



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

**Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine »**

---

Juin 2010

Saisine 2009-SA-0210



# Sommaire

---

<b>Composition du groupe de travail.....</b>	<b>4</b>
<b>Liste des sigles et acronymes.....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
<b>I. Module A : Caractéristiques de la molécule .....</b>	<b>7</b>
<b>II. Module B : Evaluation de l'exposition de l'Homme via l'EDCH .....</b>	<b>8</b>
1. Exploitation des données disponibles.....	8
2. Calcul théorique de la concentration prévisible dans l'EDCH (données semi-quantitatives).....	8
a. Cas 1 : la concentration de la molécule dans les eaux utilisées comme ressources pour la production d'EDCH est connue .....	8
b. Cas 2 : la concentration dans la ressource n'est pas connue.....	8
3. Obtention de données quantitatives par mesure de la concentration dans l'EDCH .....	9
4. Évaluation de l'exposition .....	9
<b>III. Module C : Identification de métabolites pertinents formés chez l'Homme ou l'animal .....</b>	<b>10</b>
<b>IV. Module D : Identification de produits de transformation pertinents formés dans l'environnement.....</b>	<b>10</b>
<b>Annexe I : Usages et sources.....</b>	<b>13</b>
<b>Annexe II : Devenir des résidus de médicaments dans les systèmes d'assainissement, l'environnement et les unités de potabilisation.....</b>	<b>16</b>
<b>Annexe III : Concentrations des résidus de médicaments dans les EDCH.....</b>	<b>21</b>
<b>Annexe IV : Méthodes d'analyse des résidus de médicaments dans les eaux .....</b>	<b>23</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>24</b>

# Composition du groupe de travail

---

- **Experts:**

- **Mme Claude CASELLAS, présidente**

- Faculté de Pharmacie – Université Montpellier

- **M. Jean CARRE**

- Ecole des hautes études de santé publique (EHESP) - Rennes

- Comité d'experts spécialisé eaux

- **M. Jean DUCHEMIN**

- Agence de l'eau Seine-Normandie

- Comité d'experts spécialisé eaux

- **M. Yves LEVI**

- Faculté de Pharmacie – Université Paris Sud 11

- Comité d'experts spécialisé eaux

- **M. Patrick MAZELLIER**

- Université de Bordeaux – IUT de Périgueux

- Comité d'experts spécialisé eaux

- **M. Antoine MONTIEL**

- Comité d'experts spécialisé eaux

- **M. Christophe ROSIN**

- LERH, Afssa Nancy

- **Coordination scientifique**

- **Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT**

- Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

- **Relecteurs**

- **Mme Maryannick PRAT**

- DRASS du Pays de Loire - Nantes

- Comité d'experts spécialisé eaux

- **Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT**

- Faculté de Pharmacie – Clermont Ferrand

- Comité d'experts spécialisé eaux

# Liste des sigles et acronymes

---

**Afssa** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

**Afssaps** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANMV** : Agence nationale des médicaments vétérinaires

**BRGM** : Bureau de recherches géologiques et minières

**Cemagref** : institut de recherche pour l'ingénierie de l'agriculture et de l'environnement

**CLHP/SM/SM** : chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem

**CPAM** : Caisse primaire d'assurance maladie

**CP<sub>EDCH</sub>** : concentration prévisible dans l'eau destinée à la consommation humaine

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**DRASS** : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

**EDCH** : Eau destinée à la consommation humaine

**EMA** : Agence européenne du médicament

**ERS** : Evaluation des risques sanitaires

**EUSES** : Système européen pour l'évaluation des substances

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**CEP** : Concentration environnementale prévisible

**SIMV** : Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif

**STEP** : stations d'épuration des eaux usées

# Introduction

---

Plus de 3 000 principes actifs à usage humain et 300 à usage vétérinaire sont actuellement disponibles sur le marché français. Ce sont des molécules sélectionnées, produites et employées pour leurs effets biologiques et qui se caractérisent par une très grande diversité de structures chimiques.

Des résidus de médicaments humains ou vétérinaires peuvent être introduit dans le milieu naturel à partir de diverses sources. Par exemple, les molécules utilisées en thérapeutique ou en diagnostic lorsqu'elles ne sont pas totalement dégradées dans l'organisme, sont excrétées principalement dans les selles et les urines sous leur forme initiale ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites.

Les niveaux de concentration dans les milieux récepteurs varient selon la stabilité chimique, la biodégradabilité, les caractéristiques physico-chimiques des molécules et les performances des stations d'épuration. Les premières recherches de traces de médicaments dans l'environnement remontent aux années 1980. Depuis 1981 de nombreuses études ont montré la présence de molécules à usage thérapeutique ou diagnostic à des concentrations pouvant varier du nanogramme par litre au microgramme par litre dans des eaux de surface ou des eaux souterraines (Halling-Sørensen *et al.* 1998). Certaines de ces ressources servent pour la production d'eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) et, selon l'efficacité des traitements mis en place, des résidus ont parfois été identifiés dans des eaux distribuées (Stackelberg *et al.* 2007; Ternes 2001; Togola and Budzinski 2008). Il est à noter néanmoins que les concentrations susceptibles d'être mesurées dans l'EDCH sont très inférieures aux doses administrées en thérapeutique ou en diagnostic.

Les réglementations européennes et françaises relatives à la qualité des eaux ne prévoient pas de rechercher les résidus de médicaments dans les différents compartiments aquatiques. Néanmoins des campagnes de mesures ont été menées par différentes structures au niveau international ainsi qu'en France (Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), Agences de l'eau, BRGM, CEMAGREF, DRASS, laboratoires universitaires, syndicats de distributeurs d'eau et de gestion de l'assainissement, etc.).

Dans ce contexte, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi conjointement l'Afssa et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH). Il s'agit de définir une approche méthodologique générale pour l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH et d'en tester l'application sur plusieurs molécules dont la carbamazépine. En effet, les études existantes mettent en évidence que cette molécule est la plus fréquemment retrouvée, notamment dans les EDCH.

Cette première partie du rapport apporte, des éléments de réponse au volet consacré au milieu hydrique et à l'exposition des consommateurs. Ces éléments ont été dégagés au sein d'un groupe de travail mis en place par le Comité d'experts spécialisé « Eaux ». Les volets relatifs aux caractéristiques physico-chimiques et aux aspects pharmaco toxicologiques sont traités par l'Afssaps et l'Agence nationale des médicaments vétérinaires (ANMV) pour les médicaments humains et vétérinaires respectivement.

Dans ce rapport, le terme « médicament » concerne uniquement les principes actifs, les excipients ne sont pas pris en compte. Le terme « métabolites » est utilisé pour les produits issus de la métabolisation chez l'Homme ou l'animal suite à l'administration du médicament. Le terme « produits de transformation » désigne les substances formées dans l'environnement ou au niveau des procédés de traitement des eaux que le processus soit biotique ou abiotique.

L'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments (molécule mère, produit de transformation ou métabolite) via l'EDCH peut s'articuler autour de 4 modules détaillés dans la suite de ce rapport et schématisés par la figure 1. Selon les situations, l'évaluation du risque pourra s'appuyer sur tout ou partie des éléments présentés dans ces modules.

## I. Module A : Caractéristiques de la molécule

La molécule doit être caractérisée avec précision avant même d'engager l'évaluation des risques sanitaires (ERS) notamment à travers le recueil d'informations sur les points suivants :

- La Dénomination Commune internationale (DCI) et le numéro CAS de la molécule.
- Son (ses) utilisation(s) en France en médecine humaine et/ou vétérinaire afin d'identifier la source d'information à privilégier : Afssaps et/ou ANMV (Annexe I).
- Les sources possibles de présence dans l'EDCH autres que l'utilisation médicale:
  - Existe-t-il des sources naturelles (ex : hormones) ?
  - La molécule est-elle également utilisée pour d'autres usages (ex : biocide) ?
  - La molécule peut-elle être le métabolite ou le produit de transformation d'autres médicaments (ex : l'oxazépam est utilisé en tant que médicament mais est également le métabolite d'autres benzodiazépines) ?

Cette information est importante notamment pour l'attribution de la part de l'exposition à l'usage médical. Par ailleurs, si la mesure de la concentration dans l'EDCH permet d'estimer l'exposition globale de l'Homme à la molécule via l'EDCH, que la source soit liée à des usages médicaux ou non, le calcul d'une concentration prévisible effectué à partir des quantités utilisées en médecine ne prend pas en compte ces autres sources. Dans ce cas l'exposition prédictive de l'Homme via l'EDCH pourra donc être sous-estimée.

- Les autres voies d'exposition de l'Homme : L'alimentation (hors EDCH) peut être une voie d'exposition de l'Homme à des concentrations faibles de résidus de médicaments et de produits phytosanitaires. C'est le cas par exemple des médicaments vétérinaires destinés aux animaux de rente pour lesquels des Limites Maximales de Résidus (LMR) dans les tissus animaux ont été définies. Par ailleurs, certaines molécules à usage vétérinaire sont également autorisées comme biocides insecticides et/ou produits phytosanitaires avec fixation de LMR dans les végétaux.
- Les propriétés physico-chimiques et le comportement dans l'environnement sont des éléments clés pour la caractérisation de la molécule, permettant d'évaluer le devenir des résidus de médicaments dans les eaux (annexe II) :
  - La structure moléculaire qui peut permettre de prévoir certaines voies de dégradation ou de transformation,
  - La volatilité décrite par la tension de vapeur à 20 °C et la constante de Henry,
  - La mobilité de la molécule décrite par la solubilité dans l'eau, le potentiel d'ionisation pKa, le log D ou Dow (forme hydrosoluble à pH 7) et le coefficient de partage octanol/eau Kow (caractérisant le caractère hydrophile/hydrophobe),
  - L'adsorption à la matière organique notamment dans le sol, l'eau ou les boues activées des stations d'épuration des eaux usées, traduite par la valeur du Koc,
  - L'adsorption sur le sol traduite par le Kd : liée aux caractéristiques du sol (texture), à la présence ou non d'argile, à la granulométrie des constituants,
  - La formation de complexes avec les cations divalents ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) ou les éléments de transition présents dans l'environnement (Fe, Mn...),
  - Les temps de demi-vie de dégradation abiotique (hydrolyse, photolyse) et de biodégradation,
  - La photosensibilité

## II. Module B : Evaluation de l'exposition de l'Homme via l'EDCH

Les voies d'introduction des résidus de médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'EDCH sont illustrées par la figure I-1 de l'annexe I.

Pour évaluer l'exposition de l'Homme, il est important de connaître les concentrations (maximales et médianes) de la molécule dans les EDCH, à défaut, une estimation pourra être utilisée pour une évaluation semi-quantitative de la concentration dans l'EDCH.

### 1. Exploitation des données disponibles

Relativement peu d'études s'intéressent à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH (certaines sont présentées en annexe III). Pour les exploiter il est important de prendre en compte le fait que :

- Les méthodes d'analyse utilisées doivent être validées pour les matrices étudiées,
- Les résultats d'études internationales ne peuvent pas aisément être transposés au cas de la France. En effet, l'utilisation des médicaments (molécules et quantités utilisées) mais également les procédés de traitement des eaux peuvent varier selon les pays.
- Le nombre de données doit être significatif pour interpréter les résultats avec objectivité et rigueur.
- Les résultats ne peuvent être considérés comme représentatifs des unités de distribution d'eau potable françaises que si le plan d'échantillonnage a été établi de manière à répondre à cet objectif.

Si les données ne sont pas disponibles ou non exploitables, il peut alors être procédé à une estimation prédictive de la concentration dans l'EDCH.

### 2. Calcul théorique de la concentration prévisible dans l'EDCH (données semi-quantitatives)

La réalisation de mesures de terrain est à privilégier. En l'absence de données, la modélisation permet d'avoir des informations semi quantitatives pour une estimation théorique de la concentration dans l'EDCH.

#### *a. Cas 1 : la concentration de la molécule dans les eaux utilisées comme ressources pour la production d'EDCH est connue*

Les processus pouvant influencer le devenir et le comportement de certains résidus de médicaments dans les ressources sont détaillé en annexe II.

Si des éléments robustes permettant d'estimer le comportement et le devenir de la molécule au sein de la filière de traitement étudiée (ou de quelques catégories de filières considérées comme des modèles type) existent, il convient de calculer un abattement théorique qui pourra ensuite être vérifié par des analyses. Dans le cas contraire, il convient de retenir un scénario du pire cas, c'est à dire considérer que l'EDCH présente la même concentration que la ressource. Il est à noter que certaines ressources sont distribuées sans traitement de potabilisation.

#### *b. Cas 2 : la concentration dans la ressource n'est pas connue*

Si aucune mesure de la contamination de la ressource n'est disponible, la CEP (concentration environnementale prévisible) peut être utilisée. Le calcul des CEP est exigé dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par les directives 92/18/EC pour les médicaments vétérinaires et 2001/83/EC pour les médicaments humains. Si elle n'est pas disponible dans le dossier



d'AMM ou si elle nécessite d'être affinée, elle peut être calculée suivant les lignes directrices de l'EMA définies pour les médicaments humains<sup>1</sup> et vétérinaires<sup>2</sup>.

Comme pour le cas 1, le devenir dans la station de potabilisation doit être pris en compte.

### 3. Obtention de données quantitatives par mesure de la concentration dans l'EDCH

Si les concentrations estimées montrent une probabilité de présence de résidus jugée significative et/ou si la molécule est considérée comme biologiquement active à très faible dose, une évaluation quantitative par des mesures de terrain doit être menée.

Pour mesurer la concentration de la molécule dans l'EDCH, il est nécessaire de disposer (annexe IV) :

- de méthodes d'extraction et d'analyse décrites et validées selon les normes en vigueur et présentant des incertitudes acceptables (maximum 50% d'incertitudes intra-laboratoires - Directive 2009/90/CE portant sur les spécifications techniques pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux),
- de solutions étalons certifiées pour la molécule étudiée (molécules mère, métabolites ou produits de transformation pertinents),
- de limites de détection et de quantification pertinentes par rapport aux concentrations environnementales attendues,
- de laboratoires compétents pour la recherche des substances à l'état de traces dans la matrice eau (par exemple : agréments au titre du contrôle sanitaire des eaux, accréditation...) et participant à des essais inter-laboratoires permettant de connaître la variabilité sur la mesure et d'assurer la comparabilité des résultats.

La mise en place d'une campagne d'analyses ne peut être basée que sur un plan d'échantillonnage adéquat par rapport à l'objectif visé (par exemple : échantillons représentatifs des unités de distribution de l'eau potable françaises, descriptif de l'environnement des sites de prélèvements...) permettant un traitement rigoureux des données générées, notamment au plan statistique.

### 4. Évaluation de l'exposition

Pour évaluer l'exposition de l'Homme via l'EDCH, la concentration mesurée ou estimée doit être rapportée au volume d'eau consommé par jour. Trois types de populations sont à prendre en compte pour le calcul de l'exposition: les adultes, les enfants et les nourrissons. Pour ces trois populations, la consommation d'eau du réseau public de distribution définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est indiquée dans le tableau II.

**Tableau II** : Valeurs par défaut proposées par l'OMS pour la consommation d'eau du réseau de distribution pour différentes classes d'âge par unité de poids corporel (OMS 2004)

Population	Valeur par défaut proposées par l'OMS
Adultes (≥15 ans)	33,3 mL /kg pc /j (2 L/60 kg / j )
Enfants (de 3 à 14 ans)	100 mL /kg pc /j (1 L/10 kg / j )
Nourrissons (de 1 à 30 mois)	150 mL /kg pc /j (0,75 L/5 kg / j )

<sup>1</sup> EMA (2006). Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use, EMA/CHMP/SWP/4447/00

<sup>2</sup> EMA (2008). Revision: Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 , EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1

Ces valeurs sont plutôt conservatrices, en effet, selon l'enquête INCA 1999 (enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires) réalisée auprès de 3003 sujets représentatifs de la population française, la consommation moyenne d'eau est d'environ 600 mL par jour pour un adulte de 60 kg. Seuls les gros consommateurs (percentile 99) ont une consommation de l'ordre de 2L (Afssa 2003).

Plusieurs *scénarii* d'exposition chronique peuvent être élaborés pour chaque population :

- scénario du pire cas en considérant la concentration maximale mesurée ou prédite,
- scénario basé sur la concentration médiane.

Cette démarche est appliquée à la molécule étudiée et, le cas échéant, à ses produits de transformation ou métabolites pertinents identifiés (module C et D).

### **III. Module C : Identification de métabolites pertinents formés chez l'Homme ou l'animal**

Certains médicaments ne subissent pas de métabolisation dans l'organisme et sont éliminés sous leur forme d'origine, mais la plupart sont transformés en plusieurs métabolites conjugués ou non. Les métabolites ainsi obtenus peuvent être inactifs ou présenter une certaine activité ; ainsi, il existe des cas où le métabolite contribue à l'activité du médicament.

La pharmacocinétique permet d'identifier les formes sous lesquelles la molécule est éliminée de l'organisme pour ensuite être rejetée dans les eaux : molécule mère et/ou métabolites. Pour déterminer l'existence de métabolites pertinents il est intéressant de connaître : (i) le pourcentage d'excrétion de la molécule mère et des principaux métabolites (notamment les métabolites conjugués qui sont susceptibles de redonner la molécule mère par réactivation dans l'environnement), (ii) l'analyse primaire de l'effet biologique des métabolites. .

Le cas échéant, une évaluation des risques sanitaires devra également être menée pour les métabolites pertinents identifiés.

Il est à noter que ces métabolites rejetés par l'Homme ou l'animal dans les eaux peuvent, au même titre que la molécule mère, subir des processus de dégradation générant des produits de transformation (module D).

### **IV. Module D : Identification de produits de transformation pertinents formés dans l'environnement**

Dans l'environnement, les stations d'épuration des eaux usées (STEP) ou les stations de potabilisation, les processus de dégradation biotiques (aérobie ou anaérobie), abiotiques (hydrolyse, photolyse...) et les interactions avec les produits et procédés de traitement (chloration, ozonation...) peuvent générer des produits de transformation. La structure chimique de la molécule peut donner quelques indications ; néanmoins, des études peuvent s'avérer nécessaires pour caractériser les structures et les effets des produits de transformation potentiellement formés.

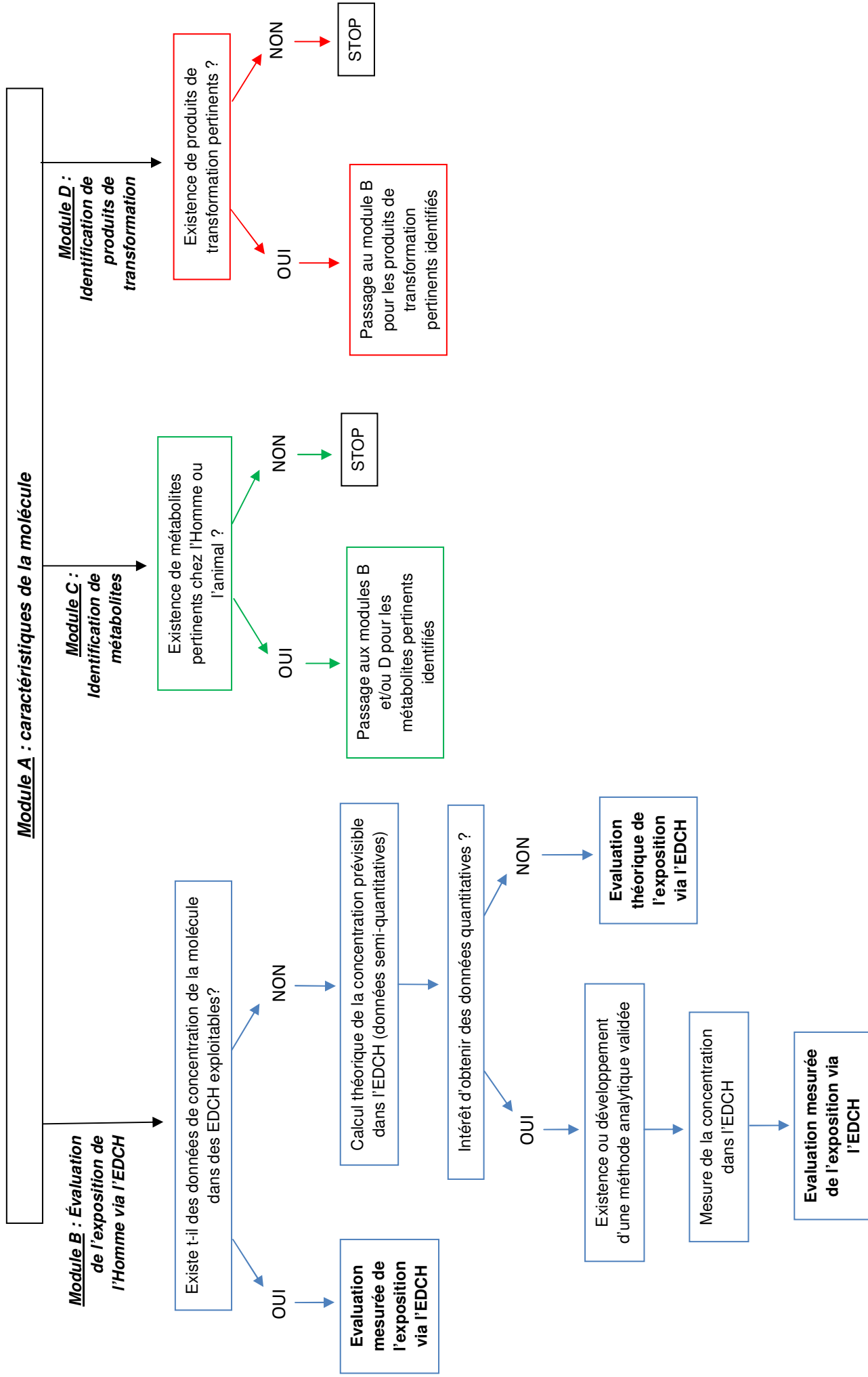
Il peut être noté qu'en ce qui concerne les pesticides, les règles adoptées au niveau européen, définissent comme produits de transformation pertinents ceux qui représentent plus de 5% de la molécule mère et qui sont susceptibles d'avoir la même activité biologique que la molécule mère ou d'avoir des propriétés toxicologiques pouvant être considérées comme inacceptables<sup>3</sup>.

Le cas échéant, dans le champ des médicaments, une évaluation des risques sanitaires devra également être menée pour les produits de transformation pertinents identifiés.

---

<sup>3</sup> Commission Européenne (2003). Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under council directive 91/414/EEC. Sanco/221/2000 –rev.10- final

Ces différents modules permettent d'envisager d'évaluer l'exposition de l'Homme à une molécule mère, un métabolite ou un produit de transformation. Pour ces deux derniers il peut être noté que la disponibilité des données dans les EDCH est actuellement très rare.



**Figure 1** : Les quatre modules conduisant à l'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments (molécule mère, métabolites ou produits de transformation) via l'EDCH

# Annexes

---

## Annexe I : Usages et sources

### I. Usages

Une très grande diversité de molécules est utilisée pour des usages thérapeutiques et de diagnostic médical. Le champ d'action de ces molécules est très vaste : médicaments agissant sur le métabolisme, hormones, psychotropes, antibiotiques, anticancéreux ... La grande diversité de cibles thérapeutiques explique la variabilité de structure chimique de ces molécules. Cette variabilité existe entre les différentes classes de médicaments mais peut exister également au sein de chaque famille thérapeutique (par exemple les neuroleptiques ou les antidépresseurs). Elle engendre des propriétés physico-chimiques très différentes (solubilité, volatilité, biodégradabilité...) ce qui va conditionner le métabolisme dans le corps et le devenir dans l'environnement.

En France, plus de 3 000 principes actifs sont actuellement disponibles en médecine humaine. Les Français sont de grands consommateurs de médicaments, beaucoup plus que leurs homologues européens.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, plus de 300 principes actifs sont utilisés. Deux classes constituent la majorité de ces molécules : les antibiotiques et les antiparasitaires.

Les données de consommation disponibles pour ces deux types d'usages sont détaillées dans le rapport de l'Afssa sur la hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées (Afssa 2008).

### II. Sources et voies d'introduction des résidus de médicaments dans le milieu hydrique

Les médicaments à usage humain et vétérinaire diffèrent par leur nature chimique, par les quantités utilisées, par les voies d'introduction dans le milieu, et par la répartition géographique. Les voies d'introduction de ces substances dans le milieu hydrique sont représentées sur la figure I-1 mais, pour l'évaluation de l'exposition, seule leur utilisation médicale (voie majeure d'introduction) est prise en compte.

**Les médicaments humains** sont, après ingestion, injection ou dépôt sur la peau, les muqueuses et les phanères, excrétés sous forme de molécule mère ou de métabolites dans les réseaux d'eaux usées. Dans le cas des réseaux urbains, qui vont rassembler les rejets des patients traités qu'ils soient à leur domicile, sur leur lieu de travail ou dans des établissements de soin, les effluents chargés de résidus sont généralement traités par une station d'épuration ou par un assainissement domestique autonome avant de rejoindre le milieu aquatique. L'efficacité et la fiabilité des traitements existants vont conditionner les niveaux de risque pour la dissémination environnementale. Une autre voie d'introduction de ces substances est l'élimination impropre de médicaments inutilisés ou périmés directement dans les réseaux d'eaux usées ou dans les ordures ménagères traitées dans les installations de stockage de déchets non dangereux (ISDND). L'épandage de boues de stations d'épuration urbaines ou industrielles peut également être une source d'introduction dans le milieu hydrique.

**Les médicaments vétérinaires** concernent à la fois les animaux de compagnie (1/3 des ventes) et les animaux de rente (2/3 des ventes), dans un but curatif, préventif ou zootechnique. Les médicaments destinés aux animaux de compagnie sont très majoritairement administrés lors de

traitements individuels et notamment en milieu urbain. En revanche, les médicaments pour animaux de rente sont employés pour la plupart en traitements de masse.

L'élimination par voie fécale ou urinaire des médicaments vétérinaires (sous forme de molécule mère ou de métabolite) entraîne une introduction dans l'environnement, immédiate lorsque les animaux pâturent, différée en cas d'épandage des fumiers et lisiers. Une particularité des médicaments vétérinaires est l'existence de traitements directement administrés dans l'environnement. C'est le cas des médicaments vétérinaires destinés à l'aquaculture, directement versés dans les bassins d'élevage. C'est aussi le cas des solutions à diluer pour la baignade des moutons : après usage, l'eau du bain est évacuée dans le milieu environnant. Dans tous ces cas, les résidus de médicaments vétérinaires rejoignent les ressources aquatiques sans passer par une station d'épuration.

Il est important de noter que certaines molécules sont utilisées à la fois en médecine humaine et vétérinaire, c'est le cas notamment de certains antibiotiques (Amoxicilline, Erythromycine...).

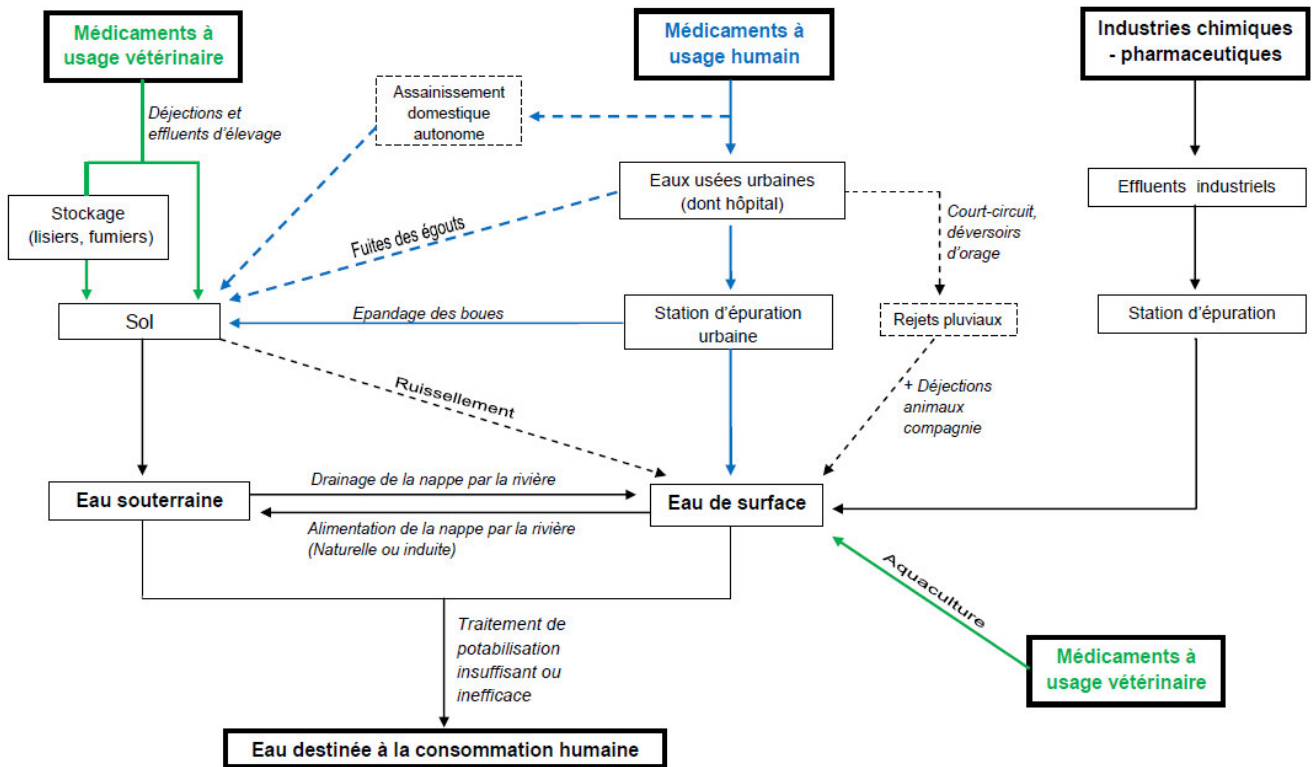
Enfin, les usines de production de substances actives (médicaments humains ou vétérinaires), le plus souvent équipées de stations d'épuration de leurs rejets liquides, peuvent également contribuer à l'introduction de résidus de médicaments dans le milieu hydrique. Les ateliers de mélange et conditionnement, travaillant généralement à sec, occasionnent moins de rejets liquides.

### **Autres sources**

La présence d'une molécule dans l'environnement peut ne pas être uniquement imputable à l'utilisation d'un médicament la contenant. Ainsi, certaines substances sont à la fois molécule mère et métabolite, c'est le cas par exemple de l'oxazépam qui est utilisé en tant que tel mais est également le métabolite de nombreuses autres benzodiazépines (clorazépate, diazépam...).

Certaines molécules peuvent par ailleurs avoir des usages non médicaux influant sur les concentrations susceptibles d'être retrouvées dans le milieu. C'est le cas notamment pour les antiparasitaires utilisés en médecine vétérinaire. En effet, ces produits constituent près d'un quart des ventes de médicaments vétérinaires. Or, certains principes actifs antiparasitaires médicamenteux sont également développés en tant que produit phytosanitaire insecticide (Virlovet 2006).

Le cas des molécules ayant une source naturelle est également intéressant à souligner. Ainsi c'est le cas pour des hormones stéroïdiennes naturellement excrétées (Estradiol, progestérone...) mais aussi pour d'autres molécules telles que la dopamine ou l'acide salicylique.



**Figure I-1:** Voies d'introduction des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'eau destinée à la consommation humaine

Légende : En pointillés : voies mineures (les déchets correspondants aux déchets solides autres que les boues ne sont pas pris en compte dans ce schéma) ; En vert : médicaments à usage vétérinaire ; En bleu : médicaments à usage humain ; En noir : médicaments à usage humain et/ou vétérinaire

# Annexe II : Devenir des résidus de médicaments dans les systèmes d'assainissement, l'environnement et les unités de potabilisation

## I. Devenir des résidus de médicaments dans l'environnement

Le devenir des résidus de médicaments dans les stations d'épuration, l'environnement (sols, eaux souterraines, eaux de surface et sédiments) découle des caractéristiques physico-chimiques et environnementales de la molécule :

- La structure moléculaire qui peut permettre de prévoir certaines voies de dégradation ou de transformation
- La volatilité décrite par la tension de vapeur à 20°C et la constante de Henry,
- La mobilité de la molécule décrite par la solubilité dans l'eau, le potentiel d'ionisation pKa, le log D ou Dow (forme hydrosoluble à pH 7) et le coefficient de partage Kow (caractérisant le caractère hydrophile/hydrophobe),
- Les interactions avec les constituants du milieu (matrices eaux, sols et sédiments) qui peuvent modifier les comportements physico-chimiques des résidus de médicaments.
  - o *L'adsorption à la matière organique* (dans le sol, l'eau ou les boues activées de la STEP) traduite par la valeur du Koc. (Chefetz *et al.* 2008; Poerschmann and Kopinke 2001),
  - o *L'adsorption sur le sol* traduite par le Kd : liée aux caractéristiques du sol (texture), à la présence ou non d'argile, à la granulométrie des constituants (Gielen *et al.* 2009; Kay *et al.* 2005; Scheytt *et al.* 2005; Yu *et al.* 2009),
  - o *La formation de complexes* avec les cations divalents (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) ou les éléments de transition présents dans l'environnement (Fe, Mn...) (Park *et al.* 2002),
- Les processus de dégradation abiotique :
  - o *L'hydrolyse* décrite par la constante d'hydrolyse. L'efficacité de la réaction dépend des groupements fonctionnels présents dans la molécule. L'hydrolyse conduit à une transformation chimique partielle et génère donc des produits de dégradation.
  - o *La photodégradation* directe ou indirecte décrite par la demi-vie de photodégradation (ou constante de photolyse). Les processus de photodégradation ne peuvent pas conduire à la minéralisation complète de la molécule dans les conditions environnementales. Ils génèrent donc des produits de dégradation
    - Photodégradation directe (lumière solaire absorbée directement par la molécule), les paramètres permettant de caractériser le phénomène sont le spectre d'absorption UV-visible et l'efficacité photochimique (Meite *et al.* 2010). Les comportements photochimiques des résidus de médicaments peuvent être très divers et la structure chimique de la molécule peut donner des indications sur la nature des produits de dégradation formés.
    - Photodégradation indirecte : les constituants du milieu tels que la matière organique ou certains ions absorbent la lumière solaire et génèrent des espèces réactives (états oxydants, radicaux libres, électrons...) qui peuvent induire la transformation des molécules (Richard and Canonica 2005). Cette voie de transformation est souvent négligée car de moindre importance mais elle peut générer des produits de dégradation différents de ceux décrits pour les voies d'hydrolyse, de photodégradation directe ou de biodégradation.



- Les processus de biodégradation

La *biodégradation* (aérobie ou anaérobie) décrite par la demi-vie ( $T_{1/2}$ ). Elle correspond à la transformation partielle (la minéralisation complète est très rarement observée) des résidus de médicaments en produits de transformation intermédiaires (Heidler and Halden 2008).

Dans les eaux superficielles, la plupart des eaux souterraines et les filières de traitement des eaux usées, les processus seront plutôt de nature aérobie. En revanche, dans les sédiments, les nappes captives, les zones colmatées des berges et dans le prétraitement d'assainissement autonome, les stockages de déjections animales, la voie anaérobie est privilégiée.

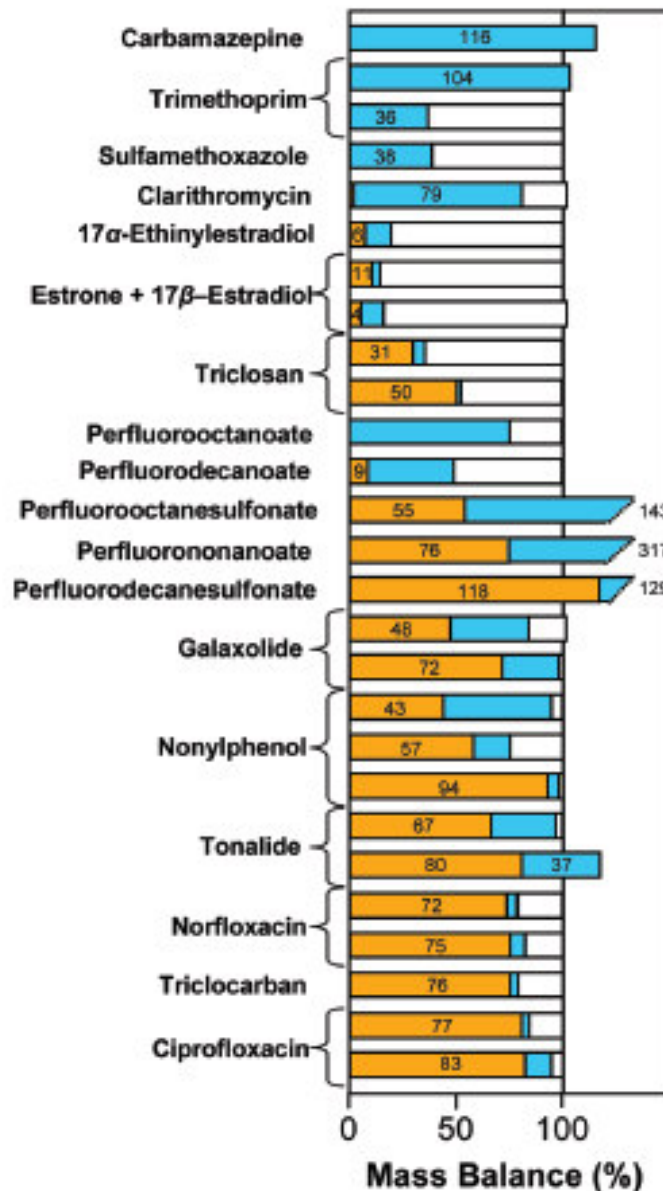
Les données de la littérature montrent des durées de demi-vie très variables sans qu'il y ait de lien avec leur appartenance à une même classe pharmacologique. Cependant, la présence de certaines fonctions chimiques peut donner des indications quant aux produits de transformation formés.

Si on s'intéresse plus particulièrement aux filières de traitement des eaux usées, la biodégradation est due aux filières majoritairement biologiques utilisant des procédés aérobies à cultures libres (ex : boues activées, lagunages) ou à cultures fixées (ex : lits bactériens, bioréacteurs). Ces cinq dernières années, les travaux de recherche dans ce domaine se sont multipliés. Une méta-analyse s'intéressant notamment au devenir des médicaments dans les stations d'épuration a été réalisée en 2008 sur plus d'une douzaine de publications (Heidler and Halden 2008). La figure II-1 résume ce travail de synthèse basé sur des bilans massiques. La répartition entre la phase solide (boues ; histogramme jaune) et liquide (histogramme bleu) est très variable, mais généralement les substances pharmaceutiques se retrouvent majoritairement dans la phase liquide. Plusieurs études montrent que le traitement biologique est favorable à la dégradation partielle de ces substances. Les produits de transformation sont, actuellement, de mieux en mieux identifiés.

- La bioaccumulation

La bioaccumulation de résidus de médicaments peut intervenir pour un nombre limité de molécules (molécules lipophiles par exemple). Ce phénomène touchant les biofilms, les algues ou la faune aquatique peut enrichir ensuite les boues et les sédiments et entraîner la libération ultérieure de ces molécules.

Certains de ces processus peuvent provoquer la réactivation des molécules mères à partir des métabolites. En effet dans les eaux usées traitées, certains résidus de médicaments (ex : carbamazépine) se retrouvent parfois à des concentrations supérieures en sortie de station d'épuration qu'en entrée. Même si l'incertitude des mesures ou le non respect, pour l'échantillonnage, du temps de séjour de l'eau dans la station peuvent être en partie la cause de cette observation, il semble fortement probable que la reformation du composé dans la station par réactivation à partir de ses métabolites par exemple (déconjugaison) contribue de manière significative à ce phénomène (Farré *et al.* 2008; Heidler and Halden 2008).



**Figure II-1** : compilation des bilans massiques pour des composés organiques des eaux usées publiés dans des revues à comité de lecture. (Heidler and Halden 2008)

**Légende :** En bleu : fraction retrouvée dans les eaux traitées  
 En blanc : fraction perdue par dégradation notamment  
 En orange : fraction retrouvée dans les boues

Vis-à-vis du transfert vers les nappes des molécules médicamenteuses et de leur devenir dans celles-ci, comme dans tous les processus environnementaux, les caractéristiques physico-chimiques sont bien sûr déterminantes. Néanmoins différents facteurs externes peuvent influencer les transferts tels que le niveau d'apport des produits (en surface du sol ou en subsurface), le mode d'apport: concentré dans le cas de traitement vétérinaire au champ ou dilué en cas d'association à de l'eau de surface (réalimentation de nappe) ou a un effluent liquide (ex: eaux usées traitées) ou solide (ex: boues d'épandage).

La nature du terrain (granulométrie et minéralogie principalement) au lieu d'épandage des produits est aussi déterminante. Ainsi l'adsorption sur le sol est liée aux caractéristiques du sol (texture), à la présence ou non d'argile et à la granulométrie des constituants (Gielen *et al.* 2009; Kay *et al.* 2005; Scheytt *et al.* 2005; Yu *et al.* 2009). Par ailleurs selon Rauch-Williams *et al.*, l'adsorption sur la matière

organique est fonction du type de matière organique présente dans le sol (Rauch-Williams *et al.* 2010).

Si le produit est apporté en surface du sol, avant de parvenir à la nappe, celui-ci doit s'infiltrer au travers de la zone non saturée de l'aquifère et tout d'abord au travers des horizons pédologiques. Un retard à l'infiltration ou une rétention des produits peut être alors observé. Chefetz *et al.*, 2008 signalent ainsi la rétention de la carbamazépine et du diclofenac dans les 5 à 15 premiers centimètres du sol (Chefetz *et al.* 2008). Des essais sur colonnes (Scheytt *et al.* 2006) montrent aussi un facteur de retard<sup>4</sup> au transfert qui est de 1,84 pour la carbamazépine, de 2,51 pour la propyphénazone, de 3,00 pour l'ibuprofène et de 4,8 pour le diclofénac.

### **Conclusion**

Les caractéristiques physico-chimiques et environnementales (demi-vies de dégradation) d'une molécule sont primordiales pour prédire son comportement et son devenir dans l'environnement. Ces paramètres peuvent être interdépendants.

Il est déterminant de disposer pour chaque molécule pertinente des caractéristiques physico-chimiques et des demi-vies de dégradation dans des conditions expérimentales environnementalement réalistes et pertinentes des situations étudiées (eaux de surface, eau souterraine, sols...).

La possibilité de réactivation des molécules mères à partir des métabolites est aussi à considérer

## **II. Comportement vis-à-vis des procédés de potabilisation**

Au niveau des filières de potabilisation, l'élimination des produits organiques des eaux se fait par deux voies principales : par rétention ou par transformation.

1. Les traitements de rétention : la molécule est retirée de l'eau, le principal problème sera ensuite la gestion des déchets.
  - *Les traitements d'adsorption sélective ou non sélective* : adsorption sur support minéral ou organique et la bioadsorption sur biofilms
    - Clarification physico-chimique : adsorption sur floc d'hydroxydes de fer ou d'aluminium ou sur du charbon actif en poudre.  
La connaissance du log  $K_{OW}$  en relation avec la polarité de la molécule et son caractère ionique ou moléculaire permet de prévoir l'efficacité de l'adsorption.  
La molécule adsorbée reste dans le filtre mais peut être biotransformée par sélection de bactéries.
    - Clarification biologique : adsorption sur les biofilms traduite par le  $K_d$  : coefficient de partage adsorbant (biofilm)/ eau (Jones *et al.* 2002).  
La probabilité de biodégradation des molécules est importante. La biodégradation peut conduire à la déconjugaison de métabolites conjugués et à la réactivation de la molécule mère.
  - *Les traitements de rétention membranaires* : nanofiltration ou osmose inverse.  
Si pour l'osmose inverse la plupart des composés organiques à plus de 6 atomes de carbone sont bien retenus, il n'en est pas de même pour la nanofiltration où la polarité de la molécule, sa masse molaire, sa tension de vapeur et son encombrement stérique jouent un rôle très important. Seuls des essais sur des installations pilotes permettent de connaître l'efficacité relative à chaque type (marque) de membrane utilisée.

---

<sup>4</sup> exprime le retard d'un contaminant pendant son transport dans l'eau dû à son adsorption sur la matière organique du sol

- *Les traitements d'aération forcée* : « stripping » permettent de transférer le composé volatil de l'eau vers l'atmosphère. Les paramètres à prendre en compte sont la constante de Henry et la tension de vapeur à 20°C ou à la température de l'eau. Les risques de réactions secondaires de la molécule à éliminer sont quasi inexistantes. Des procédés complémentaires peuvent être nécessaires pour éviter la pollution de l'air.
2. Les traitements de transformation : la molécule est transformée, souvent partiellement, et se retrouve dans l'eau avec ses produits de dégradation.
- *Les processus de dégradation abiotique* :
    - Traitements d'oxydation. Les traitements de désinfection avec l'ozone, le chlore ou le dioxyde de chlore peuvent conduire à la formation de nouvelles molécules (ozonides, organochlorés...). L'importance de cette voie va dépendre de la réactivité des résidus de médicaments avec l'oxydant considéré, des doses appliquées et des temps de contact. Les études sont à faire au cas par cas pour identifier les produits de dégradation.
    - Réactions de photodégradation. Les rayonnements UV sont parfois utilisés pour la désinfection des eaux. Aux doses d'irradiation utilisées ( $400\text{J/m}^2$ ), les risques de réactions secondaires sont souvent très faibles voire nuls. Cependant, ils vont dépendre de la sensibilité de la molécule aux rayonnements UV. Certains composés photosensibles vont subir une photodégradation importante (Kim and Tanaka 2009; Meite *et al.* 2010). Des études seraient à réaliser au cas par cas pour identifier les photoproduits susceptibles de se former.
  - *Les processus de biodégradation*

Le développement de biofilms dans différents ouvrages recevant les eaux en cours de potabilisation (filtres à sable, à charbon...) rend possible les phénomènes de biodégradation tels que décrits plus haut.

## Conclusion

Des procédés de traitement avancés d'adsorption, de biodégradation et/ou de rétentions seuls ou combinés permettent d'éliminer les composés traces avec un rapport coût/bénéfice qui reste à évaluer. Pour ce faire, il est primordial de connaître les constantes de réaction avec les oxydants type chlore ou ozone et les rayonnements UV aux longueurs d'ondes employées en traitement des eaux. Des études sont nécessaires pour évaluer les produits de transformation potentiellement formés et établir une liste éventuellement nécessaire dans le cadre du contrôle et de la surveillance de la qualité des EDCH.

## Annexe III : Concentrations des résidus de médicaments dans les EDCH

Au niveau des ressources en eau (eaux souterraines et de surface), les concentrations observées s'échelonnent généralement du ng/L à plusieurs µg/L. Ainsi, au niveau des eaux de surface, des concentrations maximales pouvant atteindre 10 µg/L pour le paracétamol (Kolpin *et al.* 2002), 8, 5 µg/L pour l'iopromide (Perez and Barcelo 2007) ou 5 µg/L pour l'ibuprofène (Hilton *et al.* 2003) ont été mesurées.

Concernant l'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), relativement peu d'études sont disponibles dans la littérature internationale et la plupart s'intéressent uniquement aux principes actifs et non aux métabolites. Certaines d'entre elles mettent en évidence la présence de médicaments dans l'EDCH à des concentrations pouvant dépasser un microgramme par litre pour l'ibuprofène (Lorraine and Pettigrove 2006).

Le tableau III-I liste de manière non exhaustive les résultats de la recherche dans l'EDCH d'un certain nombre de médicaments (littérature internationale).

Les résultats d'études internationales ne peuvent néanmoins pas aisément être transposés au cas de la France. En effet, l'organisation de l'assainissement mais également l'utilisation des médicaments peuvent varier selon les pays (Andreozzi *et al.* 2003). Ainsi, si on s'intéresse à la consommation globale de médicaments, la France présente les ventes de produits pharmaceutiques par habitant les plus élevées d'Europe (Clerc *et al.* 2006). Des différences concernant la nature des molécules consommées sont également observées entre les pays. Ceci peut être expliqué par :

- Les habitudes de consommation et de prescription qui sont influencées notamment par les recommandations nationales. Par exemple, les statines (hypolipémiant) représentent 11% des prescriptions en France et seulement 2% en Allemagne (Le Pen *et al.* 2007).
- La prévalence des maladies peut différer fortement d'un pays à l'autre. Ainsi, en 2000, la prévalence du diabète était de 2,9% de la population en France et de 7,4 % en Italie (Wild *et al.* 2004).

Des études s'intéressant à la présence de médicaments dans les EDCH ont été menées en France. Ainsi, Bruchet *et al.* en 2005 ont mesuré les concentrations de 21 antibiotiques et produits de contraste dans de l'eau traitée en région parisienne. Seuls 4 produits de contraste ont été quantifiés à une concentration maximale de 60 ng/L pour l'iopromide (Bruchet *et al.* 2005). En 2008, Togola et Budzinski ont analysé 17 molécules dans des eaux du sud de la France. Huit de ces molécules ont été quantifiées dans l'eau potable à des concentrations pouvant atteindre 210 ng/L pour le paracétamol (Togola and Budzinski 2008).

Dans le cadre du « Plan national santé environnement 1 » et à la demande de la DGS, des DRASS, en liaison avec les agences de bassin, ont réalisé dans trois bassins, entre 2006 et 2008, des campagnes de mesures de résidus de médicaments dans les eaux utilisées pour la production d'eau potable et dans les eaux potables (Afssa 2009). Si ces campagnes ne permettent pas d'obtenir des résultats représentatifs de la situation nationale, les concentrations maximales mesurées pourraient être utilisées dans le cadre d'un scénario du pire cas pour l'évaluation des risques sanitaires. Néanmoins, Ces résultats restent d'interprétation délicate et nécessitent d'être consolidés à l'échelle nationale.

En 2009-2010, l'Afssa mène, avec le soutien financier de la DGS, une campagne nationale (métropole, Corse, et DOM) d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux. Une démarche de hiérarchisation a été mise au point et a permis de sélectionner 72 molécules d'intérêt (principes actifs et métabolites) à rechercher dans les eaux (Afssa, 2005). L'ensemble des grandes classes thérapeutiques de la médecine humaine et vétérinaire est représenté. Des méthodes analytiques ont été mises au point et validées pour l'ensemble de ces substances. Plus de 500 prélèvements sont effectués dans les ressources (eau souterraine et de surface) et l'eau potable afin d'obtenir une cartographie de la présence de résidus de médicaments dans ces types d'eau en France.

**Tableau III-I** : Revue des concentrations (ng/l) de certains médicaments recherchés dans l'eau du robinet à travers le monde (LD : Limite de Détection ; LQ : Limite de quantification)

Usage thérapeutique	Molécule	Concentration maximale (ng/l)	Pays	Référence
Hormone	Ethinylestradiol	22,5 <5 4 < 0,5 (LQ) 0,5	Allemagne UK UK Allemagne Allemagne	(Rurainski <i>et al.</i> 1977) (Aherne <i>et al.</i> 1985) (Aherne and Briggs 1989) (Ternes 2001) (Kuch and Ballschmiter 2001)
	Estradiol	2,1 <1 (LD)	Allemagne Canada	(Kuch and Ballschmiter 2001) (Boyd <i>et al.</i> 2003)
Anticancéreux	Cyclophosphamide	<0,02 (LD) <10 (LQ) <60 (LD)	Italie Allemagne Canada	(Zuccato <i>et al.</i> 2000) (Ternes 2001) (Tauber and Stevenson 2003)
	Bleomycine	13	UK	(Aherne <i>et al.</i> 1990)
Antibiotique	Erythromycine	<0,03 (LD) <100 (LD) <LQ	Italie USA France	(Zuccato <i>et al.</i> 2000) (Stackelberg <i>et al.</i> 2007) (Bruchet <i>et al.</i> 2005)
	Tylosine	1.7 <LQ	Italie France	(Zuccato <i>et al.</i> 2000) (Bruchet <i>et al.</i> 2005)
Anti-inflammatoire non stéroïdien et antalgique	Kétoprofène	<5 (LQ) nd <90 (LD) 3 8	Allemagne Taiwan Canada France Finlande	(Ternes 2001) (Lin <i>et al.</i> 2005) (Tauber and Stevenson 2003) (Togola and Budzinski 2008) (Vieno <i>et al.</i> 2005)
	Ibuprofène	<0,5 (LD) 3 nd <90 (LD) 0,6 <18 (LD) 8,5 1350	Italie Allemagne Taiwan Canada France USA Finlande USA	(Zuccato <i>et al.</i> 2000) (Ternes 2001) (Lin <i>et al.</i> 2005) (Tauber and Stevenson 2003) (Togola and Budzinski 2008) (Stackelberg <i>et al.</i> 2004) (Vieno <i>et al.</i> 2005) (Lorraine and Pettigrove 2006)
	Paracétamol	210,1 <36 (LD) <9 (LD)	France USA USA	(Togola and Budzinski 2008) (Stackelberg <i>et al.</i> 2007) (Stackelberg <i>et al.</i> 2004)
	Diclofenac	2.5 <10	France Allemagne	(Togola and Budzinski 2008) (Heberer 2002)
Anti-épileptique	Carbamazépine	30 nd 24 43,2 140 258	Allemagne Taiwan Canada France USA USA	(Ternes 2001) (Lin <i>et al.</i> 2005) (Tauber and Stevenson 2003) (Togola and Budzinski 2008) (Stackelberg <i>et al.</i> 2007) (Stackelberg <i>et al.</i> 2004)
Produit de contraste	Iopamidol	60 82	France France	(Bruchet <i>et al.</i> 2005) (Paffoni <i>et al.</i> 2006)

## Annexe IV : Méthodes d'analyse des résidus de médicaments dans les eaux

Il n'existe pas aujourd'hui de méthodes normalisées pour le dosage individuel des molécules pharmaceutiques dans les eaux. Néanmoins, outre les nombreuses publications scientifiques et rapports d'expertise dans ce domaine, des méthodes standardisées multirésidus par extraction sur support solide (SPE) et analyse par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem (CLHP/SM/SM) ont été publiées par l'USEPA<sup>5</sup> et plus récemment par le consortium français Aquaref<sup>6</sup>.

L'analyse des médicaments dans l'eau constitue le même défi majeur que celui de l'analyse des traces de micropolluants tels que pesticides, plastifiants, solvants...et se heurte à un certain nombre de difficultés parmi lesquelles :

- la très grande variété de familles chimiques et le besoin de rechercher les métabolites et produits de transformation,
- les très faibles niveaux de concentrations,
- la présence de nombreux interférents dans les eaux et en particulier dans les eaux résiduaires.
- La limite de quantification (LQ) dépend de la molécule, du matériel analytique mais également de la méthode de calcul de la limite de quantification. Elle est généralement de l'ordre de 1 à 50 ng/L pour les eaux propres.

En France, à partir des informations recueillies dans le cadre de l'essai inter-laboratoires mis en place par l'Afssa<sup>7</sup> en 2009, il ressort que, à ce jour, environ quatre laboratoires sont accrédités pour l'analyse des résidus de médicaments dans les eaux mais plus de 20 laboratoires privés ou publics, de prestation d'analyses ou de recherche ont développé, ou sont en cours de développement d'une méthode d'analyse (principalement CLHP/SM/SM). Les incertitudes inter-laboratoires élargies (k=2) varient, dans les EDCH, de 47 à 157 % en fonction de la molécule.

---

<sup>5</sup> USEPA (2007) Method 1694 : Pharmaceuticals and personal care products in water, soil, sediments and biosolids by HPLC/MS/MS 72p

<sup>6</sup> AQUAREF (2009) Fiche méthode MA 14 : Composés pharmaceutiques dans les eaux douces et souterraines par SPE LC MS (Code Sandre : 693) 7p.

<sup>7</sup> L'essai inter-laboratoires organisé par l'Afssa en 2009 a réuni 31 laboratoires et a concerné 12 molécules médicamenteuses.

## Références bibliographiques

---

- Afssa (2003) Note technique OCA/NB/2003-693 Données de consommation d'eau du robinet dans la population française. Observatoire des consommations alimentaires.
- Afssa (2008) Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées. [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr).
- Afssa (2009) Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux effectuées par les DRASS dans trois bassins pilotes.
- Aherne GW, Briggs R (1989) The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **41**, 735-736.
- Aherne GW, English J, Marks V (1985) The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in water samples. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **9**, 79-83.
- Aherne GW, Hardcastle A, Nield AH (1990) Cytotoxic drugs and the aquatic environment: Estimation of bleomycin in river and water samples. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **42**, 741-742.
- Andreozzi R, Raffaele M, Nicklas P (2003) Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* **50**, 1319-1330.
- Boyd GR, Reemtsma H, Grimm DA, Mitra S (2003) Pharmaceuticals and personal care products (PPCP) in surface and treated waters of Louisiana and Ontario, Canada. *The Sci. of the Total Envi* **311**, 135-149.
- Bruchet A, Hochereau C, Picard C, Decottignies V, Rodrigues JM, Janex-Habibi ML (2005) 'Analysis of drugs and personal care products in French source and drinking waters: The analytical challenge and examples of application.'
- Chefetz B, Mualem T, Ben-Ari J (2008) Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater. *Chemosphere* **73**, 1335-1343.
- Clerc M-E, Pereira C, Podevin M, Villeret S (2006) Le marché du médicament dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004. *DREES: Etudes et Résultats* **502**.
- Farré MI, Pérez S, Kantiani L, Barcelo D (2008) Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **27**, 991-1007.
- Gielen GJHP, Heuvel MRvd, Clinton PW, Greenfield LG (2009) Factors impacting on pharmaceutical leaching following sewage application to land. *Chemosphere* **74**, 537-542.
- Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Latzhöft HC, Jörgensen SE (1998) Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere* **36**, 357-393.
- Heberer T (2002) Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *Journal of Hydrology* **266**, 175-189.
- Heidler J, Halden RU (2008) Meta-analysis of mass balances examining chemical fate during wastewater treatment. *Environmental Science and Technology* **42**, 6324-6332.
- Hilton MJ, Thomas KV, Ashton D (2003) Targeted Monitoring Programme for Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. *Environment Agency, UK, R&D Technical Report*.



Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN (2002) Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription Pharmaceuticals. *Water. Research* **36**, 5013-5022.

Kay P, Blackwell PA, Boxall ABA (2005) A lysimeter experiment to investigate the leaching of veterinary antibiotics through a clay soil and comparison with field data. *Environmental Pollution* **134**, 333-341.

Kim I, Tanaka H (2009) Photodegradation characteristics of PPCPs in water with UV treatment. *Environment International* **35**, 793-802.

Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science and Technology* **36**, 1202-1211.

Kuch HM, Ballschmiter K (2001) Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. *Environmental Science and Technology* **35**, 3201-3206.

Le Pen C, Lemasson H, Rouilliere-Lelidec C (2007) La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens: une réévaluation. Leem: Les entreprises du médicament, Paris.

Lin WC, Chen HC, Ding WH (2005) Determination of pharmaceutical residues in waters by solid-phase extraction and large-volume on-line derivatization with gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **1065**, 279-285.

Loraine GA, Pettigrove ME (2006) Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in Southern California. *Environmental Science and Technology* **40**, 687-695.

Meite L, Szabo R, Mazellier P, Laat JD (2010) Cinétique de phototransformation de polluants organiques émergents en solution aqueuse diluée. *Revue des sciences de l'eau* **23**, 31-39.

OMS (Ed.) (2004) 'Guidelines for drinking-water quality - volume 1 recommendations.' (Genève).

Paffoni C, Welte B, Gousailles M, Montiel A (2006) New molecules involved by the european directives: From wastewater to drinking water treatment plants. *Journal européen d'hydrologie* **37**, 21-38.

Park HR, Kim TH, Bark KM (2002) Physicochemical properties of quinolone antibiotics in various environments. *European Journal of Medicinal Chemistry* **37**, 443-460.

Perez S, Barcelo D (2007) Fate and occurrence of X-ray contrast media in the environment. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **387**, 1235-1246.

Poerschmann J, Kopinke FD (2001) Sorption of very hydrophobic organic compounds (VHOCs) on dissolved humic organic matter (DOM). 2. Measurement of sorption and application of a flory-huggins concept to interpret the data. *Environmental Science and Technology* **35**, 1142-1148.

Rauch-Williams T, Hoppe-Jones C, Drewes JE (2010) The role of organic matter in the removal of emerging trace organic chemicals during managed aquifer recharge. *Water Research* **44**, 449-460.

Richard C, Canonica S (2005) 'Aquatic Phototransformation of Organic Contaminants Induced by Coloured Dissolved Natural Organic Matter ' (Berlin/Heidelberg).

Rurainski RD, Theiss HJ, Zimmermann W (1977) Natural and Synthetic Estrogens Presence in Drinking Water. *Gas Wasserfach Wasser Abwasser* **118**, 288-291.

Scheytt T, Mersmann P, Lindstädt R, Heberer T (2005) Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. *Chemosphere* **60**, 245-253.

Scheytt TJ, Mersmann P, Heberer T (2006) Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments. *Journal of Contaminant Hydrology* **83**, 53-69.

Stackelberg PE, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD, Henderson AK, Reissman DB (2004) Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. *Science of the Total Environment* **329**, 99-113.

Stackelberg PE, Gibbs J, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD, Lippincott RL (2007) Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of the Total Environment* **377**, 255-272.

Tauber R, Stevenson M (2003) Quantitative analysis of pharmaceuticals in Drinking Water From Ten Canadian Cities. 210 Colonnade Road, Unit 13, Nepean, Ontario, Canada.

Ternes T (2001) Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In 'Pharmaceuticals and personal care products in the environment, ACS Symposium Series'. (Ed. Daughton C and Jones-Lepp T) pp. 39-54. (American Chemical Society: USA).

Togola A, Budzinski H (2008) Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography A* **1177**, 150-158.

Vieno NM, Tuhkanen T, Kronberg L (2005) Seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from a sewage treatment plant and in the recipient water. *Environmental Science and Technology* **39**, 8220-8226.

Virlouvet G (2006) Résidus de médicaments dans les eaux : contribution des activités humaines et vétérinaires. *Environnement, Risques et Sante* **5**, 239-241.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27**, 1047-1053.

Yu L, Fink G, Wintgens T, Melin T, Ternes TA (2009) Sorption behavior of potential organic wastewater indicators with soils. *Water Research* **43**, 951-960.

Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R (2000) Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* **355**, 1789-1790.