



Résidus médicamenteux dans les eaux de rivières

Danger et impacts sur le vivant

E. THYBAUD
INERIS

Congrès annuel SFT
Paris 23 et 24 novembre 2017



maîtriser le risque |
pour un développement durable |

USA :

Présence de Chlorophénoxyisobutirate et d'acide salicylique (métabolite du clofibrate et de l'acide acétyl- salicylique dans les effluent de la ville de Kansas City au milieu des années 70

Hignite et Aznaroff, 1977

Chine :

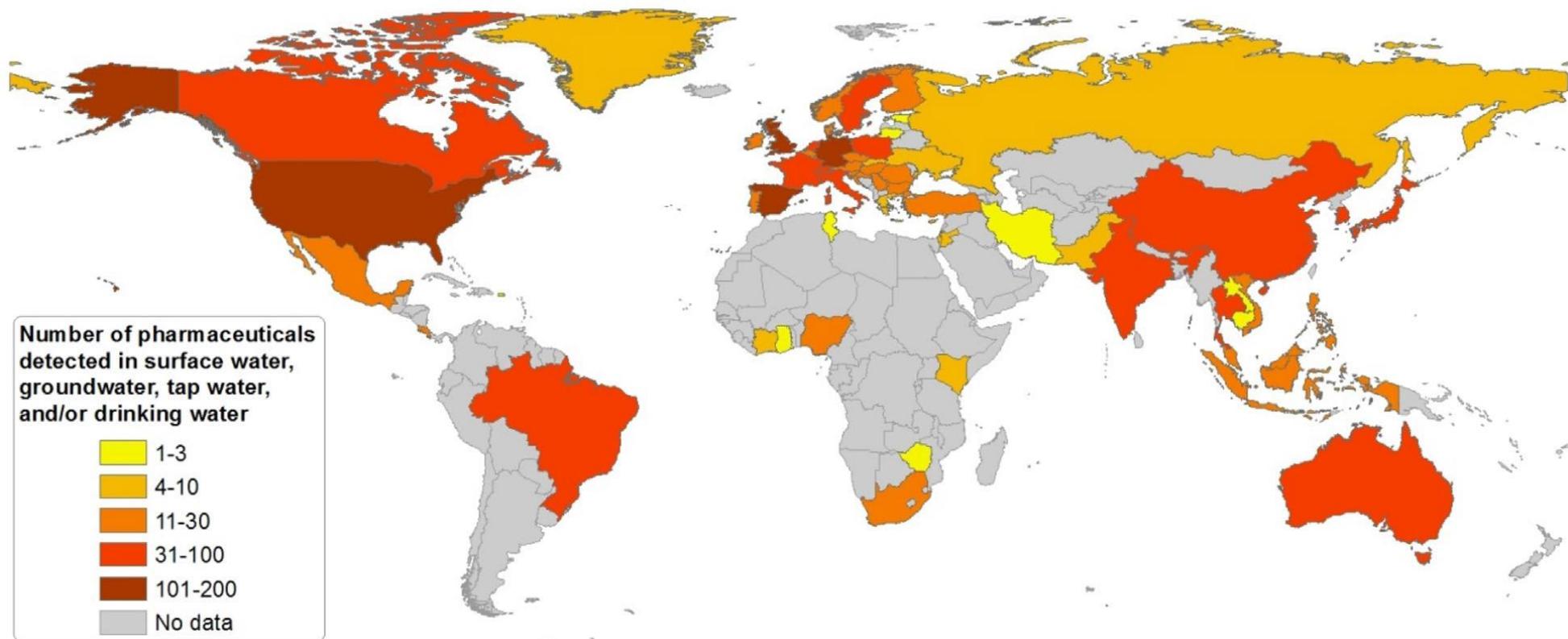
Présence d'oxytetracycline (600mg/L) dans des effluent d'un site de production Qiting et Xibeng 1988

Indes :

présence d'aspirine (2,77 g/L) et d'acide salicylique (1,15 g/L) dans effluent de production

Bisarya et Patil 1993

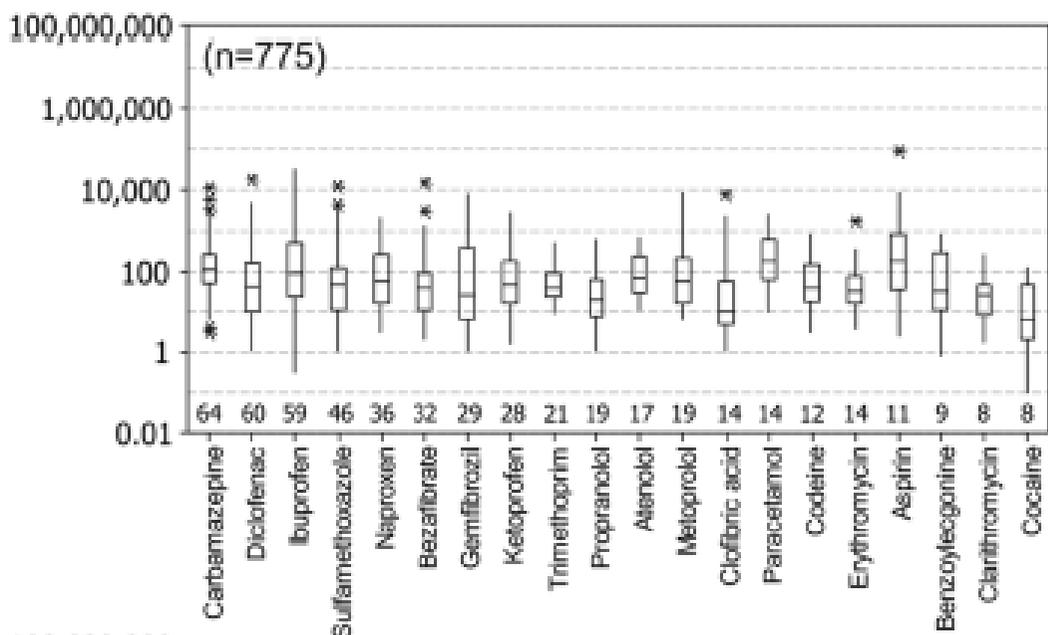
Des substances détectées dans l'environnement de différentes régions du monde



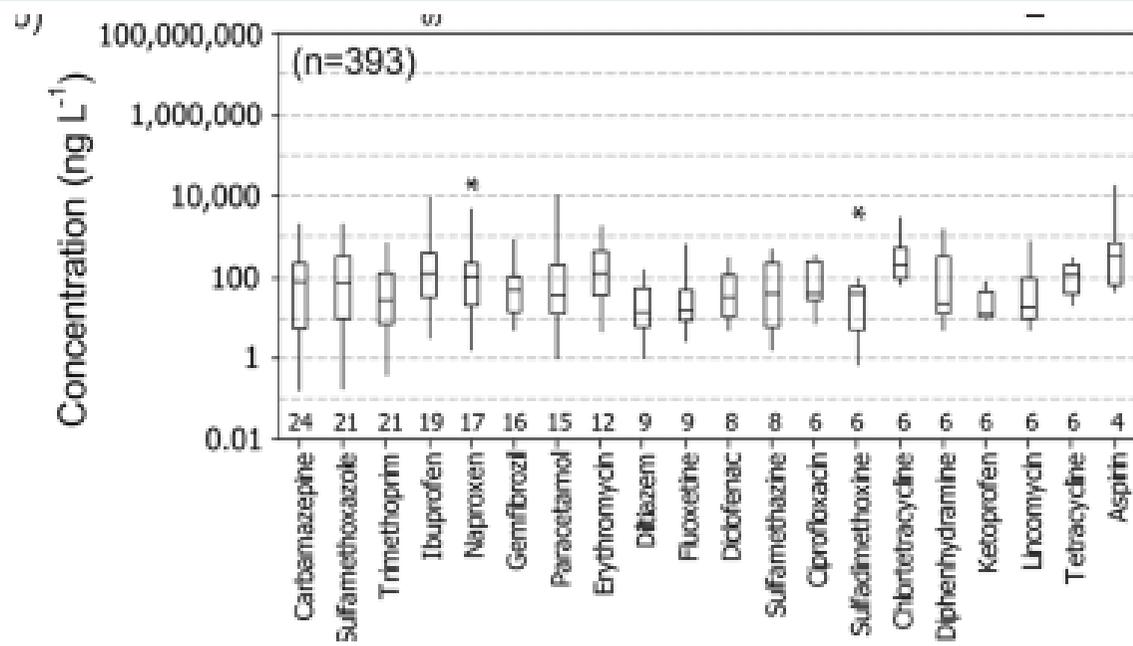
Un cocktail plus ou moins important en fonction des régions

Les substances les plus rencontrées ...

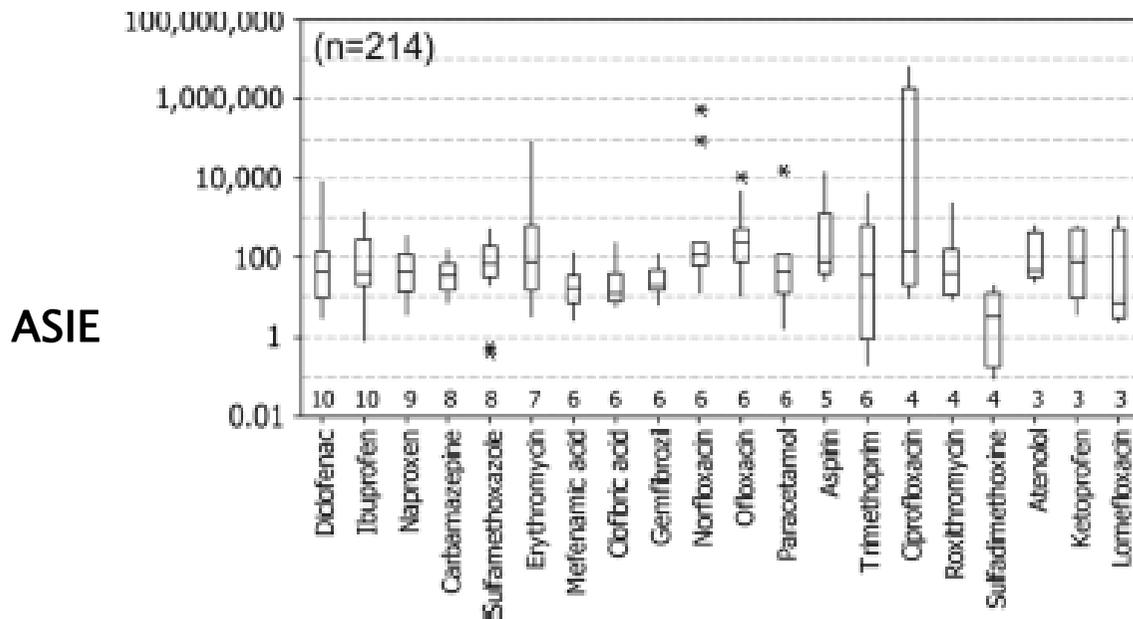
Substance pharmaceutique	Groupe thérapeutique	Nombre de pays ou la substance est détectée	Concentration (µg/L)	
			Moyenne	Maximum
Diclofenac	Analgésique	50	0.032 (7017)	18.74
Carbamazepine	Antiepileptique	48	0.187 (25115)	8.05
Ibuprofen	Analgesique	47	0.108 (6950)	303.0
Sulfamethoxazole	Antibiotique	47	0.095 (8599)	29.0
Naproxen	Analgesique	45	0.050 (3229)	32.0
Estrone	Oestrogene	35	0.016 (2228)	5.0
Estradiol	Oestrogene	34	0.003 (297)	0.012
Ethinylestradiol	Oestrogene	31	0.043 (1530)	5.9
Trimethoprim	Antibiotique	29	0.037 (3060)	13.6
Paracetamol	Analgesique	29	0.161 (937)	230.0
Clofibrac acid	Lipid-lowering drugs	23	0.022 (2947)	7.91
Ciprofloxacin	Antibiotique	20	18.99 (672)	6500
Ofloxacin	Antibiotique	16	0.278 (760)	17.7
Estriol	Oestrogene	15	0.009 (790)	0.48
Norfloxacin	Antibiotique	15	3.457 (628)	520.0
Acetylsalicylic acid	Analgesique	15	0.922 (254)	20.96



EUROPE



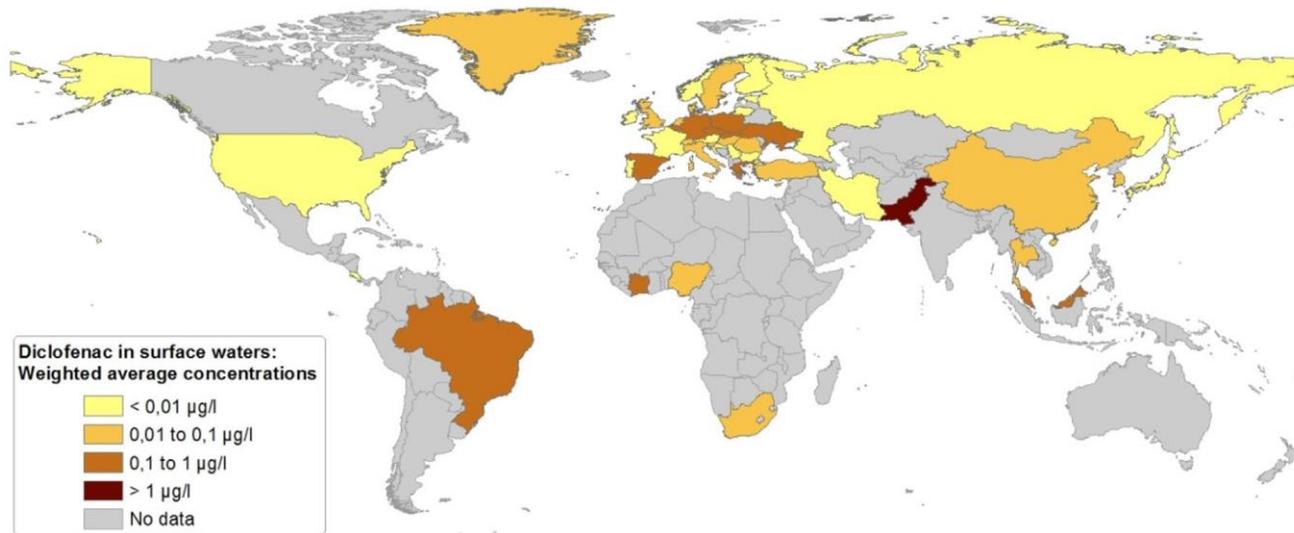
AMERIQUE DU
NORD



ASIE

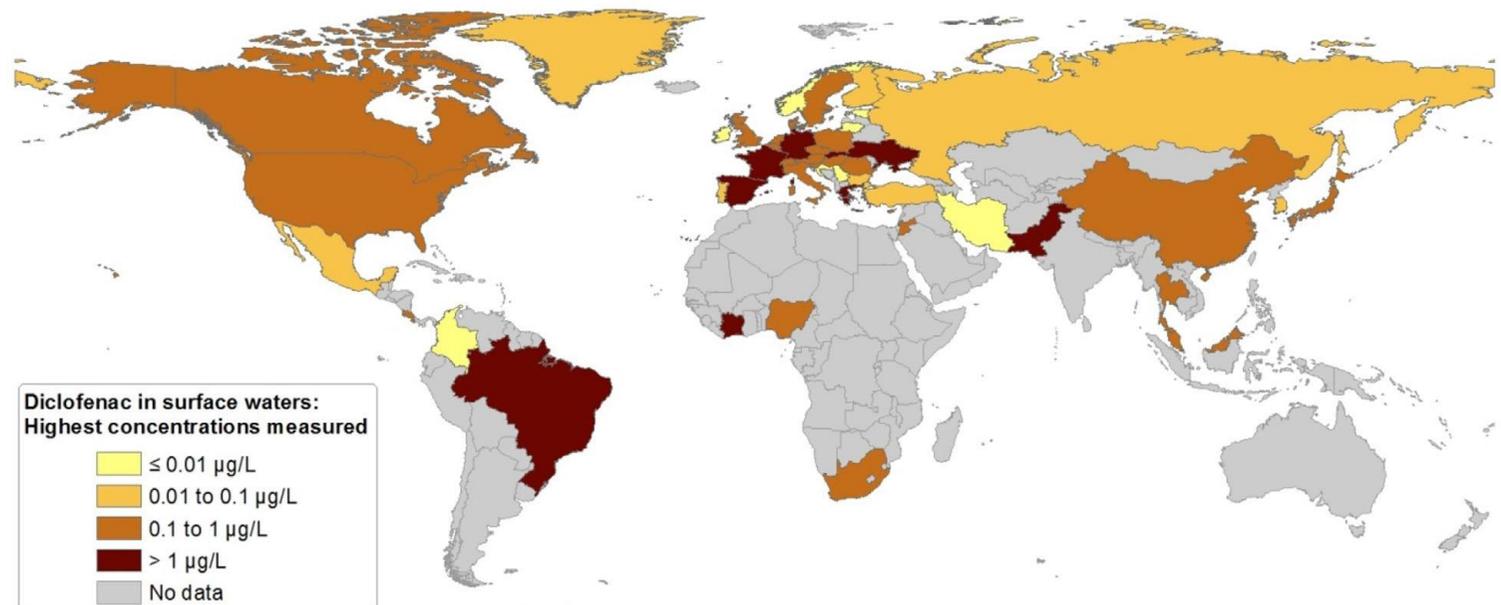
Hughes et al 2013

Diclofenac

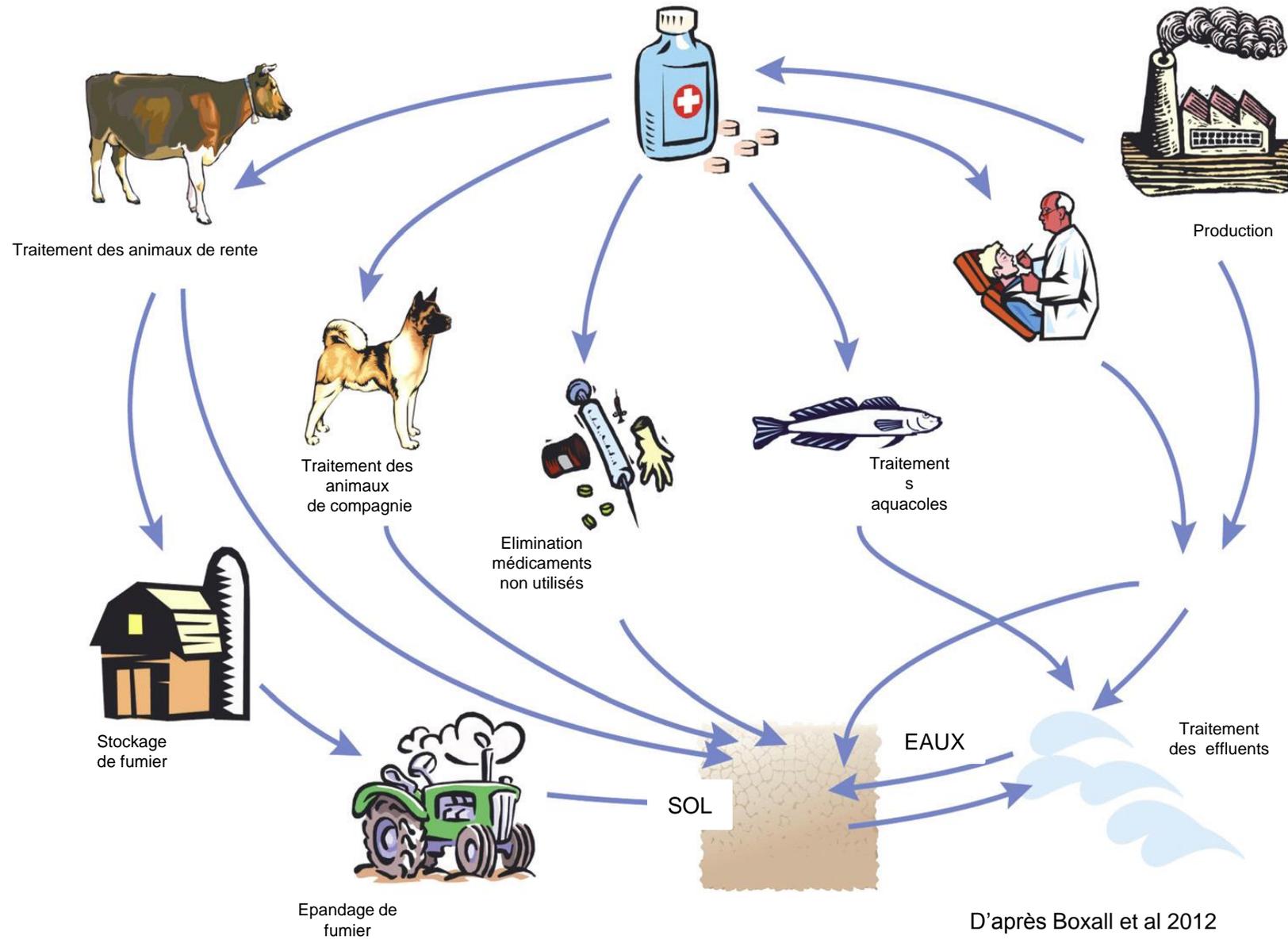


Concentration
moyenne

Concentration
maximale



Les sources d'émission dans l'environnement



D'après Boxall et al 2012



Gyps bengalensis

Un cas emblématique l'effondrement des populations de vautour au Pakistan et en Indes

Observation du déclin des populations de vautour dans le parc national Keoladeo en Indes à partir des années 1990 (> 95%)

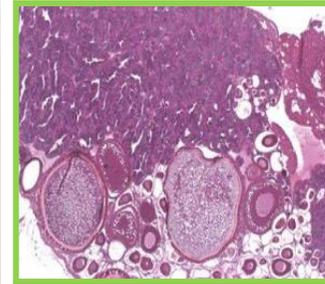
Au Pakistan entre 2000 et 2003 forte mortalité annuelle de vautours adultes ou subadultes (5–86%) entraînant un déclin des populations de 34 à 95%

Phénomènes associés à des altérations au niveau rénal (nécrose tubulaire, formation de cristaux d'acide urique au niveau rénal en particulier) en lien avec la présence de résidus de diclofenac dans les tissus des vautours.

Les altérations au niveau rénal ont pu être reproduites chez des oiseaux exposés expérimentalement au diclofenac par voie orale

Origine de la contamination: consommation de carcasse d'animaux traités

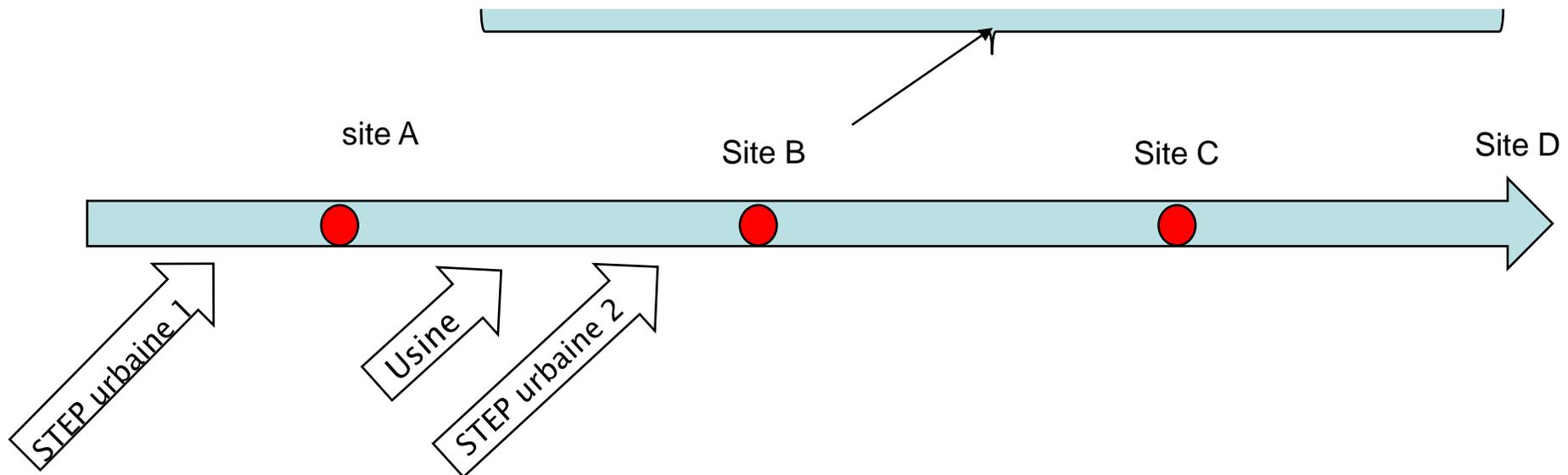
Impact en milieu naturel



+ Diminution du nombre de poisson et de la qualité du peuplement piscicole

Intersexualité + VTG
(Sanchez et al. 2011)

**gonades
Hypertrophie +
Incapacité de ponte**



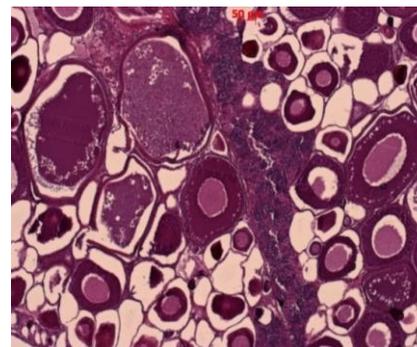
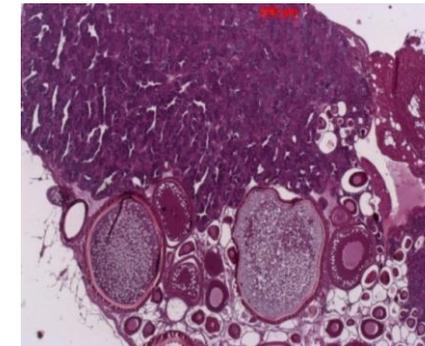
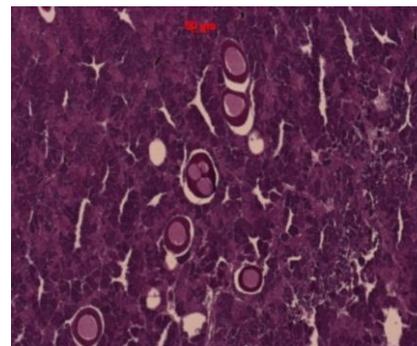
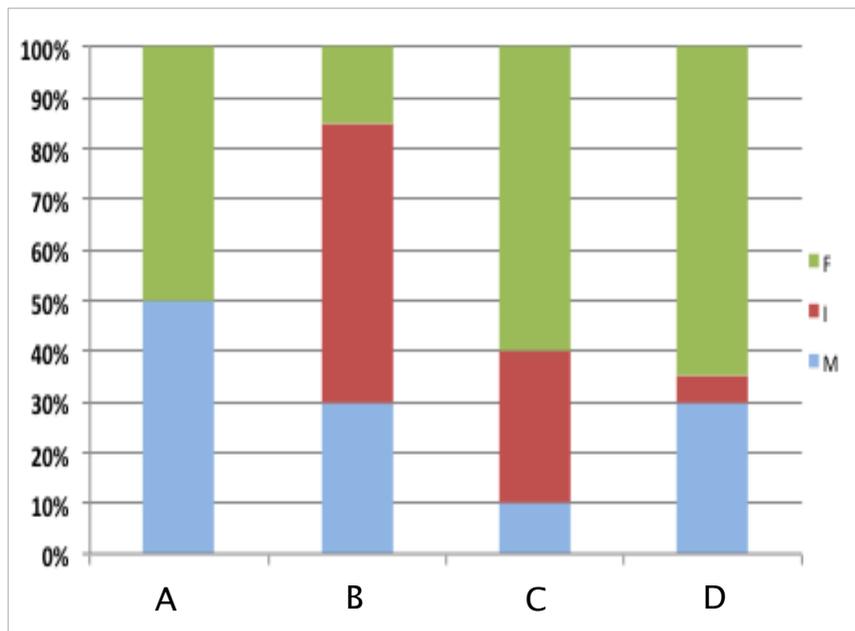
Station d'épuration urbaine 1 : 8100 EqH

Station d'épuration urbaine 2 : 1800 EqH

Usine : Etablissement industriel pharmaceutique synthèse

Sex-ratio au sein de la population de goujons

Cliquez pour modifier le style du titre

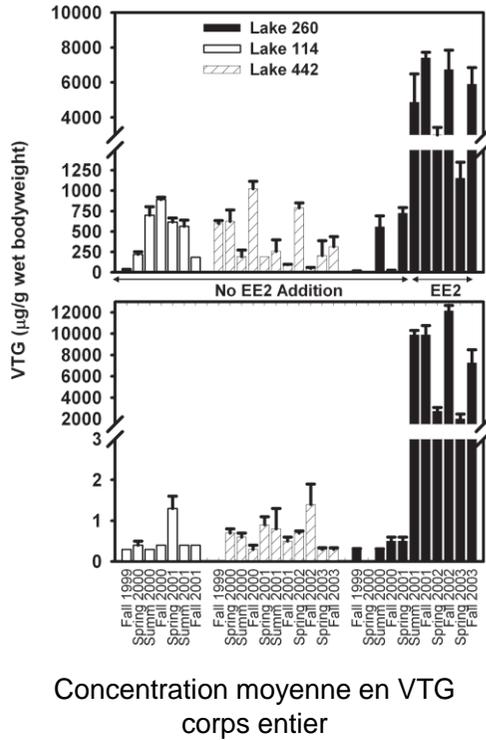


Intersexualité parfois sévère

Forte intersexualité en aval du rejet

Sanchez et al 2011

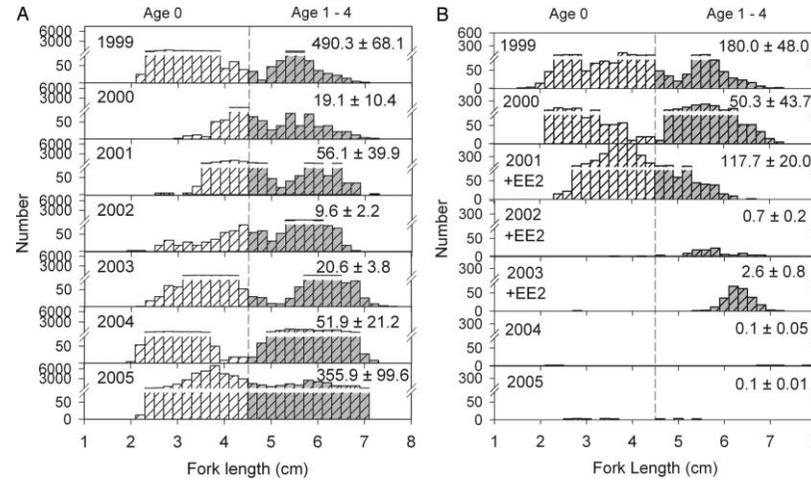
Impact du 17 alpha ethynylestradiol sur population de poisson en conditions semi-naturelles



D'après Kidd et al 2007

Males

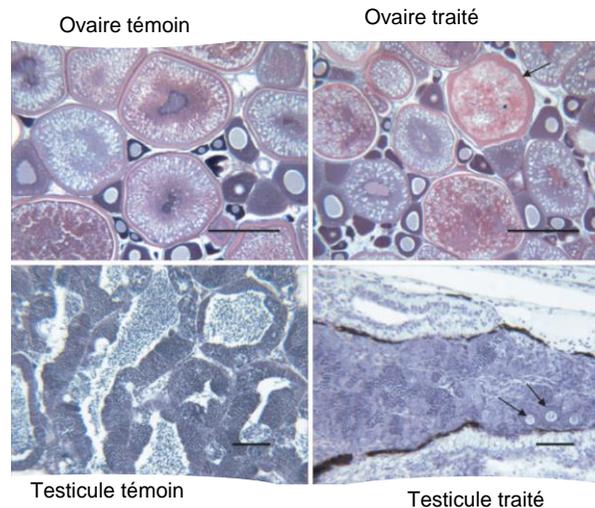
Femelles



Distribution de taille dans la population



Pimephales promelas



Des effets étudiés au laboratoire: Ecotoxicité vis-à-vis de plantes aquatiques

Exemple de 2 fluoroquinolones (antibiotiques)

	ENROFLOXACINE		CIPROFLOXACINE	
	NOEC (µg/L)	CE 50 (µg/L)	NOEC (µg/L)	CE 50 (µg/L)
<i>Anabaena flos-aquae</i> (Cyanobactérie)	19,1	173	5,65	10,2
<i>Desmodesmus subspicatus</i> (Algue verte)	500	5 568	> Limite de solubilité	> Limite de solubilité
<i>Lemna minor</i> (Monocotylédone)	30	107	10	62,5
<i>Myriophyllum spicatum</i> (Dicotylédone)	11 650	> 44 300	980	ND

Présence dans eaux de rivière :

Ciprofloxacin (US) : 0,36 µg/L

Enrofloxacin (Portugal) : 0,067 à 0,102 µg/L

Ebert et al 2011

Des effets étudiés au laboratoire: Ecotoxicité vis-à-vis d'une cyanobactérie

Exemple de 4 antibiotiques

Principe actif	CE 50 mg/l
Spiramycine (macrolides)	0,005
Penicilline G (béta-lactamines)	0,006
Amoxicilline (béta-lactamines)	0,0037
Chlortetracycline (tétracycline)	0,05



Microcystis aeruginosa

D'après Halling-Sorensen 2000 et Holten-Lützhof et al 1999

Des effets étudiés au laboratoire: Ecotoxicité vis-à-vis des invertébrés

Exemple du tamoxifen

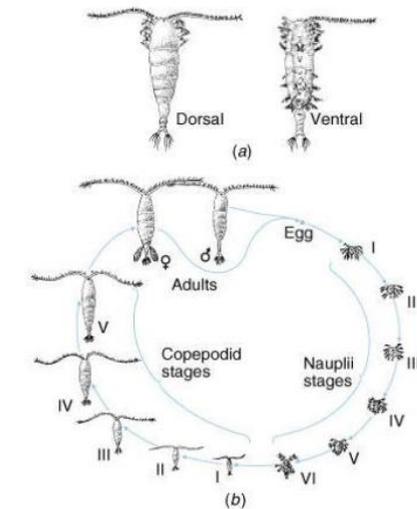
Inhibition du cycle de développement du copépoïde *Acartia tonsa*

Passage stade nauplii → stade copépoïdite

CE 50 = 49 µg/l

D'après Andersen 2001

Copepod Life Cycle



© Copyright 2001 by Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman.



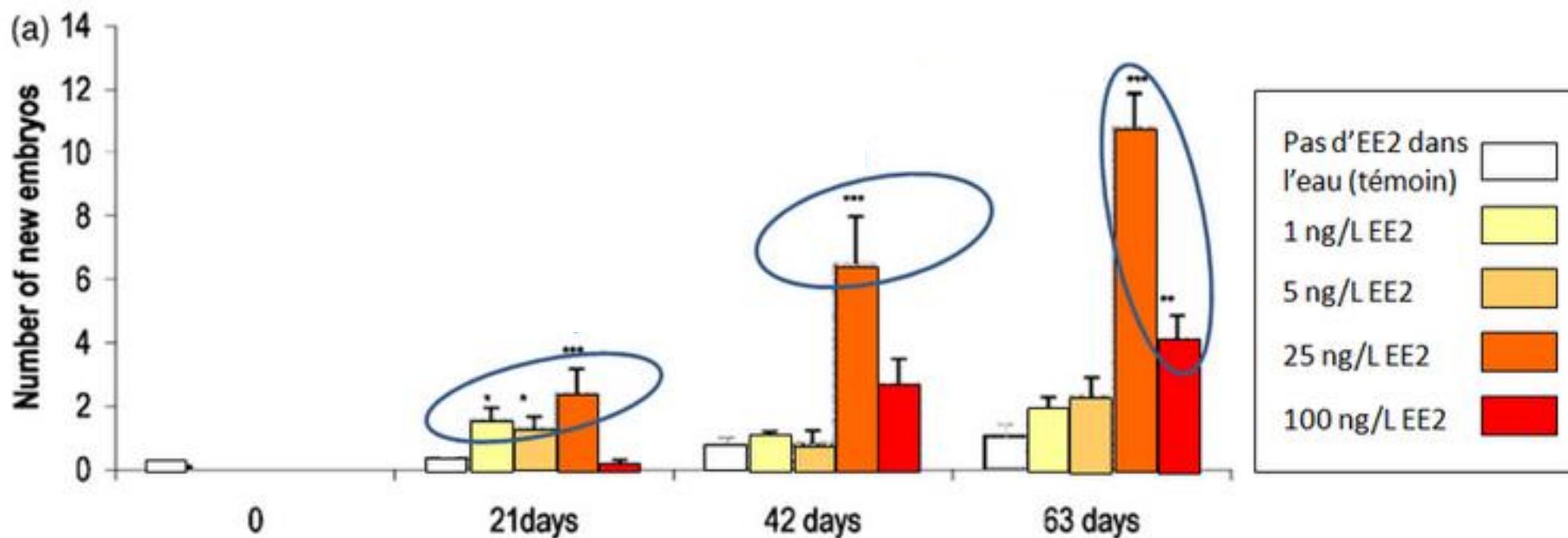
Acartia tonsa

INERIS

maîtriser le risque
pour un développement durable

Des effets étudiés au laboratoire: Ecotoxicité vis-à-vis des invertébrés

Exemple de l'ethinylestradiol chez le gastéropode *Potamopyrgus antipodarum*



D'après Jobling 2004

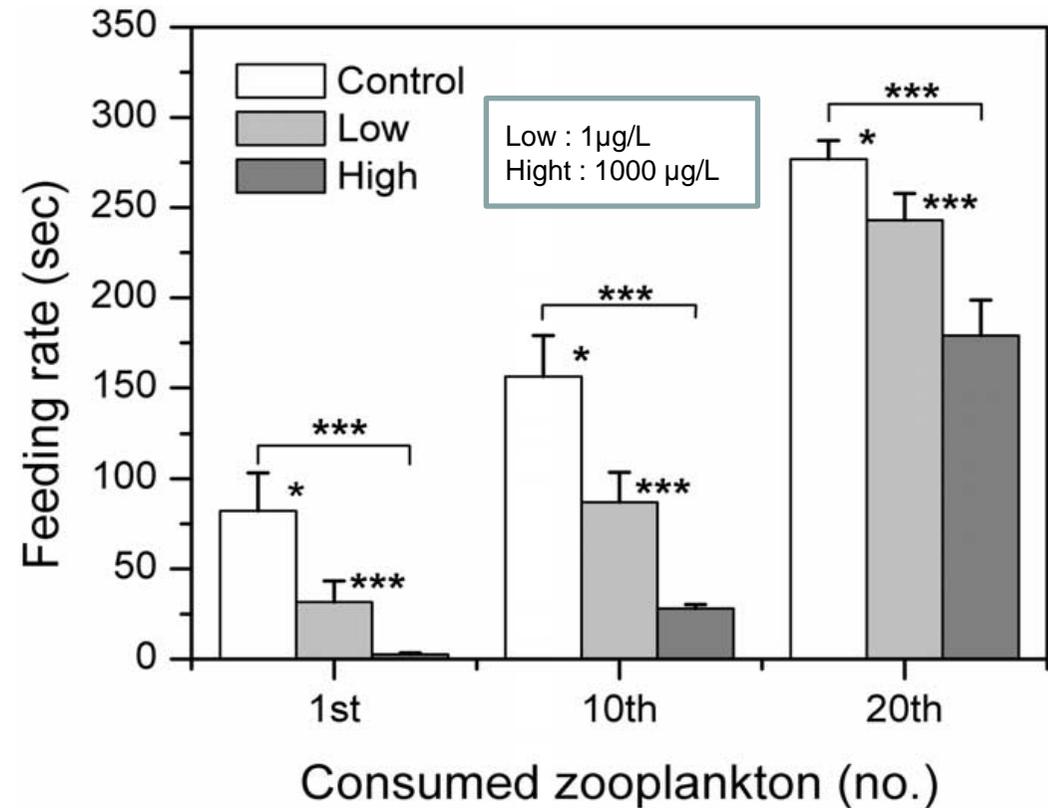
Des effets étudiés au laboratoire: Ecotoxicité vis-à-vis des poissons

Exemple de l'oxazepam (benzodiazepine)



Alteration comportement
prédation chez le poisson pour
une concentration dans l'eau
proche de concentrations
observées dans le milieu

Eau de rivière : 0,39 à 13 $\mu\text{g/L}$
(moyenne 0,58 $\mu\text{g/L}$) Suède



Brodin et al 2013

Effets transgénérationnels de la carbamazépine chez le poisson (*Danio rerio*)

Exposition de couples 6 semaines à 10 µg/l

Collecte des œufs

Développement des jeunes en eau propre jusqu'à la maturité sexuelle



Male F1 contrôle x Femelle F1 issues parents exposés

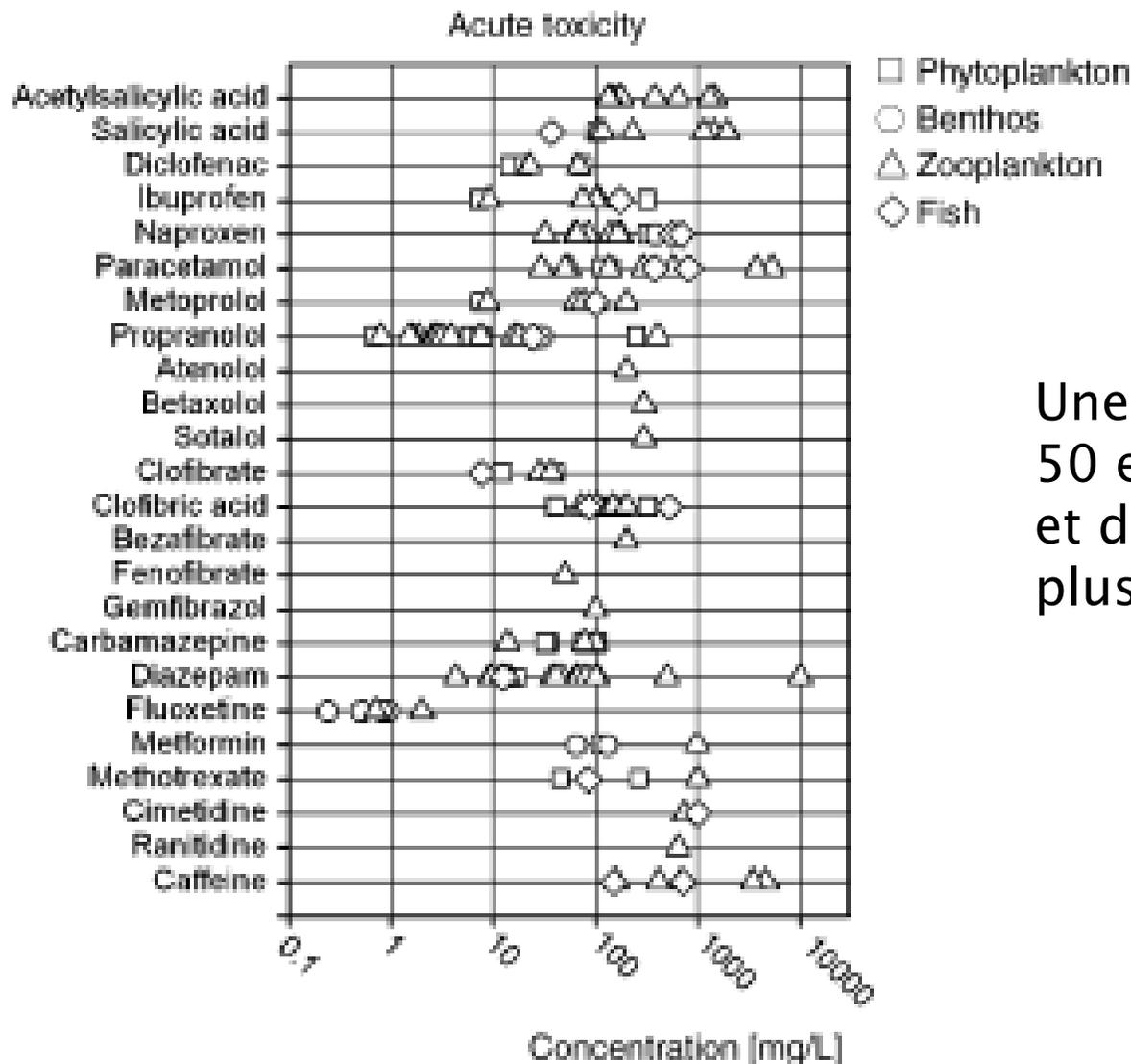
→ Pas d'effets sur la production d'œufs

Male F1 issus parents exposés x Femelle F1 contrôle

→ Diminution de 50% de la production d'œufs

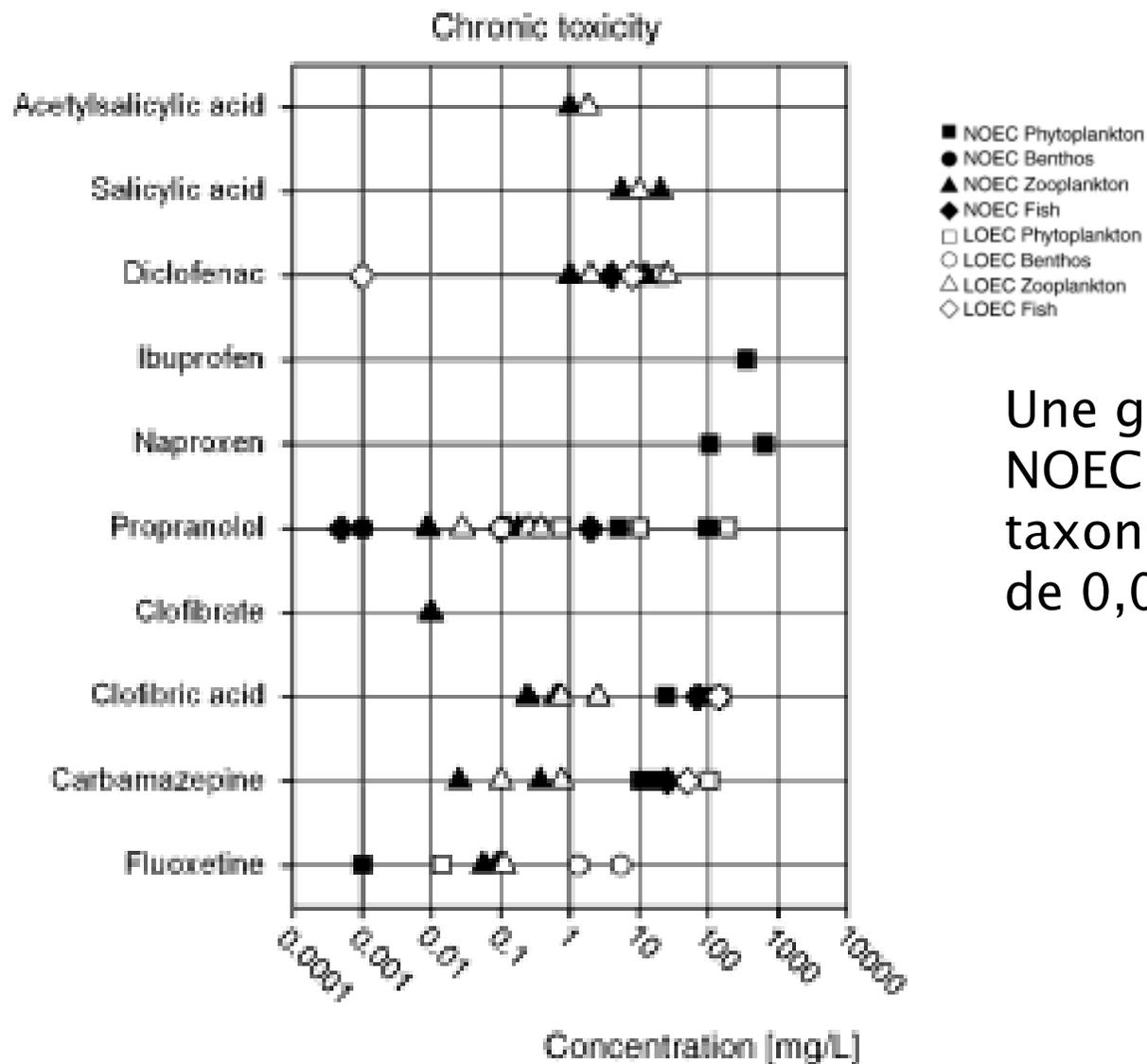
→ Altération du comportement de reproduction
→ Altération de la morphologie et de la mobilité des spermatozoïdes

Synthèse sur les données d'écotoxicité aigue



Une grande gamme de CE 50 en fonction des taxons et des substances , de 0,1 à plus de 1000 mg/L

Synthèse sur les données d'écotoxicité chronique



Une grande gamme de NOEC en fonction des taxons et des substances , de 0,001 à 1000 mg/L

Ratio entre écotoxicité aiguë et écotoxicité chronique chez *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia* (48 h/21 jours)

substance	Ecotoxicité aiguë (mg/L)	Ecotoxicité chronique (mg/L)	Ratio
Acide acétylsalicylique	1293	1,4	924
Acide salicylique	1031	13,3	77
Clofibrate	28,2	0,01	2820
Naproxen	66,4	0,33	201
Naproxen Na	43,6	0,68	64

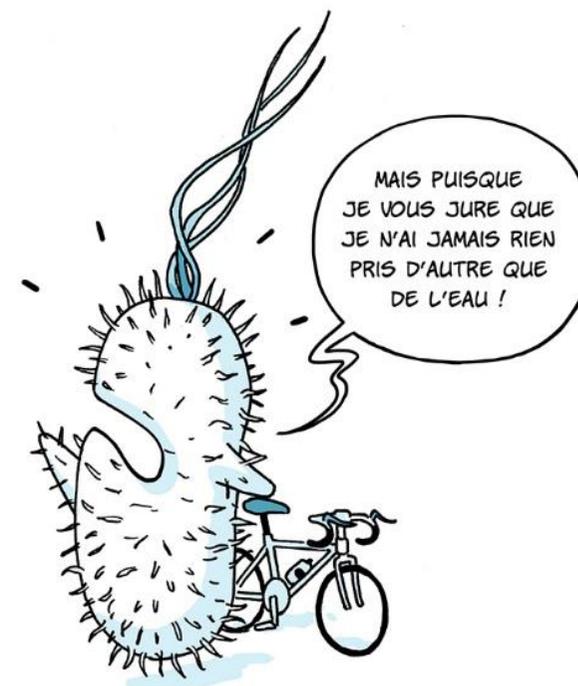
Un ratio parfois important
La majorité des connaissances concernent l'écotoxicité aiguë

D'après Fent et al 2006

Induction de résistance simple, croisée ou multiple chez les bactéries

Phénomène considéré comme un enjeu majeur de santé par l'OMS

ENCORE UNE BACTERIE DECLAREE RESISTANTE AUX ANTIBIOTIQUES !



Réduire les risques à la sources

- Evaluer les risques avant la mise sur le marché
 - Médicaments vétérinaires Directive 92/18, US-FDA 1980
 - Médicaments humains Directive 2001/83, US-FDA 1998
- Informer sur les risques potentiels pour l'environnement par exemple au travers d'un indice de classement des SA
- Collecter les médicaments non utilisés

Améliorer les process de traitement en station de traitement

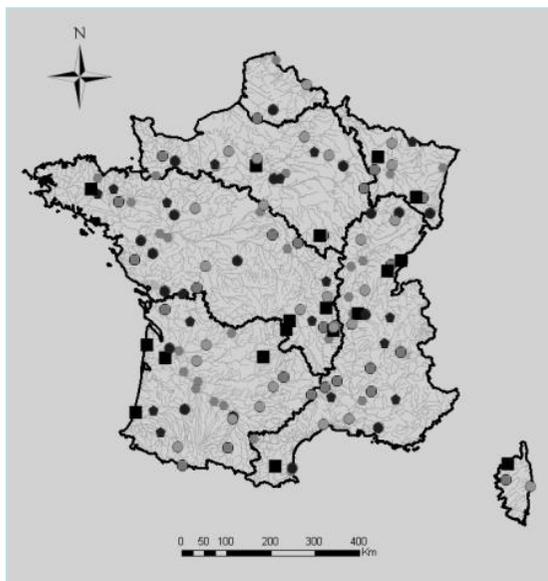
Les objectifs:

- Améliorer les connaissances sur la présence et les effets potentiels sur l'environnement et la santé humaine
- Proposer des mesures de gestion adaptées et proportionnées
- Renforcer et structurer les actions de recherche

Les acquis:

- Prise de conscience générale et mobilisation des différents acteurs
- Réalisation de campagnes nationales exploratoires dans les milieux aquatiques avec en parallèle le développement de techniques analytiques performantes
- Développement d'une méthodologie d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus médicamenteux dans les EDCH
- Amélioration des connaissances sur les filières de traitement

Campagne nationale 2012 : Médicaments dans les cours d'eau métropole (eau)

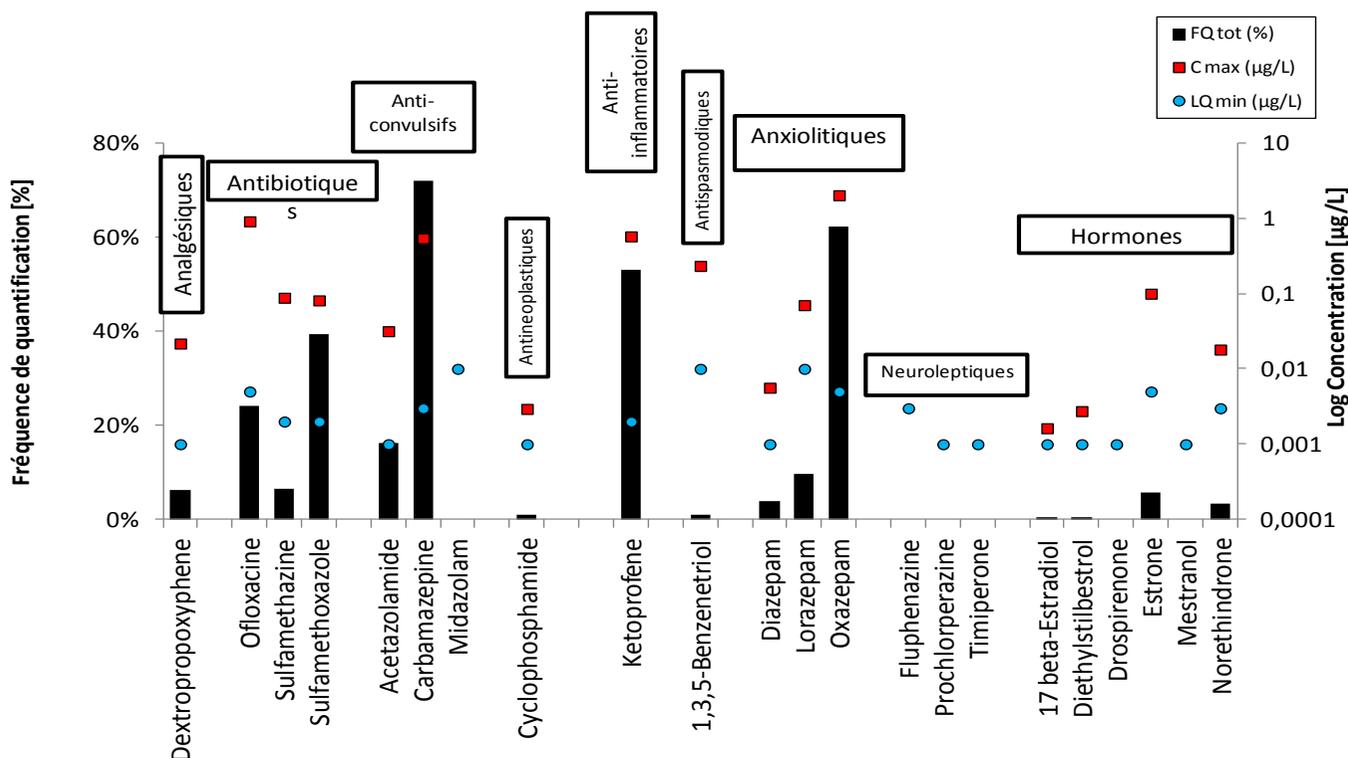


115 points de prélèvement **cours d'eau**
3 campagnes de prélèvements eaux et
1 campagne sédiment

18 points de prélèvement **plans d'eau**
1 campagne de prélèvements eaux et sédiment

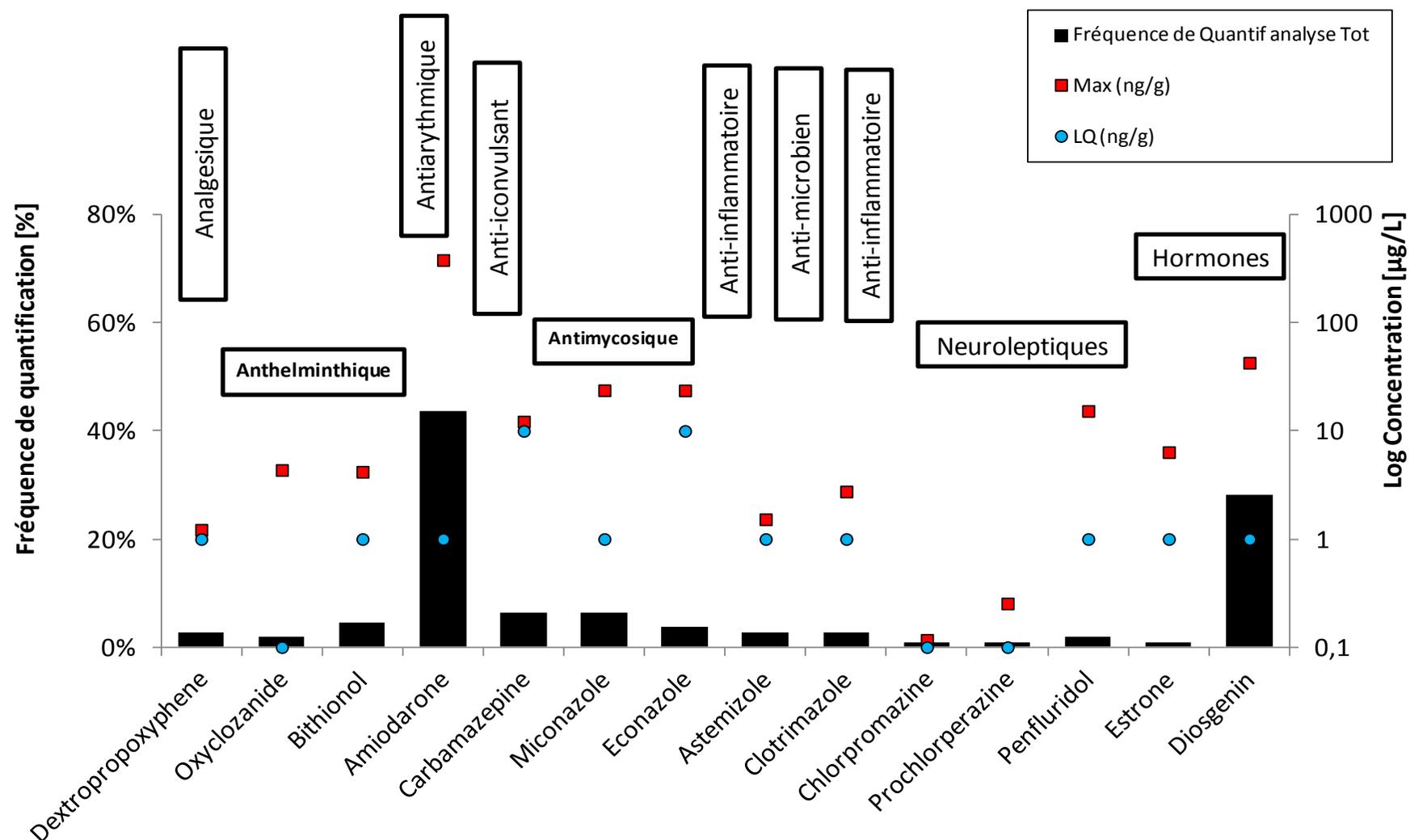
20 points de prélèvement **eaux littorales**
1 campagne de prélèvements sédiment

37 médicaments recherchés



La carbamazepine est la substance
la plus fréquemment quantifiée (70%)

Campagne nationale 2012 : Médicaments dans les cours d'eau métropole (sédiment)



L'amiodarone est la substance la plus fréquemment quantifiée (44%)

- *Identifiée comme molécule persistante avec possibilité d'adsorption aux boues et aux sédiments*

Objectif:

Acquérir des informations sur la présence dans les eaux de substances présentant potentiellement un risque significatif pour l'environnement aquatique

Introduction en 2015 de 7 médicaments

1 antiinflammatoire : Diclofénac

3 hormones : 17 alpha éthinylestradiol

17 bêta estradiol

Estrone

3 antibiotiques : Erythromycine

Clarithromycine

Azithromycine

Un nouveau plan intégré dans le plan micropolluants 2016-2020



Parmi les 39 actions ayant pour objectif la préservation de la qualité de l'eau et de la biodiversité 5 concernent directement les médicaments

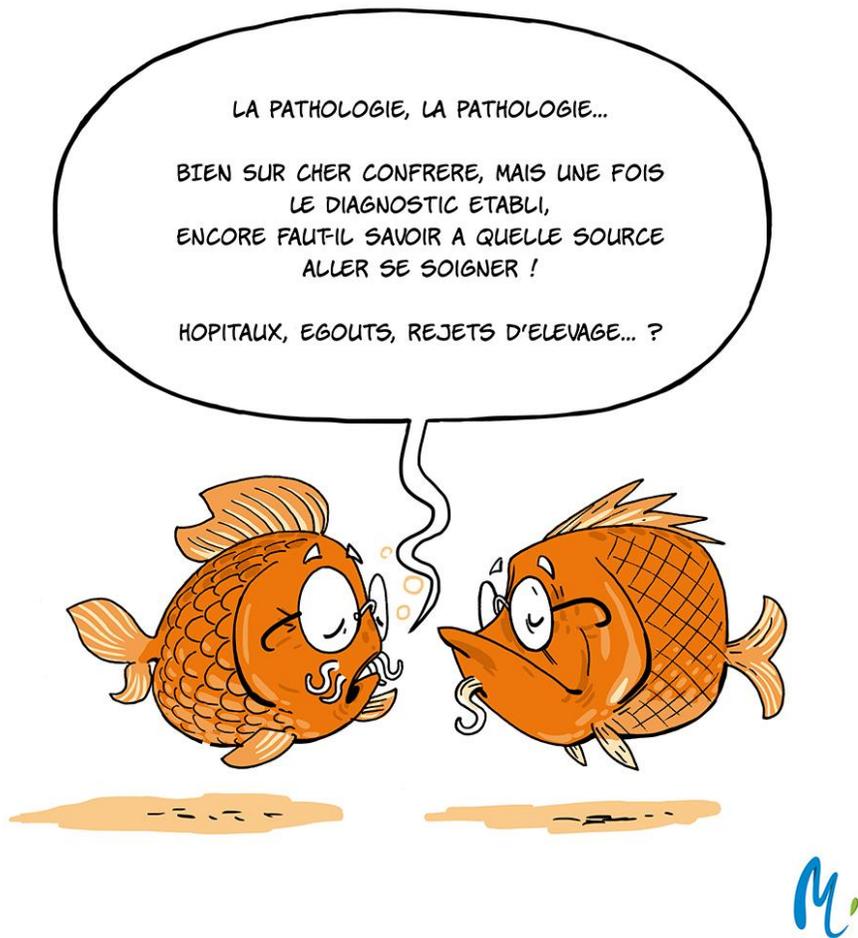
Action 2: mettre en œuvre les recommandations du guide relatif à la bonne gestion des déchets issus de médicaments et déchets liquides dans les établissements de santé et médico-sociaux

Action 7 : Etudier la prise en charge des médicaments non utilisés des établissements de santé et médico-sociaux et des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie et proposer des évolutions

Action 8: Tirer des conclusions de l'expérimentation sur la dispensation à l'unité de médicaments

Action 9: Etudier la pertinence de l'indice suédois de classement des substances actives en fonction de leur impact pour l'environnement et l'acceptabilité par les professionnels de santé de la mise en place d'un tel indice de classement des médicaments en France

Action 31: Travailler sur la disponibilité et le partage de données permettant de connaître le danger et l'exposition pour les résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les eaux



Je vous remercie de votre attention