. 5121-11 :

1° Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ;

2° Les résultats des essais précliniques et des essais cliniques ;

3° La description du système de pharmacovigilance prévu par le futur titulaire de l'autorisation ou par l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique et, le cas échéant, du plan de gestion de risque dont le modèle type est fixé par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

4° Les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets indésirables ;

5° La posologie, la forme pharmaceutique, les modes et voie d'administration et la durée présumée de stabilité ;

6° Des explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets ;

7° Une déclaration du demandeur attestant que les essais cliniques réalisés en dehors de la Communauté européenne ou de l'Espace économique européen répondent à des exigences éthiques équivalentes à celles de la directive 2001 / 20 / CE du 4 avril 2001 ;

8° Une ou plusieurs maquettes ou échantillons du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice accompagné des résultats de l'évaluation portant sur la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de cette dernière, réalisée en coopération avec des groupes cibles de patients ;

9° Une copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrées, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des

articles R. 5124-6, R. 5124-7 et R. 5124-10 ou, le cas échéant, copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;

10° Une copie des autorisations de mise sur le marché obtenues pour ce médicament, soit dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, soit dans un pays tiers, accompagnées des résumés des caractéristiques du produit et des notices lorsque les autorisations ont été obtenues dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

11° La liste des Etats membres de la Communauté européenne ou Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen dans lesquels des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour le même médicament ont été déposées et sont à l'examen, accompagnée des résumés des caractéristiques du produit et des notices proposés ;

12° Une copie des décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament intervenues dans un Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers, accompagnée de leurs motifs.

13° L'évaluation et l'indication des risques que le médicament est susceptible de présenter pour l'environnement ; cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées.

# Annexe V: arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine

## ANNEXE I

### LIMITES ET RÉFÉRENCES DE QUALITÉ DES EAUX DESTINÉES À LA CONSOMMATION HUMAINE, À L'EXCLUSION DES EAUX CONDITIONNÉES

#### I. – Limites de qualité des eaux destinées à la consommation humaine

##### A. – Paramètres microbiologiques

PARAMÈTRES	LIMITES DE QUALITÉ	UNITÉ
<i>Escherichia coli</i> ( <i>E. coli</i> ).....	0	/100 mL
Entérocoques.....	0	/100 mL

##### B. – Paramètres chimiques

PARAMÈTRES	LIMITES DE QUALITÉ	UNITÉS	NOTES
Acrylamide.	0,10	µg/L	La limite de qualité se réfère à la concentration résiduelle en monomères dans l'eau, calculée conformément aux spécifications de la migration maximale du polymère correspondant en contact avec l'eau.
Antimoine.	5,0	µg/L	
Arsenic.	10	µg/L	
Baryum.	0,70	mg/L	
Benzène.	1,0	µg/L	
Benzo[ <i>a</i> ]pyrène.	0,010	µg/L	
Bore.	1,0	mg/L	
Bromates.	10	µg/L	La valeur la plus faible possible inférieure à cette limite doit être visée sans pour autant compromettre la désinfection. La limite de qualité est fixée à 25 µg/L jusqu'au 25 décembre 2008. Toutes les mesures appropriées doivent être prises pour réduire le plus possible la concentration de bromates dans les eaux destinées à la consommation humaine, au cours de la période nécessaire pour se conformer à la limite de qualité de 10 µg/L.
Cadmium.	5,0	µg/L	
Chlorure de vinyle.	0,50	µg/L	La limite de qualité se réfère également à la concentration résiduelle en monomères dans l'eau, calculée conformément aux spécifications de la migration maximale du polymère correspondant en contact avec l'eau.
Chrome.	50	µg/L	
Cuivre.	2,0	mg/L	
Cyanures totaux.	50	µg/L	
1,2-dichloroéthane.	3,0	µg/L	
Epichlorhydrine.	0,10	µg/L	La limite de qualité se réfère à la concentration résiduelle en monomères dans l'eau, calculée conformément aux spécifications de la migration maximale du polymère correspondant en contact avec l'eau.

PARAMÈTRES	LIMITES DE QUALITÉ	UNITÉS	NOTES
Fluorures.	1,50	mg/L	
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).	0,10	µg/L	Pour la somme des composés suivants: benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, benzo[ghi]pérylène, indéno[1,2,3-cd]pyrène.
Mercure.	1,0	µg/L	
Total microcystines.	1,0	µg/L	Par «total microcystines», on entend la somme de toutes les microcystines détectées et quantifiées.
Nickel.	20	µg/L	
Nitrates (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ).	50	mg/L	La somme de la concentration en nitrates divisée par 50 et de celle en nitrites divisée par 3 doit rester inférieure à 1.
Nitrites (NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ).	0,50	mg/L	En sortie des installations de traitement, la concentration en nitrites doit être inférieure ou égale à 0,10 mg/L.
Pesticides (par substance individuelle).	0,10	µg/L	Par « pesticides », on entend : - les insecticides organiques ; - les herbicides organiques ; - les fongicides organiques ; - les nématocides organiques ; - les acaricides organiques ; - les algicides organiques ; - les rodenticides organiques ; - les produits antimoississures organiques ; - les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents.
Aldrine, dieldrine, heptachlore, heptachlorépoxyde (par substance individuelle).	0,03	µg/L	
Total pesticides.	0,50	µg/L	Par « total pesticides », on entend la somme de tous les pesticides individualisés détectés et quantifiés.
Plomb.	10	µg/L	La limite de qualité est fixée à 25 µg/L jusqu'au 25 décembre 2013. Les mesures appropriées pour réduire progressivement la concentration en plomb dans les eaux destinées à la consommation humaine au cours de la période nécessaire pour se conformer à la limite de qualité de 10 µg/L sont précisées aux articles R. 1321-55 et R. 1321-49 (arrêté d'application). Lors de la mise en œuvre des mesures destinées à atteindre cette valeur, la priorité est donnée aux cas où les concentrations en plomb dans les eaux destinées à la consommation humaine sont les plus élevées.
Sélénium.	10	µg/L	
Tétrachloroéthylène et trichloroéthylène.	10	µg/L	Somme des concentrations des paramètres spécifiés.
Total trihalométhanes (THM).	100	µg/L	La valeur la plus faible possible inférieure à cette valeur doit être visée sans pour autant compromettre la désinfection. Par « total trihalométhanes », on entend la somme de: chloroforme, bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane. La limite de qualité est fixée à 150 µg/L jusqu'au 25 décembre 2008. Toutes les mesures appropriées doivent être prises pour réduire le plus possible la concentration de THM dans les eaux destinées à la consommation humaine, au cours de la période nécessaire pour se conformer à la limite de qualité.

PARAMÈTRES	LIMITES DE QUALITÉ	UNITÉS	NOTES
Turbidité.	1,0	NFU	La limite de qualité est applicable au point de mise en distribution, pour les eaux visées à l'article R.1321-37 et pour les eaux d'origine souterraine provenant de milieux fissurés présentant une turbidité périodique importante et supérieure à 2,0 NFU. En cas de mise en œuvre d'un traitement de neutralisation ou de reminéralisation, la limite de qualité s'applique hors augmentation éventuelle de turbidité due au traitement. Pour les installations qui sont d'un débit inférieur à 1 000 m <sup>3</sup> /j ou qui desservent des unités de distribution de moins de 5 000 habitants, la limite de qualité est fixée à 2,0 NFU jusqu'au 25 décembre 2008. Toutes les mesures appropriées doivent être prises pour réduire le plus possible la turbidité, au cours de la période nécessaire pour se conformer à la limite de qualité de 1,0 NFU.

## II. – Références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine

### A. – Paramètres microbiologiques

PARAMÈTRES	RÉFÉRENCES DE QUALITÉ	UNITÉ	NOTES
Bactéries coliformes.	0	/100 mL	
Bactéries sulfitoréductrices y compris les spores.	0	/100 mL	Ce paramètre doit être mesuré lorsque l'eau est d'origine superficielle ou influencée par une eau d'origine superficielle. En cas de non-respect de cette valeur, une enquête doit être menée sur la distribution d'eau pour s'assurer qu'il n'y a aucun danger potentiel pour la santé humaine résultant de la présence de micro-organismes pathogènes, par exemple <i>Cryptosporidium</i> .
Numération de germes aérobies revivifiables à 22 °C et à 37 °C.			Variation dans un rapport de 10 par rapport à la valeur habituelle.

### B. – Paramètres chimiques et organoleptiques

PARAMÈTRES	RÉFÉRENCES DE QUALITÉ	UNITÉS	NOTES
Aluminium total.	200	µg/L	A l'exception des eaux ayant subi un traitement thermique pour la production d'eau chaude pour lesquelles la valeur de 500 µg/L (Al) ne doit pas être dépassée.
Ammonium (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	0,10	mg/L	S'il est démontré que l'ammonium a une origine naturelle, la valeur à respecter est de 0,50 mg/L pour les eaux souterraines.
Carbone organique total (COT).	2,0 et aucun changement anormal	mg/L	
Oxydabilité au permanganate de potassium mesurée après 10 minutes en milieu acide.	5,0	mg/L O <sub>2</sub>	
Chlore libre et total.			Absence d'odeur ou de saveur désagréable et pas de changement anormal.
Chlorites.	0,20	mg/L	Sans compromettre la désinfection, la valeur la plus faible possible doit être visée.
Chlorures.	250	mg/L	Les eaux ne doivent pas être corrosives.
Conductivité.	≥ 180 et ≤ 1 000 ou ≥ 200 et ≤ 1 100	µS/cm à 20 °C µS/cm à 25 °C	Les eaux ne doivent pas être corrosives.



PARAMÈTRES	RÉFÉRENCES DE QUALITÉ	UNITÉS	NOTES
Couleur.	Acceptable pour les consommateurs et aucun changement anormal notamment une couleur inférieure ou égale à 15	mg/L (Pt)	
Cuivre.	1,0	mg/L	
Equilibre calcocarbonique.	Les eaux doivent être à l'équilibre calcocarbonique ou légèrement incrustantes		
Fer total.	200	µg/L	
Manganèse.	50	µg/L	
Odeur.	Acceptable pour les consommateurs et aucun changement anormal, notamment pas d'odeur détectée pour un taux de dilution de 3 à 25 °C		
pH (concentration en ions hydrogène).	≥ 6,5 et ≤ 9	unités pH	Les eaux ne doivent pas être agressives.
Saveur.	Acceptable pour les consommateurs et aucun changement anormal, notamment pas de saveur détectée pour un taux de dilution de 3 à 25 °C		
Sodium.	200	mg/L	
Sulfates.	250	mg/L	Les eaux ne doivent pas être corrosives.
Température.	25	°C	A l'exception des eaux ayant subi un traitement thermique pour la production d'eau chaude. Cette valeur ne s'applique pas dans les départements d'outre-mer.
Turbidité.	0,5	NFU	La référence de qualité est applicable au point de mise en distribution, pour les eaux visées à l'article R. 1321-37 et pour les eaux d'origine souterraine provenant de milieux fissurés présentant une turbidité périodique importante et supérieure à 2,0 NFU. En cas de mise en œuvre d'un traitement de neutralisation ou de reminéralisation, la référence de qualité s'applique hors augmentation éventuelle de turbidité due au traitement.
	2	NFU	La référence de qualité s'applique aux robinets normalement utilisés pour la consommation humaine.

### C. – Paramètres indicateurs de radioactivité

PARAMÈTRES	RÉFÉRENCES DE QUALITÉ	UNITÉS	NOTES
Activité alpha globale.			En cas de valeur supérieure à 0,10 Bq/L, il est procédé à l'analyse des radionucléides spécifiques définis dans l'arrêté mentionné à l'article R. 1321-20.
Activité bêta globale résiduelle.			En cas de valeur supérieure à 1,0 Bq/L, il est procédé à l'analyse des radionucléides spécifiques définis dans l'arrêté mentionné à l'article R. 1321-20.

PARAMÈTRES	RÉFÉRENCES DE QUALITÉ	UNITÉS	NOTES
Dose totale indicative (DTI).	0,10	mSv/an	Le calcul de la DTI est effectué selon les modalités définies à l'article R. 1321-20.
Tritium.	100	Bq/L	La présence de concentrations élevées de tritium dans l'eau peut être le témoin de la présence d'autres radionucléides artificiels. En cas de dépassement de la référence de qualité, il est procédé à l'analyse des radionucléides spécifiques définis dans l'arrêté mentionné à l'article R. 1321-20.

## ANNEXE II

LIMITES DE QUALITÉ DES EAUX BRUTES DE TOUTE ORIGINE UTILISÉES POUR LA PRODUCTION D'EAU DESTINÉE À LA CONSOMMATION HUMAINE, À L'EXCLUSION DES EAUX DE SOURCE CONDITIONNÉES, FIXÉES POUR L'APPLICATION DES DISPOSITIONS PRÉVUES AUX ARTICLES R. 1321-7 (II), R. 1321-17 ET R. 1321-42

GROUPES DE PARAMÈTRES	PARAMÈTRES	LIMITES de qualité	UNITÉS
Paramètres organoleptiques.	Couleur (Pt) (1).	200	mg/L
Paramètres physico-chimiques liés à la structure naturelle des eaux.	Chlorures (Cl <sup>-</sup> ) (1).	200	mg/L
	Sodium (Na <sup>+</sup> ) (1).	200	mg/L
	Sulfates (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ) (1).	250	mg/L
	Taux de saturation en oxygène dissous pour les eaux superficielles (O <sub>2</sub> ) (1).	< 30	%
	Température (1) (2).	25	°C
Paramètres concernant les substances indésirables.	Agents de surface réagissant au bleu de méthylène (lauryl-sulfate de sodium).	0,50	mg/L
	Ammonium (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	4,0	mg/L
	Baryum (Ba) pour les eaux superficielles.	1,0	mg/L
	Carbone organique total (COT) (1) (3).	10	mg/L
	Hydrocarbures dissous ou émulsionnés.	1,0	mg/L
	Nitrates pour les eaux superficielles (NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ).	50	mg/L
	Nitrates pour les autres eaux (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ).	100	
	Phénols (indice phénol) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH).	0,10	mg/L
Zinc (Zn).	5,0	mg/L	
Paramètres concernant les substances toxiques.	Arsenic (As).	100	µg/L
	Cadmium (Cd).	5,0	µg/L
	Chrome total (Cr).	50	µg/L
	Cyanures (CN <sup>-</sup> ).	50	µg/L
	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP): Somme des composés suivants: fluoranthène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, benzo[a]pyrène, benzo[g,h,i]pérylène et indéno[1,2,3-cd]pyrène.	1,0	µg/L

GROUPES DE PARAMÈTRES	PARAMÈTRES	LIMITES de qualité	UNITÉS
	Mercure (Hg).	1,0	µg/L
	Plomb (Pb).	50	µg/L
	Sélénium (Se).	10	µg/L
Pesticides.	Par substances individuelles, y compris les métabolites.	2,0	µg/L
	Total.	5,0	µg/L
Paramètres microbiologiques.	Entérocoques.	10 000	/100 mL
	<i>Escherichia coli</i> .	20 000	/100 mL

(1) L'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments mentionné à l'article R. 1321-7 (II) n'est pas requis pour les paramètres notés (1). Toutefois, l'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments est sollicité lorsque la ressource en eau utilisée est de l'eau de mer.

(2) La limite de qualité pour le paramètre température ne s'applique pas dans les départements d'outre-mer.

(3) Le plan de gestion des ressources en eau prévu à l'article R. 1321-42 n'est pas requis pour les paramètres notés (3).

### ANNEXE III

#### LIMITES DE QUALITÉ DES EAUX DOUCES SUPERFICIELLES UTILISÉES POUR LA PRODUCTION D'EAU DESTINÉE À LA CONSOMMATION HUMAINE, À L'EXCLUSION DES EAUX DE SOURCE CONDITIONNÉES, FIXÉES POUR L'APPLICATION DES DISPOSITIONS PRÉVUES AUX ARTICLES R. 1321-38 À R. 1321-41

Les eaux doivent respecter des valeurs inférieures ou égales aux limites ou être comprises dans les intervalles figurant dans le tableau suivant sauf pour le taux de saturation en oxygène dissous (G : valeur guide ; I : valeur limite impérative).

GROUPES de paramètres	PARAMÈTRES	GROUPE						UNITÉS
		A1		A2		A3		
		G	I	G	I	G	I	
Paramètres organoleptiques.	Couleur (Pt).	10	20	50	100	50	200	mg/L
	Odeur (facteur de dilution à 25 °C).	3		10		20		
Paramètres physico-chimiques liés à la structure naturelle des eaux.	Chlorures (Cl).	200		200		200		mg/L
	Conductivité.	1 000 ou 1 100		1 000 ou 1 100		1 000 ou 1 100		µS/cm à 20 °C µS/cm à 25 °C
	Demande biochimique en oxygène (DBO <sub>5</sub> ) à 20 °C sans nitrification (O <sub>2</sub> ).	< 3		< 5		< 7		mg/L
	Demande chimique en oxygène (DCO) (O <sub>2</sub> ).					30		mg/L
	Matières en suspension.	25						mg/L
	pH.	6,5-8,5		5,5-9		5,5-9		unités pH
	Sulfates (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ).	150	250	150	250	150	250	mg/L

GROUPES de paramètres	PARAMÈTRES	GROUPE						UNITÉS
		A1		A2		A3		
		G	I	G	I	G	I	
	Taux de saturation en oxygène dissous (O <sub>2</sub> ).	> 70		> 50		> 30		%
	Température.	22	25	22	25	22	25	°C
Paramètres concernant les substances indésirables.	Agents de surface réagissant au bleu de méthylène (lauryl-sulfate de sodium).	0,20		0,20		0,50		mg/L
	Ammonium (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	0,05		1	1,5	2	4	mg/L
	Azote Kjeldhal (N).	1		2		3		mg/L
	Baryum (Ba).		0,1		1		1	mg/L
	Bore (B).	1		1		1		mg/L
	Cuivre (Cu).	0,02	0,05	0,05		1		mg/L
	Fer dissous sur échantillon filtré à 0,45 µm.	0,1	0,3	1	2	1		mg/L
	Fluorures (F <sup>-</sup> ).	0,7/1	1,5	0,7/1,7		0,7/1,7		mg/L
	Hydrocarbures dissous ou émulsionnés.		0,05		0,2	0,5	1	mg/L
	Manganèse (Mn).	0,05		0,1		1		mg/L
	Nitrates (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ).	25	50		50		50	mg/L
	Phénols (indice phénol) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH).		0,001	0,001	0,005	0,01	0,1	mg/L
	Phosphore total (P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ).	0,4		0,7		0,7		mg/L
	Substances extractibles au chloroforme.	0,1		0,2		0,5		mg/L
	Zinc (Zn).	0,5	3	1	5	1	5	mg/L
Paramètres concernant les substances toxiques.	Arsenic (As).		10		50	50	100	µg/L
	Cadmium (Cd).	1	5	1	5	1	5	µg/L
	Chrome total (Cr).		50		50		50	µg/L
	Cyanures (CN <sup>-</sup> ).		50		50		50	µg/L
	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : Somme des composés suivants: fluoranthène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène, benzo[a]pyrène, benzo[g,h,i]pérylène et indénol[1,2,3-cd]pyrène.		0,2		0,2		1,0	µg/L
	Mercuré (Hg).	0,5	1	0,5	1	0,5	1	µg/L
	Plomb (Pb).		10		50		50	µg/L

GROUPES de paramètres	PARAMÈTRES	GROUPE						UNITÉS
		A1		A2		A3		
		G	I	G	I	G	I	
	Sélénium (Se).		10		10		10	µg/L
Pesticides.	Par substances individuelles, y compris les métabolites.		0,1 (1, 2)		0,1 (1, 2)		2	µg/L
	Total.		0,5 (2)		0,5 (2)		5	µg/L
P a r a m è t r e s microbiologiques.	Bactéries coliformes.	50		5 000		50 000		/100 mL
	Entérocoques.	20		1 000		10 000		/100 mL
	<i>Escherichia coli</i> .	20		2 000		20 000		/100 mL
	Salmonelles.	Absent dans 5 000 mL		Absent dans 1 000 mL				

(1) Pour l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachlorepoxyde, la limite de qualité est de 0,03 µg/L.  
(2) Ces valeurs ne concernent que les eaux superficielles utilisées directement, sans dilution préalable.  
En cas de dilution, il peut être fait appel à des eaux de qualités différentes, le taux de dilution devant être calculé au cas par cas.

**Annexe VI: Les cinquante produits les plus vendus aux établissements hospitaliers et aux collectivités en 2010**

RANG	PRODUIT	CLASSE	% marché cumulée
1	AVASTIN	Antinéoplasique	21,0%
2	HERCEPTIN	Antinéoplasique	
3	REMICADE	Immunosuppresseur	
4	MABTHERA	Antinéoplasique	
5	TAXOTERE	Antinéoplasique	
6 (e)	REVLIMID	Immunosuppresseur	31,9%
7	TEGELINE	Immunoglobuline - Immunomodulateur	
8	ALIMTA	Antinéoplasique	
9	ADVATE	Facteur de la coagulation sanguine	
10	ERBITUX	Antinéoplasique	
11	TRACLEER	Traitement de l'HTA pulmonaire	38,3%
12	TYSABRI	Immunosuppresseur - Trait. fond sclérose en plaques	
13	VELCADE	Antinéoplasique	
14	ARANESP	Antianémique	
15	TRUVADA	Antiviral systémique	
16	CANCIDAS	Antifongique	42,9%
17	NOVOSEVEN	Facteur de la coagulation sanguine	
18 (e)	VIDAZA	Anticancéreux	
19	KOGENATE	Facteur de la coagulation sanguine	
20	TEMODAL	Antinéoplasique	
21	VFEND	Antifongique	46,6%
22	SOLIRIS	Immunomodulateur	
23	FACTANE	Facteur de la coagulation sanguine	
24	FLOLAN	Traitement de l'HTA pulmonaire	
25	ISENTRESS	Antiviral systémique	
26	CEREZYME	Traitement de la maladie de Gaucher	49,6%
27 (e)	ATRIPLA	Antiviral systémique	
28	REYATAZ	Antiviral systémique	
29	REFACTO	Facteur de la coagulation sanguine	
30	HELIXATE NEXGEN	Facteur de la coagulation sanguine	
31	FEIBA	Facteur de la coagulation sanguine	52,2%
32	ALFALASTIN	Inhib. de protéase (traitement emphysème pulmonaire)	
33	MYOZYME	Correcteur des anom. métaboliques (maladie de Pompe)	
34	REPLAGAL	Traitement maladie de Fabry	
35	VIALEBEX	Substitut du sang	
36	SYNAGIS	Antiinfectieux - Immunsérum	54,6%
37	CAELYX	Antinéoplasique	
38	PREZISTA	Antiviral systémique	
39	WILFACTIN	Facteur de la coagulation sanguine	
40	BENEFIX	Facteur de la coagulation sanguine	
41	KALETRA	Antiviral systémique	56,8%
42	LOVENOX	Anticoagulant	
43	ELAPRASE	Correcteur des anom. métaboliques (syndrome de Hunter)	
44	SEVORANE	Anesthésique	
45	KIVEXA	Antiviral systémique	
46	VECTIBIX	Antinéoplasique	58,8%
47	PRIVIGEN	Immunoglobulines	
48 (e)	ZYVOXID	Antibiotique	
49 (e)	BETADINE	Antiseptique	
50 (e)	NOXAFIL	Antifongique	

Nom – Prénom de l'étudiant : .....

Nom du Président de Jury : .....

Date de soutenance de la thèse : .....

Mention : .....

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie  
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de ROUEN,

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**  
**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**MAILLOT Gwenaëlle, 2011**

***Titre de la thèse : Etat des lieux et impact de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux.***

*Mots-clés : Eau - Pollution – Rejets hospitaliers – Impact sur l’environnement – Anticancéreux – Résidus de médicaments – Evaluation du risque environnemental*

*Résumé : La présence de résidus de médicaments dans les milieux hydriques est une problématique environnementale et de santé publique. Grâce à l’avancée de la science et des technologies de plus en plus de substances pharmaceutiques sont mises sur le marché et utilisées afin de traiter les maladies humaines et animales. Mais ces médicaments sont éliminés par le corps humain par l’intermédiaire de différents mécanismes notamment via les urines et fecès des patients et sont ainsi rejetés dans les réseaux d’eaux usées. De nombreux résidus médicamenteux subsistent après passage dans la station d’épuration et vont ainsi contaminer les milieux hydriques et avoir des effets néfastes sur tous les écosystèmes aquatiques mais aussi potentiellement sur l’Homme.*

Parmi ces médicaments, les anticancéreux sont des molécules excessivement actives, avec un potentiel cancérigène, mutagène et reprotoxique et leur présence, même à de faibles concentrations, représente un risque qu’il convient de prendre en compte et d’évaluer. Les hôpitaux, avec la concentration de malades qu’ils hébergent et par leur utilisation massive d’anticancéreux divers et très actifs sont une source incontestable de ces molécules dans les milieux hydriques.



**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**  
**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**MAILLOT Gwenaëlle, 2011**

***Titre de la thèse : Etat des lieux et impact de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux.***

*Mots-clés : Eau - Pollution – Rejets hospitaliers – Impact sur l’environnement – Anticancéreux – Résidus de médicaments – Evaluation du risque environnemental*

*Résumé : La présence de résidus de médicaments dans les milieux hydriques est une problématique environnementale et de santé publique. Grâce à l’avancée de la science et des technologies de plus en plus de substances pharmaceutiques sont mises sur le marché et utilisées afin de traiter les maladies humaines et animales. Mais ces médicaments sont éliminés par le corps humain par l’intermédiaire de différents mécanismes notamment via les urines et fecès des patients et sont ainsi rejetés dans les réseaux d’eaux usées. De nombreux résidus médicamenteux subsistent après passage dans la station d’épuration et vont ainsi contaminer les milieux hydriques et avoir des effets néfastes sur tous les écosystèmes aquatiques mais aussi potentiellement sur l’Homme.*

Parmi ces médicaments, les anticancéreux sont des molécules excessivement actives, avec un potentiel cancérigène, mutagène et reprotoxique et leur présence, même à de faibles concentrations, représente un risque qu’il convient de prendre en compte et d’évaluer. Les hôpitaux, avec la concentration de malades qu’ils hébergent et par leur utilisation massive d’anticancéreux divers et très actifs sont une source incontestable de ces molécules dans les milieux hydriques.