



## **LES SUBSTANCES EMERGENTES DANS L'ENVIRONNEMENT**

### **Note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle**

Octobre 2009

Document final  
(Version C)

**Convention de partenariat ONEMA-INERIS 2008**

Collaboration INERIS : V. Dulio, A. Morin

Correspondant ONEMA : PF. Staub

## **PRÉAMBULE**

Le présent rapport a été établi à partir d'une revue bibliographique et en particulier à partir du rapport Académie nationale de Pharmacie. (2008). *Médicaments et environnement*.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

## RÉSUMÉ

La présence de produits pharmaceutiques et d'hygiène corporelle (PPCP) dans l'environnement est connue depuis les années 70. Par contre c'est seulement depuis 10-15 ans que les techniques analytiques se sont suffisamment améliorées pour permettre de quantifier la présence de ces substances dans les eaux (effluents des stations d'épuration des eaux usées domestiques, eaux de surface, eaux souterraines, etc.), dans les sols et dans le biote, même à des niveaux de concentration très faibles.

Les PPCPs sont introduits dans le milieu aquatique via les réseaux d'assainissement municipaux et les effluents des stations d'épuration. Les technologies de traitement utilisées dans les stations d'épuration municipales n'étant pas efficaces pour l'élimination de ces substances, une fraction de ces produits se retrouve *in fine* dans l'environnement aquatique.

La présence de PPCP dans l'environnement est devenue un problème de société et les pouvoirs publics sont sollicités quant aux mesures de prévention et réduction à mettre en place. Les niveaux d'exposition et les impacts à long terme de ces substances sur l'homme et les écosystèmes nécessitent des programmes de recherche et une meilleure capitalisation des informations déjà acquises.

L'objectif de ce document est de rassembler les éléments clefs et les conclusions des principales études et programmes de recherche récents dans le domaine des médicaments, des cosmétiques et des produits d'hygiène corporelle, afin d'arriver à une synthèse sur l'état actuel des connaissances dans les domaines détaillés ci-après et sur les questions encore ouvertes.

Le rapport est organisé en deux chapitres séparés, l'un dédié aux médicaments et l'autre dédié aux produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Chaque chapitre traite les différents aspects concernés, notamment les niveaux d'exposition (consommation, sources de contamination, niveaux de concentration dans l'environnement), les dangers et les risques pour l'environnement et la santé humaine, la réglementation actuelle concernant ces substances et l'analyse des risques associés, les résultats de l'application de méthodologies de priorisation, pour arriver enfin à des conclusions sous forme de recommandations sur les besoins de recherche et sur les mesures préventives et de réduction des émissions.

### Médicaments

La source principale de médicaments dans l'environnement est le résultat de l'utilisation par le patient et du traitement des rejets domestiques et hospitaliers dans les stations d'épuration. L'eau de surface est sans doute le milieu environnemental le plus concerné et aussi le plus étudié, avec des niveaux de concentration qui peuvent aller du ng/L jusqu'à quelques µg/L, mais la présence de médicaments a également été déterminée dans les eaux souterraines, ainsi que dans des eaux de boisson.

Les sols peuvent être contaminés par les déjections des animaux traités par des médicaments vétérinaires directement dans les prairies mais aussi par l'épandage sur les champs des boues des stations d'épuration ou des fumiers et purins produits dans les étables. Les résidus médicamenteux pourraient ainsi entrer dans la chaîne alimentaire

Malgré les faibles concentrations observées, le rejet en continu de médicaments dans le milieu aquatique et le caractère diffus de cette émission confèrent à ces molécules un caractère de pseudo-persistance. Les préoccupations majeures concernent donc actuellement les éventuels impacts sur les écosystèmes et sur la santé humaine. Le débat sur ce sujet reste par contre encore assez controversé.

Les produits pharmaceutiques sont présents dans l'environnement en mélange avec d'autres contaminants chimiques. L'état des connaissances actuelles ne nous permet pas encore d'estimer le risque cumulé du « cocktail » de contaminants chimiques.

De nombreuses substances pharmaceutiques sont métabolisées et se dégradent dans l'environnement et l'impact potentiel des produits de transformation associés n'est pas suffisamment connu.

Pour ce qui concerne les impacts sur l'homme, il serait nécessaire d'étudier de manière plus approfondie les effets synergiques, additifs ou antagonistes, l'accumulation possible dans les graisses, l'exposition in utero, les voies d'action multiples, les effets à moyen ou long terme, les nombreuses molécules en cause.

En matière de réglementation, une procédure d'évaluation du risque environnemental et des guides d'application ont été développées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour les nouveaux médicaments à usage humain et pour les médicaments à usage vétérinaire.

La Directive Cadre Eau (2000/60/CE ; DCE), offre aussi de manière indirecte un cadre réglementaire pour cibler les produits pharmaceutiques. Notamment, la DCE donne des prescriptions quant à la procédure d'évaluation des risques pour l'identification des substances prioritaires pour lesquelles des mesures de surveillance et de réduction sont à mettre en place au niveau communautaire, ainsi que pour l'identification des polluants pertinents spécifiques au niveau national / bassin versant (« river basin-specific pollutants ») ; ces polluants doivent être inclus par les Etats membres dans les programmes de surveillance sur la base, soit de leur présence dans les masses d'eau en concentrations significatives, soit de leurs effets biologiques ou écotoxicologiques observés dans le bassin versant concerné. A l'heure actuelle cependant, la liste des substances prioritaires de la DCE n'inclut pas de PPCPs (EU, 2008).

Le nombre élevé de molécules pharmaceutiques consommées et les résultats des études récentes concernant leur présence dans l'environnement conduisent les gestionnaires et le public à s'interroger sur les substances prioritaires à surveiller.

Différentes approches et schémas de priorisation ont été proposés et testés en France et en Europe. Le présent rapport fournit une synthèse des conclusions de récentes études de priorisation pour les substances pharmaceutiques. Il traite également des difficultés qui limitent encore actuellement, pour ces mêmes substances, la démarche de priorisation dans la perspective de leur surveillance dans l'environnement.

## **Cosmétiques**

Pour les cosmétiques, les informations sont beaucoup moins nombreuses. Les produits utilisés sont très nombreux et très variés. Environ 7 000 différents ingrédients sont utilisés, mais peu de données sont disponibles sur la présence de ces substances dans l'environnement.

Les produits cosmétiques (y compris les produits d'hygiène corporelle tels que les shampoings, les produits d'hygiène dentaire, les savons, les crèmes solaires, etc.) sont utilisés en grande quantité partout dans le monde. Ils sont introduits dans le milieu aquatique via l'utilisation diffuse de ces produits et le transfert via les systèmes d'assainissement domestiques.

Les données de la littérature montrent la présence des ingrédients de produits cosmétiques (ex. fragrances, filtres solaires, conservateurs, etc.) dans l'environnement à l'état de micropolluants, principalement dans les eaux de surface, mais aussi dans les eaux souterraines. De plus, selon leurs propriétés lipophiles et leur hydrophobicité ces substances sont aussi retrouvées dans les boues de STEP et dans le biote.

Comme pour les pharmaceutiques, le fait que ces substances soient rejetées de manière diffuse et continue confère un caractère de pseudo-persistence à ce type de polluants.

Les risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation des cosmétiques et produits d'hygiène corporelle sont encore très mal connus aujourd'hui. Le débat est encore très controversé, notamment en ce qui concerne les effets sur la santé humaine et les effets écologiques liés à une exposition de longue durée et simultanée à plusieurs composés, à des doses réduites. Plusieurs rapports mettent en évidence les risques associés aux produits cosmétiques en raison de la présence de nombreuses de ces substances dans les tissus, le sang et le lait maternel.

Les risques pour la plupart de ces substances sont, comme pour les autres produits chimiques, encore largement évalués sur la base des résultats de tests de toxicité en laboratoire. Selon les résultats de ces tests, pour beaucoup de ces substances il n'y aurait pas de risque identifié pour l'environnement ou pour la santé humaine. Par contre, plusieurs études scientifiques ont montré pour ces substances des effets inattendus.

Quant à la réglementation pour les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, le principal cadre réglementaire qui vise à assurer la libre circulation des produits cosmétiques sur le marché intérieur et à sauvegarder la sécurité de ces produits est la directive du Conseil 76/768 du 27 juillet 1976 (« Directive Cosmétiques »). La « Directive Cosmétiques » se focalise sur les aspects liés à une consommation sans risques pour le consommateur. Elle ne traite pas les questions sur les risques pour l'environnement.

Le rapport souligne en conclusion que des mesures de réduction au niveau de l'utilisation, dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, devront être poursuivies. Le rapport identifie également une série de sujets sur lesquels des actions devraient être engagées de manière prioritaire.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>2. MEDICAMENTS</b> .....	<b>7</b>
2.1 Les classes de substances médicamenteuses concernées .....	7
2.2 Données d'usage sur les médicaments en europe.....	7
2.3 Consommation de médicaments en France .....	7
2.4 Sources de contamination environnementale.....	7
2.5 Occurrence des résidus médicamenteux dans l'environnement .....	8
2.6 Dangers et risques pour l'environnement et la santé.....	12
2.7 La réglementation existante pour l'évaluation des risques liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement .....	16
2.8 Priorisation .....	17
2.9 Efficacité de traitement des eaux usées dans les STEP domestiques.....	19
2.10 Conclusions.....	20
2.10.1 Recommandations pour l'amélioration des données d'exposition et des connaissances sur le devenir des substances dans l'environnement.....	20
2.10.2 Recommandations pour l'amélioration des évaluations des risques.....	21
2.10.3 Recommandations pour l'amélioration des stratégies de priorisation .....	21
2.10.4 Recommandations pour l'amélioration des capacités analytiques .....	22
2.10.5 Recommandations pour l'amélioration du flux d'information, de la qualité et de la comparabilité des données .....	23
2.10.6 Mesures de réduction des émissions : amélioration des performances des stations d'épuration et sensibilisation pour une utilisation plus responsable des produits pharmaceutiques.....	24
<b>3. COSMETIQUES ET PRODUITS D'HYGIENE CORPORELLE</b> .....	<b>25</b>
3.1 Les classes de substances concernées .....	25
3.2 consommation des produits cosmétiques.....	26
3.3 Sources de contamination environnementale.....	26
3.4 Données d'utilisation et d'occurrence dans l'environnement pour les différents produits cosmétiques .....	26
3.5 Dangers et risques pour l'environnement et la santé.....	30
3.5.1 Les muscs polycycliques et les muscs nitrés.....	31
3.5.2 Triclosan.....	32
3.5.3 Parabènes .....	33
3.5.4 Phtalates .....	34
3.5.5 Nanoparticules dans les produits cosmétiques.....	34
3.5.6 Filtres UV.....	35
3.6 La réglementation existante pour l'évaluation des risques liés à la présence de résidus de produits cosmétiques dans l'environnement.....	35
3.7 Besoins de recherche et perspectives pour l'application de mesures préventives et de réduction des émissions.....	36
<b>4. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>37</b>
<b>5. LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>41</b>

# **1. INTRODUCTION**

L'objectif de ce document est de rassembler les éléments clefs et les conclusions des principales études et programmes de recherche récents dans le domaine des médicaments, des cosmétiques et des produits d'hygiène corporelle, afin d'arriver à une synthèse sur l'état actuel des connaissances et sur les questions encore ouvertes concernant l'impact de ces substances sur l'environnement et sur la santé humaine.

Les principales sources sélectionnées pour la rédaction de cette note de synthèse sont les suivantes :

- le rapport « *Médicaments et environnement* » (Académie nationale de Pharmacie, 2008) élaboré par la Commission Santé et Environnement de l'Académie Nationale de Pharmacie (septembre 2008), qui, sur la base de sources bibliographiques reconnues au niveau international, fournit une analyse des connaissances actuelles concernant l'état de la contamination environnementale, l'évaluation des risques pour l'homme et les écosystèmes, les perspectives et la nécessité de programmes d'action, d'études et de recherche.
- le *projet européen KNAPPE* (2006-2008) : projet financé par la DG recherche dans le cadre du 6<sup>ème</sup> PCRD avec l'objectif de définir l'état de l'art sur les produits pharmaceutiques (PP) à usage humain dans les milieux aquatiques, avec notamment,
  - a) l'identification d'une liste des PP les plus pertinents en terme d'exposition pour l'environnement aquatique, sur la base des données renseignées dans les bases de données et les références bibliographiques nationales et internationales ;
  - b) la comparaison des technologies de traitement de l'eau potable et des eaux usées pour l'élimination des PP ;
  - c) l'identification des actions prioritaires à mener dans le domaine scientifique (R&D), réglementaire et social pour limiter l'occurrence et l'impact des produits pharmaceutiques dans l'environnement.
- le rapport « *Médicaments à usage humain : risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs* ». *Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales* » rédigé par Besse et Garric pour l'Agence de l'Eau RM & C (Besse et Garric, 2007).
- les informations (études nationales, campagnes de mesure, etc.) mises à disposition par les membres du réseau Européen NORMAN (Réseau européen de laboratoires de référence, de centres de recherche et d'organismes associés pour la surveillance des substances émergentes dans l'environnement) (<http://norman-network.net>) sur les médicaments, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle en tant que substances émergentes.

## **2. MEDICAMENTS**

### **2.1 LES CLASSES DE SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES CONCERNEES**

Ce rapport concerne les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire.

L'Annexe I contient la liste des substances émergentes identifiées par le réseau NORMAN (dernière mise à jour : juin 2008) dans la catégorie « médicaments » classées par classe thérapeutique. Cette liste se base sur les substances les plus fréquemment citées dans la littérature. Les métabolites sont rarement cités du fait qu'ils sont rarement recherchés.

### **2.2 DONNEES D'USAGE SUR LES MEDICAMENTS EN EUROPE**

Le projet KNAPPE fournit une estimation de la consommation globale (formulation complète) des médicaments humains dans le monde et l'évalue à 100 000 tonnes/an, soit environ 15 g par personne et par an.

Au-delà de ces chiffres très généraux, il faut distinguer la part importante de médicaments consommés dans les pays industrialisés où il est plus que raisonnable d'estimer une consommation comprise entre 50 et 150 g par personne /an.

Les produits délivrés sous prescription médicale représentent environ 10% de la quantité totale, les 90 % restants étant constitués par les médicaments en vente libre, avec une part importante d'analgésiques tels que l'ibuprofène et le paracétamol.

Il est aussi intéressant de noter que 50 substances à elles seules constituent 95% des substances actives dans les médicaments vendus en Europe.

Les analgésiques, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les antidiabétiques, les antiépileptiques, les bêtabloquants et les diurétiques font partie des classes thérapeutiques les plus largement utilisées alors que pour les molécules à usage vétérinaire, ce sont en premier lieu des antiparasitaires, des antibiotiques et des antifongiques.

### **2.3 CONSOMMATION DE MEDICAMENTS EN FRANCE**

La France est le 4ème consommateur mondial de **médicaments à usage humain** après les États-Unis (197 802 M \$), le Japon (56 675 M \$) et l'Allemagne (27 668 M \$) avec 25 630 M \$ en 2006 (Académie nationale de Pharmacie, 2008).

En 2002, cette consommation représentait 467 € par habitant. Elle n'était que de 95,3 € en 1980, ce qui signifie 200 % d'augmentation en 22 ans, presque 10% par an.

Les **médicaments à usage humain** les plus prescrits en France sont des antalgiques à base de paracétamol (2 000 t/an principe actif) et des anti-inflammatoires. Viennent ensuite :

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

Les statistiques relatives à l'utilisation de **médicaments à usage vétérinaire** montrent que la France serait, dans l'Union Européenne, le premier pays consommateur d'antibiotiques et d'hormones et le second pour les antiparasitaires.

### **2.4 SOURCES DE CONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE**

Il y a plusieurs voies possibles de contamination de l'environnement :

1. les *rejets* et les *pertes lors des procédés industriels de fabrication* des substances (source mineure) ;
2. les *rejets directs des médicaments non utilisés* via les déchets ménagers ou via les réseaux d'assainissement (source non négligeable et avec possibilité de contrôle à la source) ;

3. les *rejets par excrétion* suite à utilisation par le patient (source principale de contamination du milieu) :
  - après absorption par l'organisme, les médicaments peuvent être excrétés inchangés ou métabolisés. Les résidus des médicaments sont ensuite traités dans les stations d'épuration. Là, ces composés peuvent être dégradés ou absorbés dans les boues.
  - il y a une variation considérable de l'efficacité des stations sur les substances pharmaceutiques selon le procédé d'épuration et la molécule concernée ; proche de 100% sur les pénicillines pour une boue activée ou un lagunage, moins de 50% sur l'ibuprofène ou la carbamazépine.
  - les produits pharmaceutiques non dégradés ou non absorbés se retrouvent *in fine* dans le milieu aquatique. Les préoccupations majeures actuelles concernent :
    - a) les possibles impacts *chroniques* sur les *écosystèmes* ;
    - b) leur présence, ainsi que d'autres contaminants chimiques, dans des *eaux destinées à la consommation humaine* et par conséquent leur possible impact sur la *santé humaine* ;
    - c) il y a lieu de se préoccuper également des conséquences liées à la présence de résidus de médicaments dans les *boues des stations d'épuration* (suite à l'épandage des boues au sol à des fins agricoles, ces résidus pourraient entrer dans la *chaîne alimentaire* et dans *l'écosystème* via les eaux de ruissellement),
  - parmi les rejets de stations d'épuration, les *hôpitaux* sont considérés comme « points noirs » pour ce type de pollution en considération de la quantité de substances administrées quotidiennement (anesthésiques, désinfectants, produits d'aide au diagnostic, anticancéreux, antibiotiques...). Malgré ce constat, il demeure encore beaucoup d'inconnues sur la charge de résidus pharmaceutiques provenant des hôpitaux.
4. les *rejets des stations d'élevage* (traitements internes et externes avec produits vétérinaires, désinfectants et hormones naturelles animales) (Académie nationale de Pharmacie, 2008) :
  - les poissons traités éliminent directement les médicaments non métabolisés et les métabolites dans le milieu aquatique ;
  - les animaux d'élevage (porcs, bœufs, chevaux, moutons...) éliminent ces composés soit directement sur les sols des prairies, soit dans les étables où ils se retrouvent dans le fumier et les lisiers dans lesquels se poursuivent des réactions de transformation. Ces fumiers et lisiers sont généralement destinés à amender les cultures, et les métabolites peuvent alors entrer dans les chaînes alimentaires et dans l'écosystème via les eaux de ruissellement.

## 2.5 OCCURRENCE DES RESIDUS MEDICAMENTEUX DANS L'ENVIRONNEMENT

### 2.5.1. SOURCES D'INFORMATION ET RESULTATS DE SURVEILLANCE DANS LES EAUX

De nombreuses initiatives (campagnes de surveillance *ad hoc* et projets de recherche) ont à ce jour été menées au niveau national et européen pour évaluer les niveaux d'occurrence des résidus médicamenteux dans l'environnement :

- au niveau Européen le projet KNAPPE (Schlüsener, 2007) a fait, à partir de la littérature, un bilan de l'état des connaissances sur l'occurrence de produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique : 112 articles ont été expertisés et 135 produits détectés ;
  - la base de données EMPODAT gérée par le réseau NORMAN contient aujourd'hui environ 3000 données dans la catégorie « produits pharmaceutiques » : pour le moment ces données correspondent uniquement à des mesures dans l'eau (eaux de surface et eaux souterraines). La base sera régulièrement mise à jour grâce aux échanges d'information avec les membres de ce réseau européen ;
  - en France, les agences de l'eau ont été chargées, dans le cadre de l'Action 11 du PNSE1, d'investiguer la présence des résidus médicamenteux dans les eaux naturelles (surface, souterraines) et quelques rejets de station d'épuration domestique. Des campagnes de mesures ont été mises en œuvre en 2007-2008 par les Agences de l'eau conjointement avec des DRASS/DDASS volontaires, soutenues par la DGS. La liste de molécules à rechercher a été définie à partir des données de consommation en France, croisées avec les données toxicologiques disponibles et la fréquence de détection en Europe (sur la base des citations dans la littérature scientifique). Les résultats de ces travaux seront utilisés comme base de départ pour les campagnes à venir afin d'investiguer les risques sanitaires.
- Nous présentons ci-après un résumé des informations collectées sur des actions terminées ou en

cours issues de réunions de travail (Agences eaux, 2008), (Miège, 2008) ou dans les rapports spécifiques cités ci-dessous :

- AE Seine Normandie (Duchemin & Tracol, 2009) :

La campagne a ciblé des sites destinés à la production d'eau pour consommation humaine - nappes souterraines peu profondes non captives, sources et forages (certains karstiques) - caractérisés par un environnement de surface représentatif d'une pression homogène (ex. élevage, industrie, domestique, etc.). Quatre campagnes de mesure ont été réalisées : la première (2006) et la deuxième (2007), sur 36 points de prélèvement, situés majoritairement dans l'ouest du bassin Seine Normandie ; la troisième (janvier 2008) et la quatrième (septembre 2008), sur 48 points de prélèvement dans la partie est du bassin. Au final 74 sites de recherche ont été retenus : 57 eaux souterraines (ressources en eau brute souterraine), 7 eaux de surface (prises d'eaux de surface), 7 points d'eau traitée (prélèvement en production au niveau des usines de traitement) et à titre comparatif, 3 points représentatifs de rejet de station d'épuration de collectivité de capacité différente (petite, moyenne et importante), avec un total de 151 échantillons prélevés.

Sur chacun des 151 échantillons prélevés, 30 *molécules médicamenteuses* ou dérivés, appartenant à 8 classes thérapeutiques particulièrement utilisées et dotées d'une certaine persistance dans l'environnement ont été recherchées, y compris des métabolites.

La recherche a ciblé également des *hormones humaines ou animales* et quelques micropolluants persistants rarement recherchés lors des contrôles sanitaires habituels (PCB, dioxines et perfluorés).

Parmi les *hormones recherchées*, aucune molécule n'a été quantifiée dans aucun captage ou eau traitée. Des traces non quantifiables de métabolites de testostérone ont été détectées sur 2 sites (LD=0,1 à 0,5 ng/L). Les résultats concernant les hormones sont discutés en détail dans un autre rapport (LABERCA, 2007). Le rapport conclut que dans l'optique de poursuivre ce relevé d'occurrence, il serait profitable de suivre une liste plus pertinente de composés, en limitant les molécules recherchées à celles qui s'avèrent réellement pertinentes, c'est à dire les estrogènes, les androgènes, en excluant les androstanoïdes (dont la présence dans les eaux n'est jamais reportée et la progestérone), pour y intégrer les sulfo-conjugués, les produits issus du traitement par chloration ou encore les phytoestrogènes et les glucocorticoïdes.

Pour ce qui concerne les autres *substances médicamenteuses sélectionnées*:

- *Eaux souterraines* : des traces ont été détectées dans 37 sites sur 57. Sur 30 molécules, 16 n'ont jamais été retrouvées. Les substances les plus souvent détectées sont : la carbamazépine [3-80 ng/l], l'acide fénofibrique [2-100 ng/l], le sulfaméthoxazole [2-20 ng/l], le bromazépan [40-90 ng/l], l'acide salicylique [20-90 ng/l], le kétoprofène [20-30 ng/l], le diclofénac [5-30 ng/l] et la furosémide [5-15 ng/l]. 79 % des concentrations sont inférieures à 25 ng/L dont 47 % sont comprises entre le seuil de mesures et 10 ng/L).

- *Eaux de surface* : des traces ont été retrouvées sur tous les sites qui ont fait l'objet des campagnes. Les substances les plus souvent détectées sont : la carbamazépine [6-40 ng/l], l'acide fénofibrique [2-50 ng/l], l'oxazépan [5-20 ng/l], le paracétamol [30-100 ng/l], le bézafibrate [4-20 ng/l], le métoloprol [5-10 ng/l].

- *Eaux potables traitées (à partir d'eaux de surface)* : l'ensemble des eaux brutes a révélé la présence de résidus de médicaments. Pour 7 échantillons sur 15, l'eau produite révèle la présence de médicaments. Les concentrations relevées dans les eaux produites sont toutefois faibles puisque majoritairement comprises entre le seuil de quantification et 10 ng/L. Aucune molécule n'a été détectée en sortie des 2 traitements performants (les types de procédés ne sont pas spécifiés dans ce rapport). Par contre, 7 molécules ont été détectées après un traitement vétuste (floculation/décantation sans filtration sur sable) avec des rendements d'élimination inférieurs à 50 % voire nuls.

- *Rejets de STEP* : 24 molécules sur 30 ont été détectées à des concentrations très variables selon les molécules : de 4 à près de 5 000 ng/L. Des concentrations supérieures à 1µg/L sont constatées pour l'acide fénofibrique, le furosémide, le bézafibrate, la carbamazépine et l'oxazépan. Des concentrations assez élevées sont aussi mesurées pour l'ensemble des bêtabloquants. Pour chaque molécule, les concentrations relevées dans les différentes stations d'épuration sont relativement homogènes (pas d'effet de taille).

- AE Adour Garonne :

Une campagne de mesure lancée en 2006 s'est focalisée sur les substances médicamenteuses humaines et vétérinaires ayant un effet perturbateur endocrinien. 42 sites (11 eaux souterraines ESO, et 31 eaux superficielles ESU) potentiellement à risque ont été

sélectionnés : i.e. réseaux alimentés à partir d'eaux de surface ou d'eaux souterraines provenant d'un milieu vulnérable. La priorité a été donnée aux eaux superficielles (ESU) en aval d'agglomérations, aux captages dans des nappes souterraines (ESO) de préférence peu profondes et non captives et dont le bassin d'alimentation comporte une « pression » urbaine, agricole (élevage) ou industrielle. 52 substances ont été recherchées dont 12 médicaments (7 classes thérapeutiques), 12 autres contaminants (dont les plastifiants, les détergents et les composés perfluorés) et 28 hormones stéroïdiennes. Pour les hormones stéroïdiennes : des traces suspectées dans certains échantillons d'eau brute n'ont pas pu être confirmées en 2<sup>nde</sup> analyse. Parmi les substances médicamenteuses recherchées : des traces de carbamazépine (< 35 ng/L) ont été retrouvées dans 90% des échantillons d'eau brute (et 23% sur eau traitée) et de diclofénac (< 62 ng/L) dans 10% des échantillons d'eau brute analysés. L'iopromide a été détecté 2 fois sur eau brute (< 14 ng/L)

• AE Rhône-Alpes :

Des sites représentatifs d'eaux usées, traitées et d'eaux souterraines ont été sélectionnés. Deux campagnes ont été conduites au printemps 2007 et en hiver 2008. 39 échantillons ont été collectés pendant la 1ère campagne et une cinquantaine dans la 2ème campagne. 36 substances médicamenteuses ont été recherchées, dont 5 ont toujours été détectées.

• AE Loire-Bretagne : (Agence de l'Eau Loire Bretagne, 2008)

7 eaux de surface, 3 estuaires et 2 eaux souterraines ont été sélectionnées pour une série de campagnes de mesure réalisée en 2007. Les points ont été choisis par L'Agence de l'Eau parmi les situations pouvant être soumises aux plus fortes pressions et suffisamment significatifs en terme de perturbation. 4 campagnes ont été effectuées pour garantir un minimum de représentativité des résultats. 100% des échantillons analysés ont révélé la présence de molécules pharmaceutiques, avec la présence de 3 à 24 composés par échantillon. Les substances les plus fréquemment détectées sont dans l'ordre : l'oxazépam (psychotrope), la carbamazépine (antiépileptique), le sulfaméthoxazole (antibiotique), l'ibuprofène, l'acide salicylique, le 2 hydroxy ibuprofène, le paracétamol (analgésiques), l'acide fénofibrique (hypolipidémiant), le naproxène (analgésique), le bromazépam (psychotrope). Une nouvelle campagne d'analyse est en cours (2009-2010). Cette campagne applique une nouvelle approche à plus large échelle qui correspond non seulement à un inventaire mais également à la prise en compte de la variabilité dans le temps et dans l'espace des concentrations des substances ciblées et de leurs métabolites. Le programme comprend : a) un inventaire avec un suivi bisannuel sur 65 eaux de surface, 10 eaux souterraines et 8 estuaires ; b) un suivi sur deux sites d'eaux superficielles et un site d'eau souterraine avec l'application d'échantillonneurs passifs et, en parallèle, des prélèvements ponctuels, avec une fréquence mensuelle sur un an ; c) un suivi longitudinal sur deux sites d'eaux superficielles (4 points à une distance maximale de 10 Km, avec 4 prélèvements par an, à la fois avec mesure ponctuelle et mesure intégrative).

*A ce jour il n'y a pas de rapport qui fournisse un bilan global des données issues de ces campagnes de mesure. Une bancaisation de l'ensemble de ces données dans une base commune permettrait une exploitation plus efficace de cette information au niveau national français et au niveau européen (grâce à la mise à disposition de cette information dans la base de données européenne gérée par le réseau NORMAN).*

- en France, le projet AMPERES<sup>1</sup> a développé une base de données et exploité les données de 117 publications scientifiques sur l'occurrence des pharmaceutiques dans les influents et les effluents de stations d'épuration (STEP) ainsi que sur l'efficacité d'élimination de ces substances obtenue par les traitements de type boues activées (Miège et al., 2009). De plus, des campagnes de mesures ont été conduites pour évaluer la présence et le devenir de produits pharmaceutiques dans 20 stations d'épuration domestiques françaises, ainsi que la performance des procédés de traitement d'épuration classiques et des traitements avancés les plus prometteurs vis-à-vis de ces substances. Les substances sélectionnées sont : 5 hormones, 10 bêtabloquants, 2 antibiotiques, 6 antidépresseurs, 5 analgésiques et/ou anti-inflammatoires, 1 hypolipémiant, 3 bronchodilatateurs.
- le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie « Médicaments et Environnement » (Académie nationale de Pharmacie, 2008) fait un bilan assez exhaustif de données d'occurrence par milieu.

---

<sup>1</sup> « Analyses de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles » (projet ANR Precodd 2006-2009)

## 2.5.2. LES MILIEUX CONCERNES

L'**eau de surface** est sans doute le milieu environnemental le plus concerné (pour les médicaments à usage humain) et aussi le plus étudié, compte tenu du fait que la source principale de médicaments dans l'environnement est le résultat de l'utilisation par le patient et du traitement des rejets domestiques et hospitaliers dans les stations d'épuration.

Un mélange de composés pharmaceutiques sous forme inchangée et des produits de dégradation se retrouvent dans les eaux brutes et dans les eaux traitées à la sortie des stations d'épuration à des niveaux de concentration qui peuvent aller du ng/L jusqu'à quelques µg/L.

La présence de résidus médicamenteux dans les milieux aquatiques dépend de leurs propriétés physico-chimiques et en particulier de leur hydrosolubilité, ainsi que de la capacité de dégradation des molécules. Les valeurs de demi-vie calculées en laboratoire ou en conditions naturelles sont disponibles pour certaines substances, mais les données sont très partielles. Elles varient de plusieurs mois pour l'acide clofibrrique et la carbamazépine à quelques heures ou quelques jours pour le diclofénac, le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine ou l'ibuprofène (Académie nationale de Pharmacie, 2008).

Comme déjà mentionnée, dans les STEP, la biodégradation et/ou l'adsorption des molécules conduisent à une élimination très variable (de nulle à >90%) selon les molécules. Pour certaines molécules (ex. carbamazépine), des concentrations supérieures dans les effluents de STEP par rapport aux influents ont été observées.

De plus, en dehors des problèmes d'efficacité des STEP vis-à-vis des résidus de médicaments, il faut prendre en compte que (Académie nationale de Pharmacie, 2008) :

- certaines molécules éliminées par l'homme sous forme glucurono- ou sulfo-conjuguée peuvent être rapidement déconjuguées dans les eaux usées avec régénération de la molécule parente, avec ses propriétés pharmacologiques d'origine ;
- le 17- $\beta$ -estradiol, ainsi que d'autres hormones estrogènes, peuvent être converti partiellement en estrone suite au traitement dans les STEP ;
- en raison de la faible adsorption par les boues des substances les plus hydrophiles, celles-ci se retrouvent plus facilement à la sortie des stations (cas de la carbamazépine), tandis que les substances plus lipophiles, qui s'adsorbent préférentiellement dans les boues, peuvent poser un problème sanitaire si ces boues sont épandues à des fins agricoles ;
- en période de fortes pluies, l'augmentation de flux d'eau à traiter peut faire chuter considérablement l'efficacité du traitement. Une étude par Ternes (1998), citée dans le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie (2008), a montré que (en particulier pour des substances telles que le bézafibrate, le diclofénac, le naxoprène et l'acide clorofibrrique) l'efficacité moyenne d'une station d'épuration passait de 60% à 5% au cours d'une période de temps très pluvieux.

La principale raison de ces problèmes de traitement est due au fait que les stations d'épuration urbaines n'ont pas été conçues pour traiter spécifiquement des composés organiques à l'état de traces comme le sont les médicaments.

Le milieu récepteur et sa capacité de dilution jouent aussi un rôle majeur.

Plusieurs publications scientifiques ont montré la présence de médicaments dans les **eaux souterraines** à des niveaux de concentration de plusieurs ng/L jusqu'au µg/L. Plusieurs études en Allemagne (Heberer, 2002 ; Sacher, 2001 ; Ternes, 2001), mais aussi au Danemark et aux USA, signalent la présence de carbamazépine, agents de contraste iodés, bêta-bloquants, sulfonamides, diclofénac, ibuprofène, etc., dans des échantillons d'eaux souterraines.

Pour ce qui concerne les **eaux destinées à la consommation humaine**, le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie (2008), cite les résultats d'une revue des contaminations des eaux de boisson à travers le monde conduite par Jones et al. (2005). Cette étude montre la présence de composés pharmaceutiques dans des échantillons d'eau de boisson, ce qui confirme les limites des méthodes de traitement (par ailleurs très hétérogènes). Par exemple, le gemfibrozil et la carbamazépine ne sont pas complètement retenus, même dans des stations utilisant l'ozonation et les charbons actifs.

La présence de résidus médicamenteux (ex. amitriptyline, carbamazépine, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, paracétamol) dans des eaux de boisson est aussi confirmée par une étude de Togola et Budzinski (2008) en France, en relation avec les concentrations mesurées dans les effluents de STEP. Les produits de contraste ont aussi été détectés dans les eaux de boisson.

Il n'y a que très peu de données (Hernando, 2006 ; Zuccato, 2000) sur les concentrations en produits pharmaceutiques dans les **sédiments**.

Les **sols** peuvent être contaminés par les déjections d'animaux traités par des médicaments vétérinaires directement dans les pâturages, mais aussi par l'épandage sur les champs des boues des stations d'épuration ou des fumiers et purins produits dans les étables.

La mobilité des substances médicamenteuses dans les sols est influencée par une combinaison de plusieurs facteurs incluant la structure chimique, la solubilité dans l'eau, le pH des sols, leurs capacités d'échanges de cations, leur teneur en calcaire (nature calcaire ou sableuse des sols), leur teneur en matière organique ou encore la température (Académie nationale de Pharmacie, 2008).

Les composés hydrophiles auront tendance à transférer vers les eaux de surface ou vers les eaux souterraines par phénomène d'entraînement. Quant aux molécules plus lipophiles, elles peuvent être soumises à des phénomènes de bioconcentration. Les animaux qui se nourrissent du fumier (oiseaux, vers, mouches) peuvent accumuler les produits qui peuvent ensuite se concentrer le long de la chaîne alimentaire.

Il est important de prendre en compte la forme sous laquelle les médicaments arrivent sur les sols. Certains métabolites peuvent par exemple être reconvertis en molécules actives, sous l'action des bactéries présentes dans les purins (Académie nationale de Pharmacie, 2008).

Dans le bilan environnemental, il faut aussi tenir compte des **émissions dans l'atmosphère** et en particulier des produits formés lors de l'incinération des médicaments non utilisés. Il n'existe que quelques études partielles sur les émissions d'effluents gazeux de médicaments cytostatiques après incinération ou co-incinération en milieu hospitalier (Académie nationale de Pharmacie, 2008). Compte tenu du fait que ces médicaments non utilisés et les déchets hospitaliers sont incinérés dans des installations répondant aux normes environnementales les plus strictes, les rejets afférents devraient être a priori négligeables (Académie nationale de Pharmacie, 2008). Néanmoins, une étude de l'ADEME (ADEME, 2004) précise que pour garantir une élimination effective des produits cytostatiques concentrés, il faut impérativement effectuer l'incinération à 1200°C.

### **2.5.3. DONNEES D'OCCURRENCE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES**

Une **compilation non exhaustive** de données retrouvées dans la littérature sur les niveaux de concentrations de résidus médicamenteux dans les différents milieux aquatiques est fournie dans l'Annexe II.

En complément, pour les rejets de STEP, la revue de Miège et al. (2009) donne une vue assez complète des données existantes.

## **2.6 DANGERS ET RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT ET LA SANTE**

Les produits pharmaceutiques (à usage humain et vétérinaire) sont rejetés dans l'environnement depuis des décennies. Cependant, on ne s'intéresse à leur présence et à la quantification de leurs teneurs dans les milieux aquatiques que depuis quelques années.

Les questions que les scientifiques se posent vis-à-vis de l'impact des pharmaceutiques sur les écosystèmes et sur la santé humaine sont justifiées par :

- la présence de ces substances du fait de l'utilisation en continu tout au long de l'année malgré des concentrations observées généralement « faibles » (de l'ordre du ng/l jusqu'au µg/l) dans les eaux de surface, le rejet diffus et continu de médicaments et de leurs métabolites dans le milieu aquatique leur confère un caractère de pseudo-persistance.
- leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques :

Les molécules contenues dans les produits pharmaceutiques sont conçues soit pour être très actives et interagir avec les récepteurs présents dans l'organisme humain (ou animaux) soit pour avoir des effets toxiques sur des organismes susceptibles d'affecter la santé, tels que les bactéries, les champignons et les parasites. Il est également possible que les produits pharmaceutiques puissent avoir des effets négatifs sur l'environnement aquatique et terrestre.

### 2.6.1 EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT AQUATIQUE

Le projet KNAPPE a, parmi d'autres tâches, fait un bilan de l'état des connaissances actuelles sur les risques écotoxicologiques associés à la présence des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire dans l'environnement aquatique (Boxall, 2008a).

Si l'on prend en considération uniquement les tests écotoxicologiques traditionnels, selon l'évaluation conduite par le projet KNAPPE, on peut constater que :

- a) pour la **clarithromycine**, le **19-norethistérone**, le **sulfaméthoxazole** et l'**acetaminophène**, des effets aigus sont observés, mais uniquement à des concentrations supérieures aux concentrations mesurées dans l'environnement. Par contre, on passe à des quotients de risques supérieurs à 1 si on applique, selon les prescriptions du Règlement REACH (ECHA, 2008), un facteur de sécurité 1000 pour le calcul de PNEC, quand des données de toxicité aigue sont disponibles pour trois niveaux trophiques;
- b) pour le **17alpha-éthinyloestradiol** et le **17alpha/bêta estradiol**, les valeurs de concentration mesurées dans l'environnement sont nettement supérieures aux concentrations pour lesquelles on détecte des effets à long terme (avec des tests chroniques traditionnels) ;
- c) une indication de risque est également signalée pour l'**ibuprofène** et le **sulfaméthoxazole**, si on applique un facteur de sécurité égal à 10, selon les prescriptions du Règlement REACH (ECHA, 2008) pour le calcul des PNEC dans le cas des tests chroniques.

Pour la plupart des autres substances pharmaceutiques, les concentrations pour lesquelles on observe des effets sur les écosystèmes aquatiques sont supérieures aux concentrations observées dans l'environnement, ce qui amènerait à conclure que pour la majorité des produits pharmaceutiques les risques sur les écosystèmes sont négligeables.

Cependant, le rapport KNAPPE (Boxall, 2008a) et d'autres rapports récents (Besse et Garric, 2007), (Rademaker, 2009) sur ce sujet soulignent que des remarques importantes sont à faire par rapport aux conclusions ci-dessus :

- 1) seules les molécules pour lesquelles des données étaient disponibles ont été soumises à cette évaluation. Or ces données écotoxicologiques sont encore très peu nombreuses.  
Par exemple, en ce qui concerne les tests d'effets chroniques, la prise en compte des effets à long terme n'était disponible que pour 10 substances actives. Dans la catégorie des hormones, la 17 $\alpha$ -éthinyloestradiol (EE2) apparaît être un des composés les plus à risque pour les organismes aquatiques à moyen terme : il est actif chez le poisson à de très faibles concentrations, proches voire inférieures aux concentrations relevées dans l'environnement. Il s'agit donc d'un composé à surveiller en priorité (Besse et Garric, 2007). Par contre, le risque présenté par les progestatifs ne peut pas non plus être exclu, notamment du fait du nombre important de composés utilisés. Il n'est pas non plus exclu que les résidus de ces composés agissent de manière additive, mais concrètement, aucune donnée n'est disponible pour mesurer l'effet éventuel de ces composés ou de leurs mélanges.
- 2) l'évaluation des risques se base sur la détermination du ratio PEC/PNEC. Ces ratios de risque peuvent être variables d'un pays à l'autre pour un même pharmaceutique, selon :
  - a) la PEC définie au niveau national et
  - b) la PNEC considérée. La PNEC peut en fait aussi varier selon les « endpoints » utilisés comme référence dans l'évaluation des risques. Il est important de rappeler que pour la plupart de ces substances, les données ne permettent pas de dériver un PNEC (cf 1)
- 3) différentes publications (Ankley, 2005 ; Brain, 2008), reconnaissent les limites des tests écotoxicologiques traditionnels pour l'évaluation des risques associés aux produits pharmaceutiques.

Les méthodes traditionnelles utilisent des organismes modèles comme par exemple la daphnie ou le vairon à tête de boule. Les tests de toxicité aiguë avec ces organismes sont basés sur la mortalité comme réponse primaire, ce qui peut être comparé au test d'inhibition de la croissance chez l'algue verte. Les réponses chroniques et sub-chroniques traditionnelles sont basées sur la mesure de la survie et de la reproduction (quelquefois la croissance) chez la daphnie ou la survie et la croissance chez le vairon à tête de boule suite à des périodes d'exposition de respectivement 21 ou 7 jours. Chacun de ces essais à une grande utilité pour l'évaluation de l'impact environnemental de nombreuses substances chimiques. Par contre, les réponses de tests comme la croissance à court terme et la reproduction ne prennent pas en compte des mécanismes d'action spécifiques qui pourraient en fait être observés à des concentrations plus faibles que les concentrations standardisées utilisées pour les tests chroniques.

En effet, de nouveaux effets ont été récemment observés en laboratoire et de nouveaux critères d'évaluation des effets, tels que, par exemple, la capacité à maintenir un nid, la production d'oeufs, le rythme cardiaque, l'activité de nourrissage et le comportement, ont été mis au point. Pour nombre de ces effets (nouveaux "endpoints"), il est possible d'identifier un lien direct avec des importantes fonctions écologiques telles que la reproduction, la croissance et la prédation. Dans les exemples où ces nouveaux effets sont observés à des niveaux de concentration comparables à ceux trouvés dans l'environnement, il est donc conseillé d'approfondir les recherches expérimentales afin de mieux comprendre les implications pour l'état des écosystèmes.

Un exemple concret nous est fourni par la recherche conduite par (Kidd, 2007). Le test de toxicité aiguë (LC50, 48 hr) pour le EE2 sur le vairon à tête de boule donne une concentration d'environ 1700 µg/L. Cependant, (Kidd, 2007) ont montré que la population du vairon à tête de boule disparaissait suite à un traitement à seulement 5-6 ng/L de 17α-éthynylestradiol (EE2) dans un lac utilisé comme site expérimental pour cette étude.

Cela correspond à un ratio toxicité aiguë/chronique (ACR) de 340 000, une valeur supérieure de plusieurs ordres de grandeur aux facteurs de 10 à 1 000 appliqués pour la LC50 dans l'évaluation des risques de la méthodologie EMEA (EMEA, 2006).

Des différences significatives entre les résultats des tests traditionnels (aigus et chroniques) et des tests plus récents sur de nouveaux types d'effets ont aussi été signalées pour d'autres produits pharmaceutiques.

Même si les différences entre les résultats des tests traditionnels et ceux des nouveaux tests ne sont pas aussi significatives que pour l'EE2, elles restent considérablement supérieures aux facteurs d'incertitude préconisés dans le guide de l'EMEA (2004).

Afin de vérifier si les données relatives aux nouveaux effets pourraient indiquer un risque pour l'environnement aquatique, les concentrations mesurées dans l'environnement ont été comparées aux plus faibles réponses toxiques des tests (qu'ils soient nouveaux ou traditionnels) pour différents composés pharmaceutiques (Boxall, 2008a).

Pour le **17alpha-éthynylestradiol**, l'**acétaminophène**, le **17alpha/bêta estradiol** et l'**acide salicylique**, le niveau de concentration correspondant au plus faible effet était inférieur de plusieurs ordres de grandeur à la concentration mesurée dans l'environnement, ce qui indique que ces substances peuvent poser un risque pour les écosystèmes.

- 4) les produits pharmaceutiques sont présents dans l'environnement en mélange avec d'autres contaminants chimiques. L'état des connaissances actuelles nous permet d'estimer le risque cumulé du « cocktail » pour les pharmaceutiques d'une même classe. Par exemple, il est prouvé que le diclofénac agit de façon additive avec l'ibuprofène (Cleuvers, 2004) et qu'un bêtabloquant comme le métoprolol agit de manière additive avec les propranolol et l'aténolol (Escher, 2007). Des produits appartenant à des classes différentes peuvent aussi agir de manière additive. Ce phénomène est démontré pour la carbamazépine en présence simultanée avec le clofibrate (Cleuvers, 2003). Cela signifie que des pharmaceutiques, même présents dans l'environnement en concentration inférieure à celle pour laquelle des effets sont observés, peuvent contribuer à la toxicité globale d'un échantillon environnemental. Par contre, il faut souligner qu'il y a encore besoin de développement d'approches pour l'analyse du risque associé à des mélanges de produits pharmaceutiques appartenant à des classes thérapeutiques différentes.
- 5) de nombreuses substances pharmaceutiques sont métabolisées et se dégradent dans l'environnement. Un métabolite de la carbamazépine (carbamazépine-10,11-époxyde), par exemple, possède encore 50-100% des effets de la substance parente. Cependant, l'impact

potentiel des produits de transformation associés n'est pas suffisamment connu et devrait être étudié de manière plus approfondie.

- 6) une grande quantité de données est générée lors de la conception d'un produit pharmaceutique. Ces données pourraient aider comme source d'information dans l'évaluation des risques associés aux produits pharmaceutiques.
- 7) de nombreux chercheurs affirment que les approches prédictives et d'extrapolation telles que les QSARs et les ratios « effets aigus/chroniques » ne sont pas appropriés pour les pharmaceutiques (Boxall, 2008c).

## **2.6.2 EXPOSITION HUMAINE ET RISQUES POUR LA SANTE**

L'évaluation du risque lié à la présence de résidus médicamenteux dans l'eau potable est très complexe, vu les très faibles doses trouvées (<100 ng/l) et les nombreuses molécules en cause.

L'évaluation quantitative des risques, qui se fait par comparaison à des valeurs toxicologiques de référence (VTR), pour lesquelles n'apparaît aucun effet nuisible sur la santé, est difficile pour les résidus de médicaments car les valeurs de référence ne sont pas disponibles ou ne sont pas définies sur la base d'une exposition chronique (Académie nationale de Pharmacie, 2008).

L'approche développée par Webb et al. (2003), citée dans le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie (2008) peut donc être plus adaptée. Cette approche consiste à prendre comme référence la plus faible dose thérapeutique journalière et la comparer à la quantité qui serait ingérée sur une période de 70 ans, avec une consommation moyenne de 2 litres/jour au niveau de concentration moyenne mesurée dans l'environnement.

Cet exercice a été conduit par Webb et al. (2003) sur 63 substances représentatives des principales classes thérapeutiques en utilisant, comme valeur de concentration soit les concentrations observées par Ternes (2001) dans les échantillons d'eaux analysées, soit en prenant la limite de détermination des substances.

Selon ces auteurs, l'ingestion pendant 70 ans de produits pharmaceutiques via l'eau potable correspondrait à 0,2 jour d'une dose thérapeutique pour plus de 90 % des médicaments évalués. Cependant, cette approche conduit à 25,5 jours/dose pour le clembutérol, à 2,5 pour le cyclophosphamide, le salbutamol et le 17 $\alpha$ -éthinyloestradiol et à 2,1 pour la terbutaline.

Cette approche ne tient pas compte d'un possible effet additif entre médicaments comme souligné auparavant.

Enfin, l'interaction avec les autres polluants et les sous produits de la chloration des eaux, par exemple, peut induire d'autres effets, en particulier aux périodes fragiles du développement de l'embryon et de l'enfant.

Il faut donc mener des investigations approfondies sur :

- les effets synergiques, additifs ou antagonistes,
- l'accumulation possible dans les graisses,
- l'exposition in utero,
- les voies d'action multiples,
- les effets à moyen ou long terme,
- les nombreuses molécules en cause.

Il importe également de ne pas reporter la totalité de ces effets sur « les seuls médicaments » tant les effets biologiques et les classes chimiques sont diversifiés dans l'environnement (Académie nationale de Pharmacie, 2008).

## 2.7 LA REGLEMENTATION EXISTANTE POUR L'EVALUATION DES RISQUES LIES A LA PRESENCE DE RESIDUS DE MEDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Pour ce qui concerne les **conditions d'autorisation de mise sur le marché** des produits pharmaceutiques à usage humain et à usage vétérinaire, les textes réglementaires à prendre en compte sont principalement :

1. le *Règlement (CE) n°726/2004* du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 qui établit des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et qui institue l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).
2. la *Directive 2001/83/CE* du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 et la *Directive 2001/82/CE* du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 qui instituent respectivement, un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et aux médicaments à usage vétérinaire.

En accord avec les dispositions de ces deux directives (*2001/83/CE* et *2001/82/CE*), une évaluation du risque environnemental est maintenant nécessaire pour toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Une procédure d'évaluation du risque environnemental a donc été développée par l'Agence Européenne des Médicaments pour les nouveaux médicaments mis sur le marché communautaire (le guide d'application pour les pharmaceutiques à usage humain <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf> a pris effet en décembre 2006, tandis que le guide d'application correspondant pour les médicaments à usage vétérinaire <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/era/41828205fin.pdf> a pris effet en novembre 2007).

A noter que les Directives 2001/82/CE et 2001/83/EC et par conséquent les guides d'application produits par l'EMA, considèrent les risques pour l'environnement associés à l'utilisation, le stockage et le rejet des médicaments et non pas les risques associés à leur production.

Ces directives spécifient également que, au cas par cas, des mesures appropriées seront prises pour limiter l'impact environnemental de ces substances. Par contre, cet impact ne devrait en aucun cas être un critère d'interdiction à la mise sur le marché de ces substances.

En ce qui concerne **les activités de production**, les dispositions du Règlement (CE) n°1907/2006 REACH ne sont pas applicables aux substances utilisées dans des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

Y font exception les dispositions suivantes du règlement REACH :

- le titre III qui concerne les échanges de données et la prévention des essais inutiles,
- le titre IV qui concerne l'information à l'intérieur de la chaîne d'approvisionnement,
- le titre VIII qui concerne les restrictions applicables à la fabrication, à la mise sur le marché et à l'utilisation de certaines substances et préparations dangereuses et de certains articles dangereux.

Pour ce qui concerne **les effluents et les impacts sur le milieu aquatique**, la Directive Cadre Eau (Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil) fixe les critères pour l'atteinte du bon état des masses d'eau au plus tard en 2015. Cela se traduit entre autres dans la mesure du bon état chimique et du bon état écologique.

L'évaluation du bon état chimique se fait sur la base des résultats de la surveillance des substances prioritaires qui sont définies comme les substances d'intérêt européen pour lesquelles une action prioritaire est nécessaire au niveau communautaire (les Etats Membres doivent surveiller ces substances dans toutes les masses d'eau afin de vérifier l'atteinte du bon état chimique). Les Substances Prioritaires sont sélectionnées parmi celles qui présentent un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique selon les critères définis à l'Article 16 de la Directive. La première liste de Substances Prioritaires a été adoptée en novembre 2001 avec la Décision 2455/2001/EC.

Cette liste doit être mise à jour tous les quatre ans. La révision est actuellement en cours et des substances « émergentes » ont été proposées par le Parlement Européen comme substances à prendre en considération dans l'exercice de priorisation en cours. Parmi ces substances, l'amidotrizoate, l'ioipamidol, la carbamazépine et le diclofénac, sont des produits pharmaceutiques mais aucune d'elles ne figure actuellement dans la liste des substances candidates.

La Commission européenne justifie cette décision sur la base du manque actuel d'information permettant l'évaluation du risque pour ou via l'environnement aquatique.

Très récemment cependant, le rapport de Rademaker (2009), insiste sur la nécessité de prendre en compte ces substances comme substances prioritaires.

La Directive Cadre Eau oblige également les Etats Membres à identifier et inclure dans les programmes de surveillance une liste de polluants pertinents spécifiques au niveau national / bassin versant. Ces substances devraient être sélectionnées sur la base, soit de leur présence en quantité significative, soit de leurs effets biologiques ou écotoxicologiques dans le bassin versant concerné.

## **2.8 PRIORISATION**

Le nombre élevé de molécules pharmaceutiques consommées et les résultats des études récentes concernant leur présence dans l'environnement conduisent les gestionnaires et le public à s'interroger sur les substances prioritaires à surveiller.

Différentes approches et schémas de priorisation ont été proposés et testés en France et en Europe.

Une revue critique conduite par le projet KNAPPE (Besse, 2008) permet de dresser une liste de conclusions sur les stratégies de priorisation, les difficultés qui limitent encore, pour les pharmaceutiques, la priorisation des substances pertinentes à surveiller dans l'environnement et les besoins en termes d'harmonisation des différentes approches.

Ci-dessous, une synthèse des principales conclusions :

### **Limites dans l'application du modèle ERA de l'EMEA**

La plupart des schémas de priorisation utilisent une démarche de type quotient de risque (ratio PEC/PNEC), dérivée de la méthodologie d'évaluation du risque proposée par l'EMEA(2004).

Cependant, cette démarche de type quotient de risque présente des limites d'application, principalement à cause du manque de données écotoxicologiques chroniques pour de nombreuses substances. Il n'y a que très peu de médicaments pour lesquels il est possible de satisfaire toutes les conditions définies dans le guide de l'EMEA pour l'évaluation du risque. Et donc, si la méthodologie pour la détermination du niveau d'exposition (PEC) est presque la même dans les différentes études, chaque étude a adopté une méthodologie différente pour la prise en compte des effets, ce qui a des conséquences pour une évaluation rigoureuse du risque et pour la sélection des substances prioritaires.

Par exemple, le diclofénac est classé par la plupart des études comme substance à risque limité, excepté une étude, qui classe le diclofénac comme substance à risque élevé. Cette étude se base sur des malformations observées dans le foie à des concentrations de l'ordre de 0,5 µ/L. De même, le métoprolol est classé par toutes les études comme substance à risque limité. Cependant selon une étude récente (Triebkorn, 2007), la LOEC pour les effets du métoprolol produit au niveau du foie et des reins chez la truite arc-en-ciel à 1,0 µg/L, mais les ratios PEC/PNEC considérés par les autres études n'ont pas encore été mis à jour pour tenir compte de ces résultats.

### **La faisabilité analytique dans la sélection des substances pertinentes**

La faisabilité analytique est un paramètre critique très important. Elle est souvent utilisée comme paramètre pour « déclasser » une substance dans la définition de la liste de substances à investiguer, ce qui est raisonnable. Il faudrait par contre que la liste de substances qui ont été déclassées pour des raisons analytiques soit disponible afin d'évaluer la nécessité éventuelle d'améliorer les performances des méthodes analytiques.

### **Evaluation de l'exposition**

- Les résultats obtenus avec des modèles simples, tels que celui de l'EMEA, pour le calcul de la PEC pour l'eau de surface sont en général en accord avec les données mesurées.
- Les données sur les quantités consommées jouent un rôle essentiel pour une application correcte de ces modèles de calcul de la PEC, mais ces données ne sont pas facilement disponibles et accessibles dans tous les pays.

- Les données de métabolisme et taux d'excrétion sont essentielles, mais elles sont souvent incomplètes ou non disponibles.
- Les données d'abattement dans les STEP et plus particulièrement les données sur le comportement des substances dans l'environnement (sorption sur les matières en suspension, sur les sédiments et accumulation dans les organismes) sont insuffisantes, ce qui représente une limitation majeure pour une évaluation des risques rigoureuse.

### **Evaluation des effets**

- Les données écotoxicologiques, en particulier pour les effets chroniques, sont limitées.
- Les critères et les espèces utilisés dans les tests standards servant à l'évaluation du risque devraient être révisés dans le cas des médicaments.
- A cause de cette limitation et du grand nombre de substances à tester, il est également nécessaire d'investiguer et de valider d'autres approches pour l'évaluation des effets.
- Les données pharmacologiques peuvent être utiles pour estimer les effets biologiques sur les organismes aquatiques. Par contre, i) l'accès à ces données n'est pas toujours possible et ii) la pertinence de ces données pour des considérations environnementales reste à confirmer.
- L'application de modèles QSAR aux produits pharmaceutiques pose des problèmes puisque les évaluations ont été réalisées à partir de données de toxicité aiguë, qu'il est difficile d'extrapoler aux doses environnementales. De plus, la prédiction d'effets chroniques s'avère difficile du fait du faible nombre de données pour alimenter les modèles prédictifs (Académie nationale de Pharmacie, 2008).

### **Besoins d'harmonisation**

Il est important d'harmoniser les stratégies de priorisation et modèles dans les différents pays européens : le développement d'une base de données sur les données pharmacologiques et écotoxicologiques disponibles pourrait aider l'évaluation du risque pour les produits pharmaceutiques déjà présents sur le marché.

Il est important d'avoir plus de transparence sur toutes les démarches de priorisation. Les résultats d'une stratégie de priorisation peuvent être très différents selon les objectifs de l'exercice. Cependant, il est fondamental, en particulier pour ce qui concerne la protection de la santé et de l'environnement, d'avoir une liste commune d'intérêt à la fois sanitaire et environnemental de substances pertinentes à surveiller en routine.

### **Résultats de l'étude française) pour la priorisation des produits pharmaceutiques (Besse et Garric, 2007)**

Pour ce qui concerne le débat sur la priorisation des substances pharmaceutiques en France, il paraît très pertinent de prendre en considération la méthodologie de priorisation développée par Besse et Garric (2007) et les conclusions de cette étude.

#### *Considérations générales :*

- l'étude se base sur la consommation des médicaments à usage humain : les produits à usage vétérinaire n'ont pas été concernés par cette étude.
- l'étude se base sur la consommation des médicaments à usage humain par la population française : les résultats (liste de substances pertinentes) ne peuvent donc pas être directement utilisés pour des conclusions générales au niveau européen.
- l'approche développée dans cette étude est focalisée sur la contamination des eaux de surface : la contamination des autres milieux comme les sols n'a pas été prise en compte.
- la liste de substances pertinentes a été obtenue sans prendre en compte les possibles contraintes analytiques. Cette liste doit donc être confrontée aux possibilités de développement analytique afin d'établir une liste finale de composés à surveiller dans les eaux de surface.

### *Méthodologie utilisée :*

Il n'a pas été possible d'appliquer une seule démarche de priorisation globale à toutes les molécules, à cause de différences importantes sur le type de données disponibles. Les auteurs ont donc dû prendre en compte de façon indépendante les molécules selon les trois groupes suivants : les hormones et apparentés, les anticancéreux de type cytostatique et les autres classes de molécules (analgésiques, antidépresseurs, anxiolytiques, etc.).

Pour les *médicaments hormonaux et apparentés* le risque lié aux œstrogènes et notamment l'éthinylestradiol (EE2) est bien documenté : l'EE2 apparaît être un des composés les plus à risque pour les organismes aquatiques à moyen terme : il s'agit donc d'un composé à surveiller en priorité. Par contre les données d'occurrence et d'écotoxicité sont très limitées pour les progestatifs et les androgènes et il n'y a donc pas suffisamment d'éléments pour pouvoir exclure le risque présenté par ces types de substances.

Pour les *anticancéreux* une liste préliminaire de priorisation a pu être établie en se basant principalement sur les quantités consommées et sur un nombre limité de données de métabolisme. Les données écotoxicologiques sont inexistantes.

Pour les *autres substances pharmaceutiques*, une démarche de priorisation basée d'une part sur une évaluation de l'exposition et d'autre part sur une revue d'expertise des propriétés pharmacologiques, écotoxicologiques et physico-chimiques des molécules a été adoptée.

Cette méthodologie a permis d'établir une liste de molécules prioritaires composée de 42 molécules parentes et de 14 métabolites (Cf. liste en Annexe IV).

## **2.9 EFFICACITE DE TRAITEMENT DES EAUX USEES DANS LES STEP DOMESTIQUES**

La problématique relative à l'élimination des résidus pharmaceutiques dans les stations d'épuration et aux niveaux de performances des technologies disponibles (y compris les stations destinées à la production d'eau potable) a été abordée par le projet KNAPPE avec une note sur "Assessment of limits of the current water treatment processes: towards best practices for lowering PPs contamination in the aquatic environment" (Buntner, 2008).

Des caractéristiques telles que la configuration du réacteur, le temps de séjour des boues (SRT), le temps de séjour hydraulique (HRT), la température (ou la saison à laquelle a été effectué le prélèvement), les conditions red-ox et la concentration des substances pharmaceutiques spécifiques dans les eaux usées à l'entrée et à la sortie de la STEP ont été prises en considération comme paramètres de référence pour comparer les différentes technologies.

Les conclusions de ce rapport du projet KNAPPE sur l'efficacité de traitement des effluents sont les suivantes :

- en général les stations d'épuration des effluents municipaux en activité aujourd'hui ne permettent pas de garantir une élimination complète des résidus pharmaceutiques ;
- des solutions de pré ou post-traitements, telles que l'ozonation, le charbon actif, le traitement UV ou la nanofiltration sont disponibles, mais les coûts associés sont élevés ;
- de plus, surtout pour les AOPs (Advanced Oxidation Processes), il y a un risque d'introduire des sous-produits toxiques dans l'environnement ;
- pour cette raison, les principales améliorations possibles aux stations de traitement existantes devraient être apportées plutôt au niveau de modifications des paramètres suivants :
  - temps de séjour des boues (SRT)
  - temps de séjour hydraulique (HRT)
  - la configuration du réacteur
- en ce qui concerne l'influence du "temps de séjour des boues" (SRT), sur la base des données disponibles dans la littérature, on peut conclure que, pour la majorité des antibiotiques et des anti-inflammatoires, un taux d'élimination élevé est possible à des valeurs de SRT compris entre 10 et 20 jours (comparables à ceux typiquement utilisés pour l'élimination des nutriments). A cette même échelle de SRT, par contre, le taux d'élimination apparaît très faible pour les anticonvulsivants, moyen pour les bêtabloquants et satisfaisant pour la majorité des hormones ;

- en ce qui concerne l'influence du « temps de séjour hydraulique » (HRT), on retrouve d'un côté des substances pour lesquelles des valeurs optimales de HRT permettent de maximiser leur taux d'élimination dans les stations d'épuration (HRT<12 heures pour les antibiotiques ; HRT>12 heures pour les anti-inflammatoires ; 12<HRT<25 heures pour les régulateurs lipidiques), et de l'autre côté des substances pour lesquelles le taux d'élimination n'est pas du tout influencé par ce paramètre (ex : les agents de contraste iodés et les anticonvulsivants avec un taux d'élimination très faible ou nul; la majorité des hormones avec un taux d'élimination élevé). D'une manière générale on peut conclure que l'intervalle optimal en terme de HRT pour l'élimination des substances pharmaceutiques se situe entre 12 et 25 heures ;
- il ne faut toutefois pas oublier qu'aujourd'hui encore les pertes dans les réseaux d'assainissement varient entre 5 et 25%. Une amélioration de la technologie de traitement n'est donc pas suffisante comme seule mesure de réduction des émissions. De plus, comme déjà mentionné auparavant, pendant des périodes de fortes pluies, si la capacité de traitement de la station d'épuration est dépassée, cela donnera lieu à une émission incontrôlée de substances pharmaceutiques dans le milieu aquatique.

Une autre étude bibliographique a été conduite dans le cadre du projet AMPERES (Miège et al., 2009), l'objectif étant d'obtenir, à partir des données publiées dans la littérature scientifique, des informations fiables sur les concentrations en PPCs et sur les performances d'élimination des stations d'épuration (STEP). Parmi 184 substances pharmaceutiques, les 50 composés les plus cités dans la littérature ont été étudiés en détail dans cette recherche, et les données collectées et répertoriées dans une base de données.

Cette étude a permis de comparer l'efficacité de différents procédés d'épuration sur la base des rendements d'élimination. Il faut cependant signaler que les résultats présentés ne prennent pas en compte l'élimination totale des PPCs par les STEP, mais seulement celle de la phase dissoute car seules les concentrations en phase dissoute sont habituellement mesurées. Les auteurs soulignent que la prise en compte du compartiment solide ne modifierait sans doute pas drastiquement les résultats pour les molécules hydrophiles, mais on ne peut probablement pas le négliger pour les composés plus hydrophobes, tels que les hormones et certains bêtabloquants par exemple.

L'étude confirme les résultats de l'étude conduite par KNAPPE, selon lequel les systèmes de traitement fonctionnant à très faible charge massique sont les plus efficaces.

Cependant, selon les conclusions des auteurs, les données collectées dans la base de données ne permettent pas de conclure sur l'influence des paramètres opératoires (T, SRT, HRT) sur les performances globales d'élimination des PPCs. Une étude *in situ* plus spécifique sur une même installation d'épuration ou avec des installations pilotes semble nécessaire pour mettre rigoureusement en évidence l'effet de T, SRT et HRT (Miège et al., 2009).

## 2.10 CONCLUSIONS

### 2.10.1 RECOMMANDATIONS POUR L'AMELIORATION DES DONNEES D'EXPOSITION ET DES CONNAISSANCES SUR LE DEVENIR DES SUBSTANCES DANS L'ENVIRONNEMENT

La grande majorité des données d'exposition disponibles sur la présence de substances pharmaceutiques dans l'environnement concerne aujourd'hui des mesures effectuées dans les rejets des **stations d'épuration et dans les eaux de surface**.

Les substances plus fréquemment mesurées sont les antibiotiques et les anti-inflammatoires suivis par les bêtabloquants. A cause d'un manque de méthodes analytiques, nous avons très peu de données sur les **métabolites et les produits de dégradation** des substances pharmaceutiques dans l'environnement. Il en ressort donc un besoin d'amélioration des techniques de détection et de quantification des métabolites et des produits de dégradation des substances pharmaceutiques dans le milieu aquatique.

Cela pourrait aider aussi à une meilleure compréhension des liens entre **l'occurrence des médicaments dans les effluents de STEP** et leur présence dans **l'eau potable** (un autre sujet de recherche en cours de développement).

Toujours en ce qui concerne l'amélioration des connaissances sur les niveaux d'exposition et l'évaluation des risques associés, selon les conclusions du rapport de l'académie nationale de Pharmacie (2008), les connaissances sur le devenir des **molécules médicamenteuses dans les sédiments** sont très limitées. Or ce compartiment de l'environnement des rivières est loin d'être inerte et comporte des micro-organismes capables de les métaboliser et de fortes concentrations y ont été observées. C'est le cas notamment des tétracyclines et des œstrogènes ou encore d'antiparasitaires comme l'ivermectine. Les résidus d'antibiotiques qui restent dans les sédiments peuvent alors altérer la composition de la microflore et y sélectionner des bactéries antibiorésistantes.

Nous avons également besoin de mieux connaître le devenir des substances pharmaceutiques dans les **boues des STEP**, dans les **sols** et les **liens avec la chaîne alimentaire**.

En effet, une contamination des **aliments** n'est certainement pas à exclure. Bien qu'il n'existe pratiquement pas d'études sur les transferts de médicaments dans les végétaux, leur présence est envisageable en raison de plusieurs facteurs :

- certains médicaments sont administrés à des fins de production comme les antibiotiques ou des hormones et il est probable que des résidus soient présents dans la chair des animaux destinés à la consommation ou dans le lait et produits dérivés ; mais d'autres médicaments utilisés en thérapeutique vétérinaire peuvent aussi être concernés,
- les sols contaminés par les excréments des animaux d'élevage sont parfois utilisés pour des productions végétales,
- les sols peuvent aussi être contaminés par les médicaments ou leurs métabolites encore présents dans les boues des stations d'épuration qui sont épandues sur les champs.

Il serait donc utile d'établir un bilan de la présence de ces résidus de médicaments dans les boues des stations d'épuration utilisées sur les sols, mais aussi dans les viandes, les poissons, le lait et les végétaux, afin de mieux évaluer les risques pour l'homme qui ne sont abordés que par la consommation d'eau.

### **2.10.2 RECOMMANDATIONS POUR L'AMELIORATION DES EVALUATIONS DES RISQUES**

- Pour de nombreux produits pharmaceutiques, nous avons des données limitées sur leur écotoxicité. Une partie de ces données a probablement été générée par l'industrie pharmaceutique lors de la conception du produit. Si ces données pouvaient être librement accessibles au monde scientifique, elles pourraient être utilisées en lien avec les données environnementales pour vérifier si les concentrations mesurées représentent ou non un risque pour les écosystèmes ;
- Un travail de recherche plus approfondi est nécessaire pour mieux comprendre la pertinence d'un point de vue écologique des effets mis en évidence par les nouveaux tests (y compris les études basées sur la protéomique et la génomique). Ces études devront aider à établir si les tests chroniques traditionnels sont appropriés ou pas ;
- Des recherches sont nécessaires pour comprendre comment les risques associés aux produits pharmaceutiques peuvent changer dans le futur en conséquence du changement climatique et de possibles pandémies ;
- De nouvelles recherches sont également nécessaires pour comprendre dans quelle mesure et comment les données sur les mammifères peuvent être extrapolées pour estimer les effets sur l'environnement. L'utilisation des techniques « -omics » pour l'évaluation du risque devrait également être investiguée ;
- Les impacts des mélanges de a) pharmaceutiques de la même classe chimique et thérapeutique; et b) de pharmaceutiques appartenant à des classes différentes devraient être examinés. Des approches basées sur l'application de modèles mathématiques sont utilisées dans d'autres secteurs et pourraient être testées pour ce type d'application ;
- La part la plus importante du travail de recherche dans ce domaine a concerné l'environnement aquatique. Des recherches plus approfondies dans le domaine des écosystèmes terrestres sont à envisager.

### **2.10.3 RECOMMANDATIONS POUR L'AMELIORATION DES STRATEGIES DE PRIORISATION**

La plupart des conclusions pour l'amélioration des stratégies de priorisation des substances médicamenteuses se retrouvent déjà mentionnées dans les deux sections ci-dessus.

Il faut encore ajouter qu'il est important d'avoir plus de transparence sur toutes les démarches de priorisation. Les résultats d'une stratégie de priorisation peuvent être très différents selon les objectifs de l'exercice. Cependant, il est fondamental, en particulier en ce qui concerne la protection de la santé et de l'environnement, d'avoir une liste commune ou bien des listes complémentaires des substances pertinentes à surveiller en routine, d'intérêt à la fois sanitaire et environnemental.

#### **2.10.4 RECOMMANDATIONS POUR L'AMELIORATION DES CAPACITES ANALYTIQUES**

Les capacités analytiques pour les produits pharmaceutiques et en général pour les polluants émergents se sont sensiblement améliorées au cours des 10-15 dernières années, surtout grâce à l'utilisation de techniques de chromatographie liquide couplées à la spectroscopie de masse (LC-MS, LC-MS-MS, etc.) qui permettent l'identification et la quantification de molécules organiques polaires à des concentrations extrêmement basses (< au ng/l), sans besoin d'étape de traitement préalable (comme la dérivation), dans tout type d'eau (rejets, eau de surface, eau souterraine et eau potable).

Toutefois, les méthodes analytiques disponibles sont souvent validées uniquement au niveau de laboratoires de recherches et elles ne sont pas encore utilisées / maîtrisées en routine.

D'autre part les organismes publics (Agences de l'Eau, etc.) sont d'ores et déjà demandeurs de prestations analytiques pour les campagnes de surveillance nécessaires pour mieux connaître l'état de contamination des masses d'eau par les résidus de produits pharmaceutiques et orienter les mesures de gestion à prendre dans le futur.

Il apparaît donc nécessaire d'améliorer l'harmonisation des protocoles de mesure entre les laboratoires et leurs niveaux de performance à travers l'organisation d'essais interlaboratoires.

Des enjeux commerciaux sont également à prendre en compte, car le choix des molécules pertinentes à mesurer est influencé par les capacités analytiques des laboratoires. La faisabilité analytique est en fait souvent utilisée comme paramètre pour «déclasser » une substance dans la définition des listes de substances à investiguer, alors qu'il faudrait pouvoir examiner les possibilités d'analyse des substances en dehors de toute considération de marché « local ».

Pour mieux informer les Agences de l'eau sur les capacités d'analyse effectives dans ce domaine à l'état actuel, AQUAREF a préparé en 2008 un inventaire des laboratoires de recherche qui travaillent en France sur les pharmaceutiques dans les différentes matrices environnementales et les méthodes utilisées pour les différents types de molécules. Le résultat de ce travail est disponible sur le site [www.aquaref.fr](http://www.aquaref.fr) et il devrait être régulièrement amendé afin d'avoir une meilleure visibilité des laboratoires susceptibles de réaliser ces analyses.

En 2009 AQUAREF travaille également sur l'amélioration des méthodes d'analyses pour les substances émergentes et la diffusion des méthodes d'analyse existantes aux laboratoires. Ses actions comprennent :

- la diffusion de méthodes pour l'analyse de produits pharmaceutiques vétérinaires dans les eaux et pour l'analyse d'hormones dans les boues de station d'épuration ;
- la préparation d'un essai interlaboratoire sur l'analyse des substances pharmaceutiques dans les eaux (circulation d'échantillons en 2011), selon les premiers résultats de collecte des informations sur les molécules déjà surveillées en France (pour affiner le choix des molécules cibles).

A signaler également, les résultats de l'essai interlaboratoire (Farré, 2008), organisé par le réseau NORMAN (2006-2007) pour l'harmonisation des méthodes de mesure des résidus de produits pharmaceutiques anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, ketoprofène, naproxène et diclofénac) dans l'eau (notamment, un effluent de stations d'épuration, une eau de rivière et un échantillon d'eau désionisée).

Enfin, un essai inter-laboratoires a été organisé en 2009 par l'AFSSA avec la collaboration d'Aquaref, sur des eaux destinées à la consommation (eaux brutes et traitées) ; environ 30 laboratoires ont participé et les résultats finaux sont attendus pour début 2010.

## 2.10.5 RECOMMANDATIONS POUR L'AMELIORATION DU FLUX D'INFORMATION, DE LA QUALITE ET DE LA COMPARABILITE DES DONNEES

Une des remarques mises en évidence par les projets qui traitent les polluants émergents, et en particulier les produits pharmaceutiques, est le besoin de mieux structurer les mécanismes d'échange d'information, le besoin de récolter les données actuellement dispersées dans différents rapports et bases de données et enfin le besoin de définir un format commun de rapportage des données (format harmonisé) afin d'améliorer les possibilités de comparabilités et d'exploitation des données issues des projets de recherche et programmes de surveillance.

Le réseau NORMAN ([www.norman-network.net](http://www.norman-network.net)) s'est constitué suite au financement de la DG Recherche dans le 6<sup>ème</sup> programme cadre pour répondre à ces besoins. A la fin du contrat européen, en novembre 2008, une association loi 1901 à but non-lucratif a été créée afin de poursuivre les activités du réseau.

Notamment, trois bases de données ont été développées et sont disponibles sur le site du réseau :

- EMPOMAP : recensement des experts, des organismes et des projets sur les différentes catégories de substances émergentes
- EMPODAT : base de données de surveillance géo-référencées sur les substances émergentes couplée à l'information écotoxicologique des essais biologiques et des biomarqueurs
- EMPOMASS : base de données d'informations spectrométriques de masse sur les substances provisoirement identifiées et/ou inconnues.

Un format commun de rapportage de données a été défini et cela en accord avec le format mis au point par la DG ENV pour le rapportage dans la base de données WISE (Water Information System for Europe).

Ce format prévoit, non seulement pour les données de surveillance (analyses chimiques), mais aussi pour les résultats des tests écotoxicologiques et toxicologiques, le rapportage de façon harmonisée des informations (métadonnées) nécessaires à la comparabilité et à la synthèse des données. Par exemple, pour les tests écotoxicologiques, les conditions opératoires, telles que la concentration d'exposition mesurée, le pH, la méthodologie utilisée pour la définition des valeurs de NOEC, l'EC50 doivent être renseignées.

Un système de classification a également été développé par NORMAN pour permettre d'attribuer à chaque donnée un « niveau de qualité » sur la base des informations (métadonnées) disponibles, pour la donnée en question, concernant l'assurance et le contrôle de la qualité. Cela permet à l'utilisateur de filtrer, parmi les données disponibles dans la base de données, celles qui respectent les exigences de qualité souhaitées.

En collaboration avec le réseau NORMAN, le travail d'AQUAREF en 2009-2010 comprend, d'une part, la bancarisation des informations sur les programmes de mesure et d'autre part, la bancarisation des résultats disponibles des campagnes de mesure conduites pour les eaux de surface et les eaux souterraines par les Agences de l'Eau et autres organismes publics sur différents polluants émergents en France. Ceci sera réalisé en lien avec les bases de données européennes gérées par le réseau NORMAN, afin de permettre une exploitation plus efficace de ces informations au niveau national.

### **2.10.6 MESURES DE REDUCTION DES EMISSIONS : AMELIORATION DES PERFORMANCES DES STATIONS D'EPURATION ET SENSIBILISATION POUR UNE UTILISATION PLUS RESPONSABLE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

En ce qui concerne les stations d'épuration, nous pouvons conclure de manière générale que des techniques pour l'amélioration des taux d'élimination des substances pharmaceutiques existent, mais l'amélioration de la technologie de traitement n'est pas suffisante comme seule mesure de réduction des émissions.

Des améliorations au niveau du réseau d'assainissement (réduction des pertes du réseau) et amélioration de la capacité de traitement des stations (pour éviter des émissions inattendues et incontrôlées, par exemple, en cas de fortes pluies) sont, en fait, également nécessaires.

En ce qui concerne les mesures de prévention, il est clair que les consommateurs devraient être sensibilisés sur le fait qu'ils peuvent contribuer directement à la protection de l'environnement en évitant de rejeter dans le réseau d'assainissement ou les déchets municipaux, les produits pharmaceutiques expirés ou non utilisés.

Des réseaux de récupération sont actuellement en place dans environ 20 pays européens pour permettre la récolte des produits expirés ou non utilisés et ainsi éviter qu'ils soient rejetés, mélangés aux autres déchets urbains.

## **3. COSMETIQUES ET PRODUITS D'HYGIENE CORPORELLE**

### **3.1 LES CLASSES DE SUBSTANCES CONCERNEES**

Par la catégorie des « produits cosmétiques et produits d'hygiène corporelle », on entend les cosmétiques « traditionnels » comme le maquillage et les parfums, ainsi que des produits pour l'hygiène personnelle, par exemple des produits de soin dentaire, des shampooings et des savons.

Environ 7 000 ingrédients différents sont utilisés, mais peu de données sont disponibles sur la présence de ces substances dans l'environnement (Medical Products Agency, 2004).

Les ingrédients pour lesquels nous avons retrouvés des données sont donc à regarder plus comme des exemples que comme liste définitive des substances les plus significatives quant aux possibles effets sur l'environnement.

Nous pouvons cependant affirmer que les **classes de substances** aujourd'hui plus fréquemment discutées comme substances émergentes faisant partie de la catégorie "cosmétiques" sont les suivantes :

- Fragrances
- Désinfectants / antiseptiques
- Conservateurs
- Nanoparticules dans les produits cosmétiques
- Filtres solaires

Quelques exemples de **substances concernées** :

- parmi les fragrances : les nitro musks (e.g. musk xylène, musk cétone<sup>2</sup> et le musk ambrette) et les musks polycycliques (ex. Galaxolide (HHCB) et Tonalide<sup>3</sup> (AHTN), Celestolide (ADBI), Phantolide (AHDl), Cashmeran (DPMI), Traseolide (ATII)) ;
- parmi les supports : les siloxanes ;
- parmi les désinfectants / antiseptiques : le triclosan et le méthyltriclosan ;
- parmi les conservateurs : les parabènes (esters acides hydrobenzoïques) ;
- parmi les filtres solaires : le 4-méthylbenzylidène camphor, le benzophénone, le butylmethoxydibenzoylméthane, l'éthylhexyl méthoxycinnamate, etc.

En Annexe II, la liste complète (dernière révision : juin 2008) des **substances** émergentes identifiées par le réseau NORMAN dans la **catégorie des cosmétiques et produits d'hygiène corporelle**.

---

<sup>2</sup> Le musk ketone et le musc xylène faisaient partie de la liste de substances proposées par le Parlement Européen pour inclusion dans la liste des substances prioritaires dans la Directive Cadre Eau. Le musc xylène a finalement été retenu parmi les substances soumises à révision pour leur possible identification comme substance prioritaire ou comme substance dangereuse prioritaire (Annexe III – Directive 2008/105/EC du Parlement européen et du Conseil établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau).

<sup>3</sup> La tonalide faisait partie de la liste de substances proposées par le Parlement Européen pour inclusion dans la liste des Substances prioritaires dans la Directive Cadre Eau.

### 3.2 CONSOMMATION DES PRODUITS COSMETIQUES

Les produits cosmétiques (y compris les produits d'hygiène corporelle tels que les shampoings, les produits d'hygiène dentaire, les savons, les crèmes solaires, etc.) sont utilisés en grande quantité partout dans le monde. Il n'a pas été possible d'obtenir des données de consommation pour la France, mais il peut être utile de considérer qu'à la fin des années 90 la consommation annuelle pour l'Allemagne était supérieure à 500 000 t (NORMAN project, 2006).

### 3.3 SOURCES DE CONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE

Les produits cosmétiques entrent dans l'environnement principalement via leur utilisation diffuse (douche, bain, etc.).

La source de contamination primaire est donc, pour la plupart de ces substances, via le réseau d'assainissement municipal et les effluents des stations d'épuration. Les technologies de traitement utilisées dans les stations d'épuration municipales n'étant pas efficaces pour l'élimination de ces substances, une fraction de ces produits se retrouve in fine dans l'environnement aquatique.

Enfin, comme pour les produits pharmaceutiques, il faut considérer également les rejets et les pertes lors des procédés industriels de fabrication des substances (source mineure) ainsi que les rejets directs des produits non utilisés via les déchets ménagers.

### 3.4 DONNEES D'UTILISATION ET D'OCCURRENCE DANS L'ENVIRONNEMENT POUR LES DIFFERENTS PRODUITS COSMETIQUES

Les données de la littérature montrent la présence des ingrédients de produits cosmétiques (ex. fragrances, filtres solaires, conservateurs, etc.) dans l'environnement à l'état de micropolluants, principalement dans les eaux de surface, mais aussi dans les eaux souterraines.

De plus, selon leurs propriétés lipophiles et leur hydrophobicité ces substances sont aussi fréquemment retrouvées dans les boues de STEP et dans le biote.

Comme pour les pharmaceutiques, le fait que ces substances soient rejetées de manière diffuse et continue confère un caractère de pseudo-persistence à ces types de polluants.

**Les muscs polycycliques et les muscs nitrés** appartiennent à la catégorie « fragrances synthétiques ». Ils sont utilisés dans un grand nombre de parfums, de savons, de détergents et d'autres produits cosmétiques. Ces composés synthétiques n'ont pas les mêmes caractéristiques structurales que celles des muscs naturels.

L'information sur les volumes des fragrances vendues sur le marché Européen n'est pas disponible. Le musk ketone, le musk xylène, la galaxolide (HHCB) et la tonalide (AHTN) représentent à eux seuls 95% du marché. Il faut aussi signaler que l'utilisation de ces composés par l'industrie s'est stabilisée (voire a baissé) depuis la fin des années 90 (OSPAR Commission, 2004). Exception faite de la galaxolide (HHCB), pour laquelle le volume de production est > 1000 t/an et qui est donc classée comme « high volume production chemicals » (HVPC) dans la « European chemicals database ESIS » (sept. 2007), les autres composés sont classés comme « Low production chemicals » (LPVC).

Il s'agit de composés à caractère hydrophobe avec des valeurs de Kow supérieures à 4 et donc potentiellement bioaccumulables. Ils sont retrouvés de manière ubiquitaire dans l'environnement (tendance à être absorbés sur les boues des STEP) ainsi que chez l'homme (ex. lait maternel). Selon les résultats d'une étude (campagne de screening) conduite dans les pays nordiques (Nordic Council of Ministers, 2004), des teneurs élevées de muscs synthétiques ont été retrouvées dans les boues des STEP, avec notamment une concentration de 26 500 µg/kg poids sec pour la galaxolide et de 3 600 µg/kg poids sec pour la tonalide (valeurs maximales).

Les données récoltées à partir d'autres études dans le rapport (Grontmij - AquaSense , 2007) montrent que le musc HHCB a été détecté à des concentrations atteignant 13 300 ng/L (valeur maximale) en Allemagne en sortie de STEP pendant la période 1996-1997. Pour les Pays-Bas dans la

même période on signale des concentrations de HHCB dans les effluents de STEP jusqu'à 1600 – 2200 ng/L. Pour AHTN la valeur de concentration maximale était entre 770 et 1200 ng/L.

Ces muscs polycycliques ont été également détectés dans des échantillons de moules bleues. En particulier, selon l'étude (Nordic Council of Ministers, 2004) la celestolide (ADBI) est la fragrance la plus fréquemment détectée et avec la concentration la plus élevée (11 500 ng/g lipide).

La galaxolide a été détectée dans 4 échantillons d'eau de pluie sur 23 à des concentrations variables, entre 12-29 ng/l (Nordic Council of Ministers, 2004). Les muscs nitrés n'ont par contre été retrouvés que de manière exceptionnelle dans les échantillons analysés (Nordic Council of Ministers, 2004).

Selon le rapport de (Grontmij - AquaSense , 2007) les concentrations des muscs estimées (90° percentile) dans l'eau de rivière (Rhin et Meuse) se placent entre 160-190 ng/l pour la galaxolide et 100-130 pour la tonalide.

Cependant, selon d'autres rapports (OSPAR, 2004), les niveaux de muscs polycycliques et de muscs nitrés dans les eaux de surface (rivières en Allemagne) et dans les matrices associées (matière en suspension et sédiments) sont en train de décroître.

Dans le rapport de 2005 de la « Banque Allemande des spécimens » (Oekologie, Report from the German specimen bank programme - Musk fragrances, 2005) nous retrouvons les résultats de l'analyse rétrospective des muscs synthétiques dans le biote aquatique (brème de rivière) pour la période 1994 – 2003. Les niveaux de concentrations et les tendances temporelles dans les échantillons de brème d'eaux de rivières sont différents selon les sites.

La galaxolide et la tonalide ont été retrouvées à des niveaux de concentration entre 10-75 µg/kg poids humide pour la galaxolide et 0.84-8.7 µg/kg poids humide pour la tonalide dans la rivière Elbe.

Dans le Rhin les niveaux de concentration de galaxolide et tonalide retrouvées dans ces mêmes espèces sont compris entre 29 and 419 µg/kg poids humide pour la galaxolide et 3,2 and 65,3 µg/kg poids humide pour la tonalide dans la période d'observation 1995-2003.

Selon les résultats de cette étude, les concentrations les plus élevées se retrouvent au niveau de la rivière Saar avec des niveaux de concentrations dans les brèmes compris entre 366 et 2005 µg/kg poids humide pour la galaxolide et 22 à 605 µg/kg poids humide pour la tonalide. L'étude signale que, dans la période étudiée (1994 – 2003), tous les échantillons analysés dans la rivière Saar montraient une augmentation significative des niveaux de concentration de la galaxolide par rapport à la tonalide. D'autres fragrances (ADBI, AHDI and ATII) d'utilisation moins significative avaient également été retrouvées accumulées dans les brèmes de cette rivière à des niveaux de concentration atteignant jusqu'à 50 µg/kg poids humide. Cependant, ces mêmes substances n'ont été retrouvées qu'à l'état de traces dans tous les autres sites.

Pour ce qui concerne les tendances temporelles, selon le rapport de la « Banque Allemande des spécimens » les niveaux de concentrations semblent décroître (ex. pour la rivière Elbe et ses tributaires). Cependant ce même rapport met en évidence que depuis l'année 2000 les valeurs de concentration de la galaxolide ne diminuent plus, voire sur certains sites il y a même une tendance à la hausse (ex. Iffezheim sur le Rhin).

Les **siloxanes** (et particulièrement les méthylcyclosiloxanes dans l'air, dans les sédiments et dans le biote et leurs produits de dégradation – silanols – dans l'eau) appartiennent à un groupe de substances utilisées dans un grand nombre d'applications industrielles et dans des produits de consommation tels que les additifs de carburants, lustrants et cires pour carrosserie automobile, produits nettoyants et anti-mousses sont actuellement disponibles dans environ 20 pays européens. Les siloxanes se retrouvent également dans les cosmétiques et dans certains produits à usage biomédical.

L'utilisation diffuse des siloxanes, ainsi que leur volatilité élevée constituent des problèmes majeurs quant à leur dispersion dans l'environnement.

Les résultats des programmes de surveillance conduits dans les pays scandinaves (Nordic Council of Ministers, 2005) indiquent qu'il y a, mis à part les sols, une contamination diffuse en siloxanes dans toutes les matrices environnementales. Ils sont rejetés de façon diffuse et ils entrent dans la chaîne alimentaire aquatique. Des mesures conduites au niveau de stations d'épuration municipales ont montré que les taux d'abattement se situent autour de 68% pour D4 (octaméthyl-cyclotetra-siloxane), et de 95 % pour D5/D6 (deca- et dodécaméthyl-cyclopenta-siloxane), respectivement. Par contre, 21% et 30% du D4 et D5/D6 abattus se retrouvent dans les boues, avec des valeurs de concentration entre 96 et 960 ng/g poids sec pour D4, entre 1,1 et 89 µg/g poids sec pour D5 et entre 0,2 et 11 µg/g poids sec pour D6. Le rapport conclut qu'aujourd'hui, les niveaux de concentration dans l'environnement ne paraissent pas alarmants, et que la plupart des sites de référence ne semblent pas être contaminés. Cependant, l'utilisation très répandue de ces composés déterminera à long terme une augmentation des niveaux de concentration dans l'environnement, à des teneurs auxquelles des effets seront observables.

Un des composés les plus consommés dans cette catégorie, le décaméthyl-cyclopenta-siloxane (D5), est actuellement soumis à une évaluation au niveau européen et pourrait être bientôt classé comme substance vPvB (Very Persistent, Very Bioaccumulative) (on retrouve le D5 dans les produits d'hygiène corporelle, comme les produits capillaires, dermatologiques, les agents anti-sudorifiques et les désodorisants). Cette évaluation des risques est cependant limitée par un manque de données environnementales fiables. Le nombre de laboratoires intéressés à participer dans des exercices d'intercomparaison dans ce domaine est peut-être encore limité aujourd'hui, mais on peut prévoir qu'il y aura prochainement de nouveaux besoins en termes d'assurance et contrôle qualité pour ces substances, afin de garantir que les décisions au niveau réglementaire puissent être prises sur une base scientifique valide (Pers. Comm., 2008).

Le **triclosan** est largement utilisé comme bactéricide. Il est souvent contenu dans des produits de grande consommation et dans des produits de soin à usage professionnel, notamment pour application orale et dermatologique, mais il est aussi incorporé dans les polymères et dans les fibres pour conférer des propriétés antibactériennes à des textiles. Enfin, son utilisation est également autorisée dans les matériaux d'emballage, y compris les emballages en plastique à usage alimentaire. A titre d'exemple, la consommation annuelle estimée en Allemagne en 2004 était d'environ 0,5 g/personne = 40 t/a, Wind et al. 2004).

Le triclosan est détecté au niveau de trace dans les eaux de surface et dans les effluents de STEP, ainsi que dans le lait maternel, dans les urines, etc.

L'ingestion et l'absorption par voie dermique restent les principales sources d'exposition pour l'homme.

Environ 95% de la charge en triclosan est éliminée dans les stations d'épuration, mais une fraction se retrouve dans les eaux de surface. Pendant le traitement des eaux et même avant d'entrer dans la station d'épuration, une partie du triclosan (environ 1%) est transformée en méthyl-triclosan, qui est lui aussi détecté ensuite à la sortie des STEP. Le triclosan est rapidement photodégradé dans l'eau : son temps de demi-vie dans les eaux de surface est donc court. Au contraire, le méthyl-triclosan est relativement persistant.

Les résultats du rapport de 2004 de la « Banque Allemande des spécimens » (Oekologie, 2004) montrent dans tous les échantillons de brème d'eaux de rivières des niveaux de concentration du méthyl-triclosan bien supérieurs à ceux du triclosan et du chlorophène, qui se trouvaient dans la plupart des échantillons sous la limite de quantification (LQ) (0,2 ng/g poids humide pour le triclosan et 0,25 ng/g poids humide pour le chlorophène).

Les teneurs en méthyl-triclosan dans les poissons de rivière étaient comprises entre 3,1 et 63 ng/g poids humide (LQ = 0,25 ng/g) et entre 64 et 650 ng/g lipides (LQ variable entre 3,1 et 63 ng/g selon le taux de graisse du poisson). Les concentrations les plus élevées correspondent notamment aux années 2002 et 2003, avec une augmentation de la concentration de méthyltriclosan dans le poisson de 1996 à 2003.

Le rapport suédois de (IVL, Swedish Institute for Environmental Research, 2006) (constate que le triclosan a été régulièrement détecté dans les rejets de STEP, dans les boues des stations d'épuration et dans les sédiments municipaux. Cependant, selon cette étude, les concentrations observées sont inférieures au niveau de risque pour l'environnement. L'atmosphère est signalée comme voie de transfert possible pour cette substance.

Les **parabènes** sont des alkyl esters de l'acide 4-hydroxybenzoïc (4-HBA) qui sont utilisés comme agents antibactériens dans des produits alimentaires, dans les pharmaceutiques et dans les cosmétiques.

Ces composés, ex. les méthyl-, les éthyl-, les propyl-, (isopropyl-), les butyl-, (isobutyl-) et les benzyl parabènes, sont largement utilisés dans les produits cosmétiques. 99% des produits cosmétiques sans rinçage et 77% des produits avec rinçage contiennent des parabènes. Une utilisation préférentielle du méthyl- > éthyl- > propyl- > butyl- > benzyl parabène dans les différentes catégories de cosmétiques est observée.

Ils sont normalement utilisés en mélange de deux ou plus parabènes et/ou d'autres conservateurs. Parmi les parabènes, le butyl parabène est celui qui montre la plus importante activité antimicrobienne, mais il est moins utilisé dans les cosmétiques à cause de sa solubilité réduite dans l'eau. Le méthyl parabène est celui qui est utilisé le plus fréquemment et en concentration la plus élevée dans les cosmétiques, en raison de sa bonne solubilité dans l'eau.

Les parabènes sont facilement biodegradables dans des conditions aérobiques. Cependant leur consommation élevée et leur introduction en continu dans l'environnement déterminent une situation de « pseudo-persistence » pour ce type de contaminants. Il y a très peu des données disponibles sur l'occurrence des parabènes dans l'environnement. Selon les résultats d'études conduites en Belgique, Canada et Espagne, cités par (Jonkers, 2009), en Belgique, une concentration maximale équivalente à 0.085 mg/L a été retrouvée dans l'eau de rivière. Au Canada des concentrations de parabènes jusqu'à 2.4 et 0.04 mg/L ont été reportées pour les eaux de STEP pour l'influent et l'effluent, respectivement, le méthyl- et le propylparabène étant présents aux concentrations les plus élevées. Des concentrations similaires ont été reportées en Espagne (2.9 mg/L dans l'influent, et 0.06 mg/L pour l'effluent).

Les **phtalates** – principalement, le di-ethylhexyl phtalate (DEHP), le di-butyl phtalate (DBP), le di-isodecyl phtalate (DIDP) et le di-isononyl phtalate (DINP) – sont utilisés dans une grande variété de produits de consommation, y compris les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle, les pharmaceutiques, les équipements à utilisation médicale, les jouets pour enfants, les matériaux d'emballage alimentaire, etc.

Leur production mondiale est croissante passant de 1,8 million de tonnes en 1975 à 4,3 millions de tonnes en 2006, le quart étant représenté par le DEHP. Les phtalates ne sont pas considérés comme composés persistants, mais à cause de leur volume de production élevé et de leur utilisation diffuse ils se retrouvent dans tous les compartiments de l'environnement. Le rapport européen d'évaluation des risques pour le DEHP utilise une PEC (Predicted Environmental Concentration) de 2.2 µg/L pour l'eau de surface et de 5 mg/kg poids sec pour les sédiments, même si (Oehlmann, Oetken, & Schulte-Oehlmann, 2008) soulignent que des niveaux de concentration plus élevés ont été retrouvés à la fois pour l'eau (ex. 18 µg/l dans la rivière Humber (UK) (Long et al. 1998), 10.3 µg/l dans le Rhin près de Bad Honnef en Allemagne (Furtmann, 1993) et pour les sédiments (jusqu'à 24 mg/kg (Furtmann, 1993) sur des sites non affectés par installations de production et/ ou utilisation du DEHP).

Le DEHP est listé parmi les 33 substances prioritaires de la DCE.

Suite à des alertes lancées concernant ces substances, les législations européennes et américaines ont restreint ou banni l'utilisation de nombreux phtalates dans les produits cosmétiques et autres produits de consommation.

Les **filtres UV** comprennent deux catégories de produits : les filtres inorganiques (TiO<sub>2</sub>, ZnO) et les filtres organiques.

Une vingtaine de filtres UV sont actuellement enregistrés en Europe comme filtres solaires, même s'ils n'ont pas tous la même importance d'un point de vue commercial. L'utilisation de filtres solaires dans les produits cosmétiques est en augmentation, ainsi que la tendance à commercialiser des produits avec des indices de protection solaire plus élevés, ce qui signifie une concentration plus élevée en filtres UV. Des filtres UV sont également utilisés pour prévenir la dégradation des couleurs et des arômes dans les parfums et dans les savons. L'addition de ces agents filtrants permet aux producteurs d'utiliser des emballages transparents.

Une portion significative des filtres UV utilisés dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle entrent dans l'environnement aquatique soit par voie directe comme résultat des activités de loisirs dans les zones de baignade, soit par voie indirecte via les stations d'épuration.

Il y a encore très peu des données disponibles sur les concentrations de ces substances dans les différentes matrices environnementales et en particulier dans les matrices solides (boues et sédiments).

(Diaz-Cruz & Barcelo, 2009) fournissent une revue assez complète des données d'occurrence existantes. Les niveaux de concentration de filtres UV varient en fonction de la localisation, de la taille du corps d'eau (ex. plans d'eau et piscines), de la saison et même selon l'heure de la journée (les concentrations les plus élevées correspondent aux heures les plus chaudes en été. Dans les eaux de surface le benzophenone-3 (BP3) est le filtre solaire le plus fréquemment détecté à des niveaux de concentration de l'ordre de 2-125 ng/l. Cependant les teneurs les plus élevés correspondent au 4-méthylbenzylidène camphor (4MBC) avec des concentrations jusqu'à 82 ng/l dans des plans d'eau. Les niveaux de concentration dans les plans d'eau et dans les rivières sont compris entre 19 et 125 ng/l, alors que dans les piscines les concentrations peuvent atteindre les 330 ng/l pour 4-MBC et 400 ng/l pour BP3.

Les concentrations dans les effluents de STEP sont dans l'ordre de 0.01-2.7 µg/l. Enfin, en raison de leurs caractéristiques hydrophobes ( $\log K_{ow}$  compris entre 4 et 8 pour la plupart de ces substances), ces substances sont présentes à des concentrations assez élevées dans les matrices solides (boues de STEP). Notamment, (Diaz-Cruz & Barcelo, 2009) citent comme valeurs de référence 27.7 mg/kg pour octyl-triazone (OT), 18.74 mg/kg poids sec pour octocrylene (OC), 4.98 mg/kg poids sec pour 4MBC et 0.39 mg/kg poids sec pour octyl methoxycinnamate (OMC). Ces concentrations sont comparables à celles retrouvées dans les mêmes échantillons pour d'autres polluants organiques (ex. la somme des 16 HAP).

En raison des valeurs élevées de  $\log K_{ow}$  et de leur stabilité à la biodégradation, les filtres solaires sont bioaccumulables dans la chaîne alimentaire, ce qui est confirmé par les résultats obtenus par l'application d'échantillonneurs passifs à membrane semi-perméable (SPMD) (Buser et al, 2006).

Pour ce qui concerne les niveaux de contamination dans le biote, la revue de (Diaz-Cruz & Barcelo, 2009) cite des résultats d'études récentes qui démontrent la présence de filtres UV chez le poisson (muscle tissue) et notamment, des teneurs comprises entre 21 et 3100 ng/g de lipide dans des poissons provenant de lacs Suisse, jusqu'à 1.8 mg/kg de lipide pour le 4-MBC dans des poissons provenant de rivières en aval de STEPs et des concentrations similaires dans différents poissons (perche, 2 mg/kg lipide, gardon 0.5 mg/kg lipide) provenant du lac Maafelder en Allemagne. Il est également souligné que ces niveaux de concentrations étaient du même ordre de grandeur que les concentrations de PCBs et DDTs retrouvés dans les mêmes échantillons de poisson.

### **3.5 DANGERS ET RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT ET LA SANTE**

Les risques environnementaux liés à l'utilisation des cosmétiques et produits d'hygiène corporelle sont encore très mal connus aujourd'hui, notamment en ce qui concerne les effets sur la santé humaine et les effets écologiques liés à une exposition de longue durée et simultanée de plusieurs composés, à des doses réduites.

Des effets toxicologiques potentiels significatifs peuvent dériver de :

- effets synergiques, additifs ou antagonistes
- effets variables sur des espèces non ciblées
- hormèse

- capacité d'engendrer des effets même à des concentrations extrêmement basses
- modes d'action pas encore suffisamment compris.

Ci-dessous un résumé de l'information retrouvée sur les substances concernées.

### 3.5.1 LES MUSCS POLYCYCLIQUES ET LES MUSCS NITRÉS

Parmi les muscs nitrés, le musc xylène et le musc cétone ont fait l'objet d'une évaluation des risques (Risk assessment in support of Regulation (CEE) 793/93 on existing substances) avec un rapport finalisé en 2005 ([http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/REPORT/muskxylenerreport322.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/muskxylenerreport322.pdf) pour le musc xylène et [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/REPORT/muskketonereport321.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/muskketonereport321.pdf) pour le musc cétone).

Selon ces rapports, le musc cétone est une substance fortement persistante, mais aucun risque n'a été identifié pour l'environnement ou pour la santé humaine. Le musc xylène, par contre, est une substance candidate comme substance PBT et le rapport conclut qu'il y a besoin de plus d'information pour l'évaluation des risques associés pour l'environnement.

Pour les muscs polycycliques, les rapports d'évaluation des risques (Risk assessment in support of Regulation (CEE) 793/93 on existing substances) pour la galaxolide et pour la tonalide (rapports finalisés en 2008) concluent qu'il n'y a pas de risque identifié pour l'environnement ou pour la santé humaine.

Cependant, le débat reste controversé et les recherches sur ce sujet continuent. D'un côté, plusieurs rapports mettent en évidence les risques associés aux composés musqués en raison de leur présence dans les tissus, le sang et le lait maternel. De plus, des études (e.g. Schreurs, 2005) ont montré que les muscs polycycliques (y compris AHTN, HHCB, AETT et AHMI) ont une activité antagoniste vis-à-vis des récepteurs d'œstrogènes, d'androgènes et de progestérone et peuvent donc être considérés comme des perturbateurs endocriniens. Du fait que les études récentes montrent clairement la possibilité pour les perturbateurs endocriniens d'agir simultanément, la recherche sur ces effets combinés devrait donc être poursuivie selon (van der Burg et al, 2008).

D'autre part, (Luckenbach, 2005) a démontré que les composés musqués peuvent avoir des effets chimio-sensibilisants, ce qui permettrait à certains composés toxiques de pouvoir accéder à la cellule, alors que normalement ils devraient être bloqués par des transporteurs de type MXR.

Enfin, peu d'attention a été prêtée pour le moment aux niveaux d'occurrence et de risques associés aux métabolites. Cependant, les métabolites des muscs nitrés peuvent se retrouver dans l'environnement en concentrations plus élevées que celles des molécules d'origine. Les muscs cétone et musc xylène ne présentent pas d'activité œstrogénique. Cependant, leurs trois métabolites les plus importants (2-amino-MK, 4-amino-MX and 2-amino-MX) montrent des propriétés de compétitivité de liaison.

D'autre part, selon d'autres rapports, la toxicité directe des muscs synthétiques et les risques associés pour l'environnement sont à considérer comme faibles, d'autant plus que les muscs nitrés les plus toxiques (musc ambrette et musc tibetène) ont déjà été retirés de la circulation.

Les représentants de l'industrie mettent en avant des études qui contredisent les conclusions relatives aux effets œstrogéniques et à la bioaccumulation des composés musqués. In fine, selon les conclusions de l'évaluation des comités d'experts (OSPAR Commission, 2004), les composés musqués polycycliques ne seraient pas qualifiables en tant que substances bioaccumulables, malgré le fait qu'ils soient détectés dans l'organisme et dans le lait maternel. Les résultats des études récentes sur les effets indirects chimio-sensibilisants des composés musqués sont également remis en question par les représentants de l'industrie qui soulignent que les méthodes utilisées pour mettre en évidence ces effets sont encore au stade de développement.

Par ailleurs, les producteurs rappellent que les composés musqués ne sont pas les seuls composés à montrer ce type d'effets dans des tests in vitro, et que les résultats de ces tests ne sont pas facilement extrapolables aux organismes, aux écosystèmes et à l'homme.

En conclusion, il faut souligner que les risques pour les composés musqués sont, comme pour les autres produits chimiques, encore largement évalués sur la base des résultats de tests de toxicité traditionnels. Plusieurs études scientifiques, même si critiquées par l'industrie, ont montré que les composés musqués, y compris les muscs polycycliques, ont des effets inattendus (Grontmij - AquaSense, 2007).

Il est sûr que la distinction doit être faite entre les différentes substances et que tous les composés musqués ne peuvent être généralisés en termes de risques associés (en mettant dans la même catégorie les muscs nitrés, les muscs polycycliques et les muscs macrocycliques). Cette considération met en évidence le manque d'information qui existe encore pour plusieurs de ces substances, et en particulier pour les composés macrocycliques et les métabolites des muscs nitrés et des composés musqués polycycliques (Grontmij - AquaSense, 2007).

La Commission Européenne a retenu le musc xylène parmi les substances soumises à révision pour leur possible identification comme substance prioritaire ou comme substance dangereuse prioritaire (Annexe III – Directive 2008/105/EC du Parlement européen et du Conseil établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau).

Le musc cétone, le musc xylène, la galaxolide et la tonalide faisaient également partie de la liste des substances proposées par le Parlement Européen pour inclusion dans la liste des Substances prioritaires dans la Directive Cadre Eau, mais elles n'ont pas été retenues.

Cependant, il est suggéré de surveiller périodiquement les niveaux d'occurrence des composés musqués dans l'environnement et de suivre les développements de la recherche sur leurs effets à long terme.

### 3.5.2 TRICLOSAN

Le rapport de 2004 de la « Banque Allemande des spécimens » (Oekologie, Report from the German specimen bank programme - triclosan/methyltriclosan, 2004) souligne la présence du méthyl-triclosan (substance plus persistante que le triclosan) dans les échantillons de biote analysés, avec une tendance à l'augmentation de la concentration observée pour le poisson. Selon les conclusions de cette étude, une évaluation fiable n'est pas encore possible pour le méthyl-triclosan car il n'y a pas de données expérimentales sur les effets écotoxicologiques de cette substance.

Si pour le triclosan les effets sont connus (PNEC : 0.05 µg/L), pour le méthyl-triclosan seule une estimation est possible à ce jour, sur la base de données QSAR (PNEC : 15 ng/l). Selon ces résultats le méthyl-triclosan aurait une toxicité inférieure à celle du triclosan et si on compare les concentrations de méthyl-triclosan dans l'eau (extrapolées à partir de données disponibles pour le biote) avec les valeurs d'écotoxicité obtenues à partir des QSARs, on peut conclure que le méthyl-triclosan ne représente pas un risque pour l'environnement (car la concentration dans l'environnement pour cette substance est inférieure au PNEC).

Cependant, en raison de la relative persistance du méthyl-triclosan, des mesures devraient être prises pour réduire les émissions de triclosan en tant que composé parent.

Pour ce qui concerne le triclosan, selon le rapport suédois (IVL, Swedish Institute for Environmental Research, 2006) (IVL, 2006) malgré sa présence constante dans les rejets de STEP, dans les boues des stations d'épuration et dans les sédiments municipaux, les concentrations observées sont inférieures au niveau de risque.

Ce n'est pas l'avis du (Norwegian Scientific Committee for Food Safety, 2005), qui signale dans son rapport d'évaluation des risques sur l'utilisation du triclosan dans les produits cosmétiques, les risques associés à la présence diffuse du triclosan en ce qui concerne, à la fois le développement de bactéries résistantes susceptibles de créer une résistance à d'autres produits à action bactéricide, et les effets sur les écosystèmes.

Il faut rappeler que le triclosan est classé par la Commission Européenne comme substance « très toxique pour les organismes aquatiques » et susceptible de « causer des effets néfastes à long terme sur l'environnement ».

De plus, ce même rapport (Norwegian Scientific Committee for Food Safety, 2005) aboutit aux conclusions suivantes :

- L'utilisation diffuse du triclosan, y compris dans les produits cosmétiques, peut donner lieu à une résistance au triclosan. Pouvant contribuer au développement et à la diffusion d'une résistance concomitante à d'autres produits à action antibactérienne cliniquement importants, l'utilisation du triclosan dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle représente un risque pour la santé publique. L'utilisation régulière du triclosan représente donc une préoccupation d'un point de vue toxicologique et l'exposition humaine à ce produit devrait donc être réduite.
- De plus, le triclosan est classé comme substance susceptible de générer des effets négatifs à long terme sur l'environnement et donc son utilisation devrait être réduite également d'un point de vue écotoxicologique.

### 3.5.3 PARABENES

En raison de leur action antimicrobienne, leur basse toxicité et leurs propriétés comme agents non irritants et non sensibilisants, les parabènes sont utilisés de longue date dans différents mélanges en tant que conservateurs dans des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Ces composés peuvent donc entrer quotidiennement en contact avec la peau, les cheveux, les yeux et autres membranes de la muqueuse.

Les parabènes sont aussi traditionnellement utilisés comme ingrédients complémentaires dans des produits pharmaceutiques en administration orale, inhalation, agent topique, etc.

Des études récentes, notamment des tests *in vitro*, ont montré que certains parabènes peuvent, à différents degrés, se lier à des récepteurs d'œstrogènes et avoir une faible activité œstrogénique (de 1000 à 1 000 000 fois inférieure aux hormones actifs dans l'organisme), le butyl parabène étant le plus actif.

Des études *in vivo* montrent que le butyl parabène est susceptible d'influencer le développement postnatal du système de reproduction masculin, avec un effet sur la capacité de production de sperme.

Des effets sur le système endocrinien de la truite arc en ciel ont été également signalés (ethyl, propyl et butyl parabens) par (Alslev et al. 2005), (Bjerregaard et al. 2003), (Pedersen et al. 2000) et pour le medaka par (Inui, 2003).

Les parabènes sont réglementés par la Directive Cosmétiques 76/768/EEC, Annexe VI, part 1, référence 12 et peuvent être utilisés comme conservateurs à une concentration maximale de 0,4 % (exprimé comme acide 4-hydrox benzoïque, 4-HBA) dans le produit fini, quand un seul composé est utilisé, et jusqu'à 0,8 %, quand plusieurs composés sont utilisés.

Ces substances peuvent également être utilisées dans les produits cosmétiques pour des fonctions autres que celles de conservateurs à des concentrations différentes que celles indiquées dans l'Annexe VI de la Directive. Dans ce cas, des données montrant l'absence de risques liés à leur utilisation doivent être fournies au Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCNFP) au moment de la demande d'autorisation pour la mise sur le marché.

Enfin, la Directive 95/2/EC, Annexe III, autorise les méthyl-, les éthyl- et les propyl parabènes et leurs sels de sodium (E214-219) en quantité limitée dans les produits alimentaires, en combinaison avec des sorbates ou des sorbates et des benzoates.

Interrogé sur la question de l'évaluation des dangers des parabènes dans les produits cosmétiques aux concentrations actuellement autorisés par la législation, la conclusion du Scientific Committee on Consumer Products en janvier 2005 (SCCP 2005), était que le méthyl- et l'éthyl parabène peuvent être utilisés sans risques jusqu'à une concentration maximale de 0,4% dans les produits cosmétiques.

Cependant, le SCCP concluait que d'autres informations étaient nécessaires avant de pouvoir donner une réponse décisive sur la possible utilisation des propyl-, des butyl- et des isobutyl parabènes, sans risques pour la santé, aux niveaux de concentrations autorisés dans la Directive Cosmétiques (0,4%).

Il a alors été demandé à l'industrie de soumettre un dossier complet concernant la toxicité du propyl-, isopropyl-, butyl- et isobutyl paraben sur le système de reproduction et de développement avec une attention particulière au système de reproduction masculin, et l'absorption des parabènes par voie cutanée.

La « Cosmetic, Toiletries, and Fragrance Association » et la « Fragrance Association and the European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association » (CTFA/COLIPA Task Force) ont récemment conduit des nouvelles études chez les rats pour démontrer la non-toxicité des parabènes sur la reproduction et le développement.

Suite au dossier fourni par l'industrie (SCCP/1017/06) le SCCP a émis en Juin 2008 un nouvel avis (SCCP/1183/08). Dans ce document le SCCP confirme que les précédentes conclusions sur methyl parabène et ethyl parabène restent inchangées. Pour ce qui concerne le propyl et le butyl parabène, les résultats des études fournies par l'industrie ne paraissent pas suffisants. Globalement, les conclusions sur les effets du propyl et du butyl parabène sur la reproduction restent conflictuelles. Le SCCP est de l'avis qu'aucune des études conduites jusqu'à présent ne paraît scientifiquement acceptables et il déclare donc que, sur la base de l'information disponible, l'évaluation des dangers ne peut pas encore être finalisée. L'industrie a donc proposé de conduire des études supplémentaires au niveau de la pénétration et du métabolisme de ces substances dans la peau et au niveau de la pharmacocinétique pour mieux appuyer les données existantes.

### **3.5.4 PHTALATES**

Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens avérés chez les animaux et suspectés chez l'homme.

L'exposition humaine aux phtalates passe par leur ingestion, leur inhalation ou leur adsorption par voie dermique, ou par voie parentérale (dans le cas de certains équipements à usage médical) (Committee on the Health Risks of Phthalates, the National Academies, 2008).

Les résultats des travaux de recherche montrent une exposition générale simultanée à de multiples phtalates dans la population, aussi bien au niveau des enfants que des adultes.

D'autres études ont montré que les phtalates traversent le placenta et de multiples phtalates ont été retrouvés dans les animaux et dans le liquide amniotique humain.

En raison de cette exposition à de multiples phtalates et à d'autres produits chimiques responsables d'affecter le développement du système reproductif masculin, une analyse cumulative des risques devrait être conduite afin d'évaluer les effets combinés de l'exposition à tous ces produits chimiques.

Le rapport du (Committee on the Health Risks of Phthalates, the National Academies, 2008), en réponse à la demande de la U.S. Environmental Protection Agency, recommande que l'évaluation du risque, au lieu de se focaliser sur des produits chimiques qui ont une structure physique équivalente à celle des phtalates, prenne en compte également d'autres produits chimiques susceptibles de provoquer les mêmes types d'effets sur la santé que les phtalates.

A présent, en fait, l'US EPA considère uniquement les substances chimiques qui ont une structure équivalente (en raison de leur susceptibilité à avoir le même type de comportement chimique et donc de donner lieu aux mêmes effets sanitaires).

Cette pratique ne prend pas en compte la possibilité que l'exposition à différentes classes de produits chimiques puisse donner lieu aux mêmes effets.

Cette considération n'est pas valable uniquement pour les phtalates, mais de portée générale.

### **3.5.5 NANOPARTICULES DANS LES PRODUITS COSMETIQUES**

Concernant l'utilisation de nanoparticules dans les produits cosmétiques, une opinion du Comité Scientifique de la Commission Européenne sur les Produits de Consommation (SCCP/1147/07) conclut que les procédures et les méthodes conventionnelles pour l'évaluation des risques ne sont pas suffisantes pour l'évaluation des risques des produits cosmétiques contenant des nanoparticules, notamment les crèmes solaires.

Le comité conclut également qu'il y a un besoin urgent de nouvelles méthodologies pour évaluer le niveau de pénétration dans la peau, qui ne soient pas limitées aux conditions des tests conventionnels sur peau saine et au repos, mais puissent évaluer les conditions de pénétration dans le cas d'une peau endommagée et soumise à un stress. Le comité demande également une réévaluation des agents de protection solaire contenant des nanoparticules d'oxyde de zinc et d'oxyde de titanium.

Une évaluation des risques sanitaires pour les nanoparticules doit prendre en considération beaucoup plus de facteurs que ceux qui sont normalement considérés dans les études d'évaluation des risques pour d'autres types de composés. Par exemple, les conditions de production et de conservation des nanoparticules ainsi que des molécules ayant été en contact avec les particules peuvent, dans certaines conditions, influencer les risques pour la santé. Des nanoparticules de la même substance, mais manufacturées par différents producteurs donnent des résultats significativement différents. Les chercheurs devront comprendre quelles sont les raisons d'une telle différence. Il paraît donc indispensable que l'industrie fournisse des données exhaustives, y compris pour des aspects qui traditionnellement ne sont pas pris en considération dans l'évaluation de risques classique.

Afin de permettre une acceptation des nanoparticules dans les produits cosmétiques, l'industrie a été invitée par la Commission Européenne à fournir avant la fin décembre 2008 des données sur toutes les substances utilisées sous forme de nanoparticules et les produits finis dans lesquels elles sont utilisées. A signaler, le fait que, non seulement l'oxyde de titane et l'oxyde de zinc, mais également le C60, le SiO<sub>2</sub>, l'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, le CaCO<sub>3</sub>, les lipides, les vitamines et l'oxyde de cérium, sont commercialisés sous forme de nanoparticules et sont apparemment utilisés dans les produits cosmétiques.

### **3.5.6 FILTRES UV**

Les filtres UV sont retrouvés dans les eaux de surface, mais peu d'études se sont concentrées sur les effets de ces substances dans l'environnement.

Au niveau des possibles effets toxiques, selon les publications retrouvées, plusieurs filtres UV ont montré une activité œstrogénique dans des tests *in vitro* et *in vivo*. De plus, certains filtres UV sont capables d'interagir avec les récepteurs androgéniques, entraînant notamment des effets anti-androgéniques.

Les résultats de l'étude de Schreurs et al. (2005) sur les interactions des filtres UV avec les récepteurs œstrogéniques (ER), le récepteur androgène (AR) et le récepteur progestérone (PR), montrent que les filtres UV qui ont fait l'objet de l'étude (benzophénone-3 (Bp-3), octyl-méthoxycinnamate (OMC), 4-méthylbenzylidène camphré (4-MBC), butyl-méthoxydibenzoylméthane (B-MDM), homosalate (HMS), acide octyl-diméthyl-p-aminobenzoïque (OD-PABA), 3-benzylidène camphré (3-BC)) sont principalement des ER-alpha agonistes et des antagonistes vis-à-vis des récepteurs AR et PR.

Cependant, les auteurs soulignent qu'il n'est pas possible de prédire si une substance est un perturbateur endocrinien ou pas, en se basant uniquement sur les résultats de tests *in vitro*. Des études *in vivo* sont donc nécessaires pour une évaluation correcte des composants des produits cosmétiques comme possibles perturbateurs endocriniens. (Schreurs et al., 2005)

Une étude récente (Schlumpf, 2008) sur les effets toxiques de certains filtres UV (4-méthylbenzylidène camphré (4-MBC) et 3-benzylidène camphré (3-BC)) au niveau du développement du système endocrinien des rats confirme des effets possibles de ces filtres UV sur le système endocrinien et le besoin de poursuivre les recherches sur ce sujet.

## **3.6 LA REGLEMENTATION EXISTANTE POUR L'EVALUATION DES RISQUES LIES A LA PRESENCE DE RESIDUS DE PRODUITS COSMETIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT**

Le principal cadre réglementaire qui vise à assurer la libre circulation des produits cosmétiques sur le marché intérieur et à sauvegarder la sécurité de ces produits est la directive du Conseil 76/768 du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (la « Directive Cosmétiques »).

La « Directive Cosmétiques » et ses actes modificatifs successifs se focalisent sur les aspects liés à une consommation sans risques pour le consommateur. La « Directive Cosmétiques » ne traite pas les questions sur les risques pour l'environnement.

### **3.7 BESOINS DE RECHERCHE ET PERSPECTIVES POUR L'APPLICATION DE MESURES PREVENTIVES ET DE REDUCTION DES EMISSIONS**

Les mesures de réduction de l'utilisation de substances dangereuses, qui peuvent être à l'origine de risques pour l'environnement, dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, devront être poursuivies.

Cela implique des efforts afin :

- d'améliorer les connaissances sur les risques pour l'environnement associés aux produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ;
- améliorer la prise en considération des aspects environnementaux dans la législation européenne sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (c'est-à-dire promouvoir au niveau européen le développement d'une directive qui prenne en considération les aspects environnementaux) ;
- augmenter le nombre et la qualité des évaluations des risques pour les composés chimiques contenus dans les produits cosmétiques ;
- améliorer les flux d'information sur la composition quantitative et qualitative des produits cosmétiques. Aujourd'hui il existe encore beaucoup de difficultés pour obtenir les données nécessaires à l'estimation des volumes de consommation des produits cosmétiques. La collecte systématique de ces données nécessite probablement une base réglementaire. Une expérience conduite en Suède montre que, malgré l'existence d'un registre de l'Agence des Produits Médicaux (Medical Products Agency) sur les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle vendus et utilisés au niveau professionnel en Suède, ce registre contient relativement peu d'informations sur les produits en question. L'Agence des Produits Médicaux a pris en considération la possibilité d'étendre le présent registre afin d'inclure des données sur le contenu des produits et les volumes vendus. Cependant, la position de l'agence sur cette possible initiative est que les bénéfices d'une expansion du registre seraient disproportionnés par rapport au coût estimé pour une telle opération ;
- promouvoir à travers l'information une augmentation de la prise de conscience environnementale pour ce type de problématiques.

## **4. BIBLIOGRAPHIE**

- Académie nationale de Pharmacie. (2008). *Médicaments et environnement*.
- ADEME. (2004). *Elimination des déchets générés par les traitements anticancéreux. Bilan des études R et D. Guide et recommandations. Connaître pour agir*. ADEME éditions.
- Agence de l'Eau Loire Bretagne. (2008). *Annexe technique - Suivi résidus de substances pharmaceutiques dans les systèmes aquatiques du Bassin Loire-Bretagne*.
- Agences Eaux. (2008). *Pers. Comm.*
- Amscher, G., Pawelzick, H., Hoper, H., & Nau, H. (2005). Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilisation with liquid manure. *Environ Toxicol Chem*, 24 , 861-868.
- Ankley, G. (2005). *Chapter 6 in R.T. Williams, Human Pharmaceuticals: Assessing the Impacts on Aquatic Ecosystems*.
- Aslev, B., Korsgaard, B., & Bjerregaard, P. (2005). Estrogenicity of butylparaben in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* exposed via food and water. *Aquat. Toxicol.* 72 , 295–304.
- Besse, J. (2008). *Typology of PPs with regard to ERA procedure - Knappe project*.
- Besse, J., & Garric, J. (2007). *Médicaments à usage humain: risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs; Rapport Cemagref, AE RM&C*.
- Bjerregaard, P., Andersen, D., Pedersen, K., Pedersen, S., & Korsgaard, B. (2003). Estrogenic effect of propylparaben (propyl hydroxy benzoate) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* after exposure via food and water. *Comput. Biochem. Physiol.* 136C , 309–317.
- Boxall, A. (2008a). *Ecotoxicology of pharmaceuticals: making sense of the published literature - Knappe project: Report of the WP4 Workshop; 28 – 31 January, 2008, Harrogate, UK*.
- Boxall, A. (2008b). *Report on environmental impact and health effects of PPs - Knappe project*.
- Brain, R., Hanson, M., Solomon, K., & Brooks, B. (2008). Aquatic plants exposed to pharmaceuticals: effects and risks. *Rev. Environmental Contamination Toxicology* 192 , 67-115.
- Buntner, D. (2008). *Report of the limitations of conventional treatment processes of the most - Knappe project*.
- Buser, H. R., Balmer, M. E., Schmid, P., & Kohler, M. (2006). Occurrence of UV filters 4-methylbenzylidene camphor and octocrylene in fish from various swiss rivers with inputs from wastewater treatment plants. *Environmental Science & Technology*, 40 , 1427-1431.
- Cleuvers, M. (2003). Aquatic toxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142 , 185-194.
- Cleuvers, M. (2004). Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59 (3) , 309-315.
- Committee on the Health Risks of Phthalates, the National Academies. (2008). *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: the Tasks Ahead*. The National Academy of Sciences.
- Diaz-Cruz, M. S., & Barcelo, D. (2009). Chemical analysis and ecotoxicological effects of organic UV-absorbing compounds in aquatic ecosystems. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*. 28, 708-717 .
- Duchemin, J., & Tracol, R. (2009). *Evaluation de l'occurrence des résidus de médicaments dans un échantillon de nappes souterraines vulnérables du bassin Seine-Normandie utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine. AESN / DRASS 14 - Rapport de synthèse*.
- ECHA. (2008). *Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. Guidance on information requirements and chemical safety assessment*. European Chemicals Agency: 65.
- EMA. (2006). *Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use. Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/4447/00. Committee for proprietary medicinal products*. . European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>.

- Escher, B., Bramaz, N., Richter, M., & Lienert, J. (2007). Comparative ecotoxicological hazard assessment of betablockers and their human metabolites using a mode-of-action-based test battery and a QSAR approach. *Environmental Science & Technology* 40 (23) , 7402-7408.
- Farré, M., & Petrovic, M. (2008). First interlaboratory exercise on non-steroidal anti-inflammatory drugs analysis in environmental samples. *Talanta* .
- Farré, M., & Petrovic, M. (2008). *Second interlaboratory study on determination of NSAIDs in water samples - NORMAN project*.
- Furtmann, K. (1993). *Phthalates in the Aquatic Environment*. North Rhine-Westphalia State Agency for Water and Waste, Düsseldorf.
- Grontmij - AquaSense . (2007). *Musks and risk assessment - Synthetic musk compounds in Dutch surface waters*. RWS RIZA van het Ministerie van Verkeer en Waterstaat.
- Hamscher, G., Pawelzick, H., Hoper, H., & Nau, H. (2005). Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilisation with liquid manure. *Environ Toxicol Chem* , 861-868.
- Heberer, T. (2002). Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J Hydrol*, 266 , 175-189.
- Heberer, T., Dünnebier, R., & Stan, H. (1997). Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant? *Fresenius Environ Bull*, 6 , 438-443.
- Hernando, M., Mezcuca, M., Fernandez-Alba, A., & Barcelo, D. (2006). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, 69 , 334-342.
- INERIS. (2008). *Prioritisation process: 1st stage ranking - Implementation of requirements on Priority substances within the Context of the Water Framework Directive*.
- Inui, M., Adachi, T., Takenaka, S., Inui, H., Nakazawa, M., Uedaa, M., et al. (2003). Effect of UV screens and preservatives on vitellogenin and choriogenin production in male medaka (*Oryzias latipes*). *Toxicology* 194 , 43-50.
- IVL, Swedish Institute for Environmental Research. (2006). *Results from the Swedish Screening 2005. Subreport 2. Biocides*.
- Jones, O., Lester, J., & Voulvoulis, N. (2005). Pharmaceuticals: a threat to drinking water? *Trends Biotechnol* 23 , 163-167.
- Jonkers, N. H. (2009). Mass flows of endocrine disruptors in the Glatt River during varying weather conditions. *Environmental Pollution*, 157 (3) , 714-723.
- Kang, K., Che, J., Ryu, D., Kim, T., Li, G., & Lee, Y. (2002). Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). *J Vet Med Sci*. 64(3) , 227-235.
- Kidd, K. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic oestrogen. *PNAS* 104 , 8897-8901.
- LABERCA . (2007). *Evaluation de l'occurrence des stéroïdiens dans des échantillons d'eau provenant des DRASS Haute-Normandie, Champagne-Ardennes, Haute-Normandie et Ile de France - EAUSTER/1RF010*.
- Long, J. H., Parker, A., & Rae, J. (1998). Micro-organic compounds associated with sediments in the Humber rivers. *Sci. Total Environ*. 210/211 , 229-253.
- Loos, R., Gawlik, B., Locoro, G., Rimaviciute, E., Contini, S., & G., B. (2009). EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river water. *Environmental Pollution* 157 , 561-568.
- Luckenbach, T. C. (2004). Fatal attraction: synthetic musk fragrances compromise multixenobiotic defense systems in mussels. *Mar. Environ. Res*. 58 , 215-219.
- Luckenbach, T. E. (2005). Nitromusks and polycyclic musk compounds as long-term inhibitors of cellular xenobiotic defense systems mediated by multidrug transporters. *Environ. Health Perspect*. 113, No. 1 , 17-24.
- McLachlan, M. (2008). Pers. Comm. - Siloxanes - NORMAN project.
- Medical Products Agency. (2004). *Environmental effects of pharmaceuticals, cosmetics and hygiene products - Official report from the Medical Products Agency*.
- Miège, C., Choubert, J., Ribeiro, L., Eusèbe, M., & Coquery, M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants - Conception of a database and first results. *Environmental Pollution* 157 , 1721-1726.
- Miège, C., Choubert, J., Ribeiro, L., Eusèbe, M., & Coquery, M. (2009). Occurrence et élimination des composés pharmaceutiques et cosmétiques par les procédés. *Techniques Sciences et Méthodes* .

Miège, C., Dulio, V., & Duchemin, J. (2008). *Journée d'échange "Substances émergentes/eau"*.

Nordic Council of Ministers. (2004). *Musk compounds in the Nordic environment*.

Nordic Council of Ministers. (2005). *Siloxanes in the nordic environment*.

NORMAN project. (2006). Proceedings of the workshop: emerging environmental pollutants: key issues and challenges. ISBN 978-92-79-06227-8.

Norwegian Scientific Committee for Food Safety. (2005). *Risk assessment on the use of triclosan in cosmetics*. . Summary report prepared by the Scientific Committee in cooperation with the Panel on Biological Hazards and the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in contact with Food and Cosmetics.

Oehlmann, J., Oetken, M., & Schulte-Oehlmann, U. (2008). A critical evaluation of the environmental risk assessment for plasticizers in the freshwater environment in Europe, with special emphasis on bisphenol A and endocrine disruption. *Environmental Research* 108 , 140-149.

Oekologie, Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte. (2005). *Report from the German specimen bank programme - Musk fragrances*.

Oekologie, Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte. (2004). *Report from the German specimen bank programme - triclosan/methyltriclosan*.

Oekologie, Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte. (1999). *Revised Proposal for a List of Priority Substances in the Context of the Water Framework Directive (COMMPS Procedure) - Ref. 98/788/3040/DEB/E1*.

Oishi, S. (2002a). Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol.* 76(7) , 423-429.

Oishi, S. (2001). Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicol Ind Health.* 17(1) , 31-39.

Oishi, S. (2002b). Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 40(12) , 1807-1813.

OSPAR Commission. (2000). *BRIEFING DOCUMENT ON THE WORK OF DYNAMEC AND THE DYNAMEC MECHANISM FOR THE SELECTION AND PRIORITISATION OF HAZARDOUS SUBSTANCES*.

OSPAR Commission. (2004). *Hazardous Substances Series: Musk xylene and other musks*. [http://www.ospar.org/documents/dbase/publications/p00200\\_BD%20on%20musk%20xylene.pdf](http://www.ospar.org/documents/dbase/publications/p00200_BD%20on%20musk%20xylene.pdf).

Panel on Food Additives, F. P. (2006). *Risk assessment of parabens in cosmetics*.

Pedersen, K., Pedersen, S., Christiansen, L., Korsgaard, B., & Bjerregaard, P. (2000). The preservatives ethyl-, propyl- and butylparaben are oestrogenic in an in vivo fish assay. *Pharmacol. Toxicol.* 86 , 110-113.

Rademaker, W., & de Lange, M. (2009). The risk of pharmaceuticals in the aquatic environment. *H2O, Dutch Journal for water management*. [http://www.groenegezondheid.nl/admin/myuploads/Media/RademakerdeLange\\_Englishversion.pdf](http://www.groenegezondheid.nl/admin/myuploads/Media/RademakerdeLange_Englishversion.pdf) .

Sacher, F., Lange, F., Brauch, H., & Blankenhorn, I. (2001). Pharmaceuticals in ground waters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J Chromatogr A*, 938 , 199-210.

SCCP/0873/05. (2005). *Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products on The Safety Evaluation of Parabens, adopted by written procedure on 28 January 2005*.

SCCP/0874/05. (2005). *Extended Opinion on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer*.

SCCP/1017/06. (2006). *Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products on Parabens - COLIPA N° P82, adopted during the 9th plenary meeting of 10 October 2006*.

SCCP/1147/07. (2007). *Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products on Safety of nanomaterials in cosmetic products, adopted after the public consultation on the 14th plenary of 18 December 2007*.

SCCP/1147/07. (2007). *Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products on Safety of nanomaterials in cosmetic products, adopted after the public consultation on the 14th plenary of 18 December 2007*.

SCCP/1183/08. (2008). *Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products on Parabens, adopted at its 16th plenary of 24 June 2008*.

Schlumpf, M. (2008). Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Journal of Andrology*, 31 (2): 144-150 .

- Schlüsener, M. (2007). *KNAPPE project - List of the relevant PPs* .
- Schlüsener, M., Löffler, D., & Ternes, T. (2008). *KNAPPE project - D1.1: "List of the relevant PPs"*.
- Schreurs, R. H. (2005). Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR) and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. *Toxicol. Sci.* 83, 264-272 .
- Swedish EPA, NATURVÅRDSVERKET. (2006). *What concentrations of hazardous substances do we find in the environment? Results from the Swedish Screening Programme 2003 – 2004*.
- Ternes, T. (2001). Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends Anal Chem*, 20 , 419-434.
- Ternes, T. (2001). Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends Anal Chem* 20 , 419-434.
- Ternes, T. (1998). Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers. *Water Res* 32 , 3245-3260.
- Ternes, T., Bonerz, M., & Schmidt, T. (2001). Determination of neutral pharmaceuticals in wastewaters and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 938 , 175-185.
- TGD Technical Guidance Document. (2003). *Technical Guidance Document in support of Council Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances*. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- Togola, A., & Budzinski, H. (2008). Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *J Chromatogr A* 1177 , 150-158.
- Togola, A., Amalric, L., & Bristeau, S. (2008). *Les substances pharmaceutiques dans les eaux superficielles et souterraines du bassin Loire-Bretagne. Rapport final. BRGM/RP-55578-FR. Étude réalisée dans le cadre des opérations de Service public du BRGM 2006 et 2007*.
- Triebkorn, R., Casper, H., Scheil, V., & Schwaiger, J. (2007). Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout and common carp. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387 (4) , 1405-1416.
- UK Environment Agency . (2007). *Prioritising chemicals for standard derivation under Annex VIII of the Water framework Directive - Science report - SC040038/SR*.
- van der Burg, B. (2008). Endocrine effects of polycyclic musks: do we smell a rat? *Journal of andrology*, 31 (2): 188-193 .
- Webb, S., Ternes, T., Gibert, M., & Olejniczak, K. (2003). Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol Lett* , 157-167.
- Wind, T., Werner, U., Jacob, M., & Hauk, A. (2004). Environmental concentrations of boron, LAS, EDTA, NTA and Triclosan simulated with GREAT-ER in the river Itter. *Chemosphere* 54 (8) , 1135-44.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., & Fanelli, R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*, 355 , 1789-1790.

## **5. LISTE DES ANNEXES**

<b>Repère</b>	<b>Désignation</b>	<b>Nombre de pages</b>
Annexe I	Principales classes de médicaments et les molécules identifiées dans l'environnement	6
Annexe II	Liste des substances émergentes identifiées par le réseau NORMAN dans la catégorie des cosmétiques et produits d'hygiène corporelle	2
Annexe III	Niveaux de concentration dans l'environnement	13
Annexe IV	Liste de molécules prioritaires selon les résultats de la méthodologie développée par Besse et Garric, 2007	3

## ANNEXE I

### PRINCIPALES CLASSES DE MEDICAMENTS ET LES MOLECULES IDENTIFIEES DANS L'ENVIRONNEMENT

Source : (Académie nationale de Pharmacie, 2008) et liste des substances émergentes

NORMAN <http://www.norman-network.net>)

Class / category	Name of the substance	CAS N°
Analgesic	Acetaminophen (paracetamol)	103-90-2
	Codeine	76-57-3
	Hydrocodone	125-29-1
Anorexic	Fenfluramine	458-24-2
Anthelmintic	Ivermectin	70288-86-7
Antibacterial	Amoxicillin	26787-78-0
	Ampicillin	69-53-4
	Azithromycin	83905-01-5
	Chloramphenicol	56-75-7
	Chlortetracycline	57-62-5
	Ciprofloxacin	85721-33-1
	Clarithromycin	81103-11-9
	Cloxacillin	7081-44-9
	Danofloxacin	112398-08-0
	Dicloxacillin	3116-76-5
	Doxycycline (anhydrous)	94088-85-4
	Doxycycline (monohydrate)	564-25-0
	Enoxacin	74011-58-8
	Enrofloxacin	93106-60-6
	Erythromycin	114-07-8
	Flumequine	42835-25-6
	Josamycin	16846-24-5
	Lincomycin	859-18-7
	Methicillin	61-32-5
	Minocycline	13614-98-7
	Norfloxacin	70458-96-7
	Novobiocin	1476-53-5
	Ofloxacin	82419-36-1
	Oleandomycin	3922-90-5
Oxacillin	66-79-5	
Oxytetracycline	79-57-2	
Penicillin G	61-33-6	
Penicillin V	87-08-1	

<b>Class / category</b>	<b>Name of the substance</b>	<b>CAS N°</b>
Antibacterial	Roxithromycin	80214-83-1
	Spiramycin	8025-81-8
	Sulfadiazine	68-35-9
	Sulfamerazine	127-79-7
	Sulfamethazine	57-68-1
Anticonvulsant	Sulfamethoxazole	723-46-6
	Sulfapyridine	144-83-2
	Carbamazepine	298-46-4
	Primidone	125-33-7
Antidepressant	Tetracycline	60-54-8
	Tiamulin	55297-95-5
	Citalopram	59729-32-7
	Escitalopram	128196-01-0
	Sertraline	79617-96-2
	Fluoxetine	54910-89-3
	Fluvoxamine	54739-18-3
	Paroxetine	61869-08-7
Antidiabetic	Glyburide (glibenclamid; glybenzcyclamide)	10238-21-8
	Metformin	657-24-9
Antiemetic	Diphenhydramine	88637-37-0
Antihistaminic	Loratadine	79794-75-5
Antihypertensive	Nadolol	42200-33-9
	Verapamil	52-53-9
	Aceclofenac	89796-99-6
	Acemetacin	53164-05-9
	Acetylsalicylic acid (aspirin)	50-78-2
	Alclofenac	22131-79-9
	Diclofenac	15307-86-5
	Fenoprofen	31879-05-7
	Fenoprofen calcium salt dihydrate	53746-45-5
	Ibuprofen	15687-27-1
	Indomethacin	53-86-1
	Ketoprofen	22071-15-4
	Meclofenamic acid	644-62-2
	Mefenamic acid	61-68-7
	Naproxen	22204-53-1
	Phenylbutazone	50-33-9
	Phenazone	60-80-0
	Propyphenazone	479-92-5
	Tolfenamic acid	13710-19-5

<b>Class / category</b>	<b>Name of the substance</b>	<b>CAS N°</b>
Anti-inflammatory	Aceclofenac	89796-99-6
	Acemetacin	53164-05-9
	Acetylsalicylic acid (aspirin)	50-78-2
	Alclofenac	22131-79-9
	Diclofenac	15307-86-5
	Fenoprofen	31879-05-7
	Fenoprofen calcium salt dihydrate	53746-45-5
	Ibuprofen	15687-27-1
	Indomethacin	53-86-1
	Ketoprofen	22071-15-4
	Meclofenamic acid	644-62-2
	Mefenamic acid	61-68-7
	Naproxen	22204-53-1
	Phenylbutazone	50-33-9
	Phenazone	60-80-0
Propyphenazone	479-92-5	
Tolfenamic acid	13710-19-5	
Antimicrobial agent	Clotrimazole	23593-75-1
Antineoplastic	Cyclophosphamide	50-18-0
	Cyclophosphamide (anhydrous form)	75526-90-8
	Daunorubicin	20830-81-3
	Doxorubicin	25316-40-9
	Epirubicin	56420-45-2
	Fluorouracil	51-21-8
	Ifosfamide	3778-73-2
Antiulcerative	Famotidine	76824-35-6
	Lansoprazole	103577-45-3
	Omeprazole	73590-58-6
	Ranitidine	66357-35-5
Antiviral	Acyclovir	59277-89-3
Anxiolytic	Alprazolam	28981-97-7
	Bromazepam	1812-30-2
	Diazepam	439-14-5
	Lorazepam	846-49-1
	Medazepam	2898-12-6
	Meprobamate	57-53-4
	Nordiazepam	1088-11-5
	Oxazepam	604-75-1
	Temazepam	846-50-4

<b>Class / category</b>	<b>Name of the substance</b>	<b>CAS N°</b>
Beta-Blockers	Acebutolol	37517-30-9
	Atenolol	29122-68-7
	Betaxolol	63659-18-7
	Bisoprolol	66722-44-9
	Carazolol	57775-29-8
	Metoprolol	37350-58-6
	Oxprenolol	6452-71-7
	Pindolol	13523-86-9
	Propranolol	525-66-6
	Sotalol	3930-20-9
	Timolol	91524-16-2
Blood viscosity agents	Pentoxifylline	6493-05-6
Bronchodilators	Albuterol	18559-94-9
	Albuterol sulfate	51022-70-9
	Clenbuterol	37148-27-9
	Fenoterol	1944-12-3
	Salbutamol	35763-26-9
	Terbutaline	23031-25-6
Diuretic	Caffeine	58-08-2
	Furosemide	54-31-9
	Hydrochlorothiazide	58-93-5
Lipid regulators	Bézafibrate	41859-67-0
	Clofibrac acid	882-09-7
	Etofibrate	56775-91-8
	Fenofibrate	49562-28-9
	Fenofibrac acid	26129-32-8
	Gemfibrozil	25812-30-0
	Lovastatin	75330-75-5
	Mevastatin	73573-88-3
	Pravastatin	81131-70-6
	Simvastatin	79902-63-9

<b>Class / category</b>	<b>Name of the substance</b>	<b>CAS N°</b>
Lipid regulators	Bézafibrate	41859-67-0
	Clofibric acid	882-09-7
	Etofibrate	56775-91-8
	Fenofibrate	49562-28-9
	Fenofibric acid	26129-32-8
	Gemfibrozil	25812-30-0
	Lovastatin	75330-75-5
	Mevastatin	73573-88-3
	Pravastatin	81131-70-6
	Simvastatin	79902-63-9
Sedatives, hypnotics	Acecarbromal	77-66-7
	Allobarbital	52-43-7
	Amobarbital	57-43-2
	Butalbital	77-26-9
	Hexobarbital	56-29-1
	Pentobarbital	76-74-4
	Aprobarbital	77-02-1
	Secobarbital sodium	309-43-3
Steroids and hormones	17-alpha-Estradiol	57-91-0
	17-alpha-Ethinylestradiol	57-63-6
	17-beta-Estradiol	50-28-2
	Beta-sitosterol	83-46-5
	Cholesterol	57-88-5
	Diethylstilbestrol	56-53-1
	Estriol	50-27-1
	Estrone	53-16-7
	Estrone 3-sulphate	
	Prednisolone	50-24-8
	Dexamethasone	50-02-2
	Bethametasone	
Mestranol	72-33-3	

<b>Class / category</b>	<b>Name of the substance</b>	<b>CAS N°</b>
Psychiatric drugs	Amitryptiline	50-48-6
	Doxepine	1668-19-5
	Imapramine	
	Nordiazepam	1088-11-5
	Zolpidem	82626-48-0
X-ray contrast media	Diatrizoate	117-96-4
	Iohexol	66108-95-0
	Iomeprol	78649-41-9
	Iopamidol	62883-00-5
	Iopromide	73334-07-3

## ANNEXE II

### SUBSTANCES EMERGENTES IDENTIFIEES PAR LE RESEAU NORMAN DANS LA CATEGORIE DES COSMETIQUES ET PRODUITS D'HYGIENE CORPORELLE (

Source : Liste réseau NORMAN <http://www.norman-network.net>)

Class / category	Name of the substance	CAS N°
Fragrances	Acetylcedrene	32388-55-9
	Benzylacetate	140-11-4
	Benzylsalicylate	118-58-1
	Camphor	76-22-2
	g-Methylionone	127-51-5
	Hexylcinnamaldehyde	101-86-0
	Isoborneol	124-76-5
	Isobornylacetate	125-12-2
	Isoquinoline	119-65-3
	d-Limonene	5989-27-5
	Methylidihydrojasmonate	24851-98-7
	Methylsalicylate	119-36-8
	p-t-Bucinal	80-54-6
	Terpineol	98-55-5
	Musk ketone	81-14-1
	Musk xylene	81-15-2
	Musk ambrette	83-66-9
	AHTN (Tonalide)	1506-02-1
	HHCB (Galaxolide)	1222-05-5
	OTNE	54464-57-2
AHDI (Phantolide)	15323-35-0	
ADBI (Celestolide)	13171-00-1	
ATII (Traseolide)	68140-48-7	
Preservatives	Methyl-paraben	99-76-3
	Ethyl-paraben	120-47-8
	Propyl-paraben	94-13-3
	Isobutyl-paraben	4247-02-3
Disinfectants / antiseptics	Triclosan	3380-34-5
	Methyltriclosan	
Sun-screen agents	4-Methylbenzylidene camphor (4MBC)	36861-47-9
	3-Benzylidene camphor (3BC)	
	Isopentyl-4-methoxycinnamate (IMC)	
	Benzophenone-1 (BP1)	119-61-9
	Benzophenone-2 (BP2)	
	4-Hydroxy benzophenone (4HB)	
	4,40-Dihydroxybenzophenone (4DHB)	
	Benzophenone-3 (BP3)	131-57-7

<b>Class / category</b>	<b>Name of the substance</b>	<b>CAS N°</b>
Sun-screen agents	Benzophenone-4 (BP4)	
	Butyl methoxydibenzoylmethane	87075-14-7
	Octyl methoxycinnamate (OMC)	
	Ethylhexyl methoxycinnamate	5466-77-3
	Benzyl salicylate (BS)	
	Phenyl salicylate (PS)	
	Para amino-benzoic acid (PABA)	
	Ethyl-4 amino benzoate (Et-PABA)	
	Octyl dimethyl para amino benzoate (OD-PABA)	
	Ethoxylated ethyl 4-amino benzoate (Peg25-PABA)	
	Eusolex	588-68-1
	Homosalate (HMS)	118-56-9
	Octyl salicylate (OS)	
	N,N-Diethyltoluamide	134-62-3
	Octocrylene (OC)	80135-31-5
	Oxybenzone	131-57-7
Bayrepeel	658051-75-3	
Carriers	Octamethylcyclotetrasiloxane (D4)	556-67-2
	Decamethylcyclopentasiloxane (D5)	541-02-6
	Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6)	540-97-6
	Hexamethyldisiloxane (HM or HMDS)	107-46-0
	Octamethyltrisiloxane (MDM)	107-51-7
	Decamethyltetrasiloxane (MD2M)	141-62-8
	Dodecamethylpentasiloxane (MD3M)	141-63-9
Insect repellents	N,N-diethyl-m-toluamide (DEET)	134-62-3

### ANNEXE III

**NIVEAUX DE CONCENTRATION DANS LES EAUX (les références citées dans ce tableau sont soit issues du rapport (Académie nationale de Pharmacie, 2008), soit elles sont citées dans la bibliographie)**

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Anticancéreux	Cyclophosphamide	146 ng/l (max 4500 ng/l) [Balanguer, 1999; Pillon, 2005]	2,2 -10,1 ng/l [Zuccato, 2000]			
	Ifosfamide	109 ng/l [Balanguer, 1999]; [Pillon, 2005] 1,91 µg/l [Kümmerer, 1997] Max 3000 ng/l [Balanguer, 1999]; [Pillon, 2005]	Très peu de données 0,8 ng/l (PEC calculée) [Kümmerer, 1997]			
	Méthotrexate					Détecté dans des eaux de boisson [Aherne, 1985]; [Ternes, 1998]
	Platine	Moyenne 0,6 µg/l (Pt total) Max 3000 ng/l [Balanguer, 1999]; [Pillon, 2005]				
	Tamoxifène	146-369 ng/l [Roberts et Thomas, 2006]	27 – 212 ng/l (moyenne 53 ng/l) [Thomas et Hilton, 2004 ; Roberts et Thomas, 2006]			
Antibiotiques	<i>Quinolones</i> (Ciprofloxacine, norfloxacine, enrofloxacine)	Faiblement dégradés par les STEP, mais le taux d'élimination peut améliorer selon traitement utilisé : 0,01 – 0,001 ng/l avec microfiltration et osmose inverse [Watkinson, 2007]	Fréquemment détectés dans les eaux de surface			

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Antibiotiques	Macrolides (lyncomycine, oleandomycine, roxithromycine, érythromycine, clarithromycine, tylosine)	Taux d'élimination: 33% [Göbel 2007] 0,05 – 0,6 µg/l dans un STEP à charbon activé 0,01 – 0,001 ng/l avec microfiltration et osmose inverse [Watkinson, 2007] Clarithromycine : 18,1 ng/l (médiane) [Zuccato, 2005] Concentrations élevées dans effluents d'élevage industriel (jusqu'à plusieurs mg/g de lisiers)	Fréquemment détectés dans les eaux de surface. Clarithromycine : 8,3 ng/l (max – rivière Po) [Zuccato, 2005] 20,3 ng/l (rivière Lambro) [Zuccato, 2005] 30 ng/l (max – rivière Elbe) ; 40 ng/l - rivière Saale [Wiegel, 1998]			Substance détectée dans des eaux de boisson : 1,7 ng/l (max) – Italie [Jones, 2005]
	Sulfonamides (sulfaméthoxazole)	Taux d'élimination dépend du traitement utilisé (80% dans un bioréacteur à membrane [Göbel, 2007; 92% avec microfiltration et osmose inverse [Watkinson, 2007]). 0,05 – 0,6 µg/l effluent de STEP à charbon activé Dans les fermes piscicoles les concentrations varient du ng/l au µg/l : 0,10 - >15µg/l sulfaméthoxine	Fréquemment détectés dans les eaux de surface Sulphaméthoxazole 40ng/l; 70 ng/l (max) [Wiegel, 1998] Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (R. Loos, 2009) : - Fréquence de détection 75% des échantillons - Moyenne : 76 ng/l (max 4072 ng/l) - Médiane : 15 ng/l - Per90 : 104 ng/l	Sulfaméthazine [Hamscher, 2005] et sulfaméthoxazole [Sacher, 2001] détectés dans les eaux souterraines en concentration jusqu'à 240-410 ng/l		
Antibiotiques	Tétracyclines	Concentrations élevées dans effluents d'élevage industriel (jusqu'à plusieurs mg/g de lisiers)	Fréquemment détectés dans les eaux de surface		Dans les fermes piscicoles les concentrations varient du ng/l au µg/l – 0,17 – 10µg/l (oxytétracycline ; 0,10 – 0,61 µg/l tétracycline) [Thurman, 2003]	

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Hormones	Œstrogènes	<p>Plus de 80% sont éliminés dans les boues activées, mais des réactions de déconjugaison et d'oxydation des métabolites et de régénération des composés parents dans les effluents sont possibles [Ternes, 1999 ; Baronti, 2000] ; c'est la raison pour laquelle on retrouve systématiquement l'estrone dans la Seine, la Marne et l'Oise (Académie nationale de Pharmacie, 2008).</p>	<p>Les niveaux de concentration sont de l'ordre du ng/l pour tous les œstrogènes (EE2, E2, E3, E1) testés dans les eaux de surface (1-3 ng/l) (Besse et Garric, 2007).</p> <p>N.B. Ces données concernent la fraction dissoute dans la colonne d'eau. Les œstrogènes étant relativement lipophiles, ces molécules peuvent s'adsorber sur les matières en suspension et sur les sédiments où ils peuvent contaminer les organismes benthiques (Lai et al, 2000). Les sédiments pourraient représenter une part non négligeable de la charge totale en polluants (et donc en œstrogènes) des rivières (Besse et Garric, 2007).</p> <p>Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (Loos, 2009) - estrone :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence de détection : 16% des échantillons (LOD = 5 ng/l)</li> <li>- Moyenne : 4 ng/l (max 81 ng/l)</li> <li>- Médiane : 0 ng/l</li> <li>- Per90 : 10 ng/l</li> </ul> <p>N.B. 17beta-estradiol et le 17alpha-ethinylestradiol n'ont jamais été détectés dans cette campagne (LOD = 5 ng/l)</p>			

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Hormones	Progestatifs	Faible nombre de mesures de terrain. Molécules les plus fréquemment recherchées : noréthistérone, lévonorgestrel, progestérone. Retrouvés dans des effluents de STEP en Espagne (Petrovic, 2002) (Lopez de Alda, 2002) en concentrations de l'ordre du ng/l (sauf noréthistérone jusqu'à 17,4 ng/l).  Possible déconjugaison des métabolites et régénération des composés parents	Pas retrouvées dans d'autres études en France (estuaire de la Seine) (Budzinski, 2005)  Présence de plusieurs progestatifs dans les sédiments de rivières espagnoles (0,15-6,82 ng/g) (Lopez de Alda, 2002)  Les quelques données sur l'occurrence dans les milieux semblent suggérer que ces composés pourraient se retrouver préférentiellement au niveau des sédiments (Besse et Garric, 2007).			
Hypolipémiants	Acide clofibrrique (métabolite du clofibrate)	Substance toujours présente dans les effluents	Substance toujours présente	Substance toujours présente  Concentrations jusqu'à 4 µg/l [Heberer, 1997]	Substance toujours présente  1-2 ng/l dans la mer du Nord [Buser 1998]  Jusqu'à 78 ng/l dans la mer du Nord [Ternes et Daughton, 1999]  N.B. Concentrations supérieures à celles de mécropop !)	Substance toujours présente  Concentrations jusqu'à 270 ng/l dans des échantillons d'eau de robinet [Heberer, 1997]  170 ng/l [Heberer, 2002]  Substance détectée dans des eaux de boisson [Jones, 2005] : 270 ng/l (max)

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Hypolipémifiants	Bézafibrate		<p>70 (max) - rivière Elbe ; 130 - rivière Saale [Wiegel, 1998]</p> <p>150 ng/l (médiane) - rivière Rhin [Ternes, 1998]</p> <p>Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (Loos, 2009) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence de détection : 55% des échantillons</li> <li>- Moyenne : 32 ng/l (max 1235 ng/l)</li> <li>- Per90 : 56 ng/l</li> </ul>			Substance détectée dans des eaux de boisson [Jones, 2005] : 27 ng/l (max)
	Gemfibrozil	Le gemfibrozil n'est pas complètement retenu, même dans des stations utilisant l'ozonation et les charbons actifs	<p>Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (R. Loos, 2009) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence de détection : 35% des échantillons</li> <li>- Moyenne : 29 ng/l (max 970 ng/l)</li> <li>- Per90 : 17 ng/l</li> </ul>	<p>Ecarts de concentration importants possible :</p> <p>détecté dans une usine de potabilisation à un teneur de 340 ng/l [Heberer 1997] ; [Heberer 2002]</p>		<p>Substance détectée dans des eaux de boisson [Drewes, 2002] ; [Stan, 1994]</p> <p>Substance détectée dans des eaux de boisson : 70 ng/l (max) – Canada [Jones, 2005]</p>

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diclofénac	Présence fréquente due au faible taux d'élimination dans les STEP (17-70%).	40 ng/l (max) – rivière Elbe ; 50 ng/l – rivière Saale [Wiegel 1998] 150 ng/l (médiane) – rivière Rhin [Ternes, 1998] Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (Loos, 2009) : - Fréquence de détection : 83% des échantillons - Moyenne : 17 ng/l (max 247 ng/l) - Per90 : 43 ng/l	Ecarts de concentration importants possible : détecté dans une usine de potabilisation à un teneur de 380 ng/l [Heberer 1997] ; [Heberer 2002]		Substance détectée dans des eaux de boisson : 6 ng/l (max) – Allemagne [Jones, 2005] 2,5 ng/l (max) - France [Togola, 2008]
	Ibuprofène	Taux d'élimination dans les STEP > 95% [Buser, 1999], mais ces taux peuvent varier fortement d'une station d'épuration à l'autre (Lindqvist et al. 2005) et aussi en fonction de l'âge des boues activées (Janex-Habibi et al, 2004). De plus, cette efficacité n'empêche pas qu'il ait été détecté à des concentrations élevées dans les eaux superficielles dans de nombreux pays (Académie nationale de Pharmacie, 2008). 5044 ng/l (médiane) – 826 ng/l (max) [Ashton, 2004]	70 ng/l (médiane) [Ternes, 1998] 13 ng/l (max – rivière Po) ; 20 ng/l - rivière Lambro [Zuccato, 2005] Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (Loos, 2009) : - Fréquence de détection : 62% des échantillons - Moyenne : 395 ng/l (max 31323 ng/l) - Médiane : 6 ng/l - Per90 : 220 ng/l	Ecarts de concentration importants possible : détecté dans une usine de potabilisation à un teneur de 200 ng/l [Heberer 1997] ; [Heberer 2002]		Substance détectée dans des eaux de boisson : 0,6 ng/l (max) - France [Togola, 2008]

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Kétoprofène		<p>Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (R. Loos, 2009) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence de détection : 14% des échantillons</li> <li>- Moyenne : 10 ng/l (max 239 ng/l)</li> <li>- Médiane : 0 ng/l</li> <li>- Per90 : 17 ng/l</li> </ul>	<p>Ecarts de concentration importants possible :</p> <p>défecté dans une usine de potabilisation à un teneur de 30 ng/l [Heberer 1997] ; [Heberer 2002]</p>		<p>Substance détectée dans des eaux de boisson :</p> <p>3 ng/l (max) - France [Togola, 2008]</p>
	Naproxène		<p>Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (Loos, 2009) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence de détection : 69% des échantillons</li> <li>- Moyenne : 38 ng/l (max 2027 ng/l)</li> <li>- Médiane : 4 ng/l</li> <li>- Per90 : 47 ng/l</li> </ul>			<p>Substance détectée dans des eaux de boisson :</p> <p>0,2 ng/l (max) - France [Togola, 2008]</p>

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Acide acétilsalicylique	Bien dégradé dans les STEP et donc rarement retrouvé dans les effluents (tout comme le paracétamol) (Académie nationale de Pharmacie, 2008).	Métabolites comme l'acide salicylique ont été détectés (0,5 µg/l) [Ternes, 1998]	Ecarts de concentration importants possible : détecté dans une usine de potabilisation à un teneur de 1225 ng/l [Heberer 1997] ; [Heberer 2002]		
Beta-bloquants	Métoprolol	910-1070 ng/l [Vieno, 2006]  70 ng/l (max - aval de STEP) ; 190ng/l (effluent de STEP) [Bendz, 2005] (Besse et Garric, 2007)	45 ng/l (médiane) [Ternes, 1998]	Beta-bloquants retrouvés dans 39 des 105 échantillons d'eaux souterraines (concentrations de l'ordre de 10 ng/l) [Sacher, 2001]		
	Aténolol	40-440 ng/l [Vieno, 2006]				
	Propranolol	(Besse et Garric, 2007) 215 ng/l (médiane) (aval de STEP) ; 29 ng/l (max) (aval de STEP) [Ashton, 2004]  10 ng/l (max) (aval de STEP) ; 30 ng/l (effluent de STEP) [Bendz, 2005]	12 ng/l (max) [Ternes, 1998]			

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Antidépresseurs et anxiolytiques	Diazépam	Détecté dans tous les échantillons de STEP, mais à des concentrations qui ne dépassent pas 4 ng/l				Substance détectée dans des eaux de boisson [Zuccato, 2000]  23,5 ng/l (max) – Italie [Jones, 2005]
	Fluoxétine	1,2 ng/l (effluent de STEP) [Vasskog, 2006]				
	Paroxétine	1,6 ng/l (effluent de STEP) [Vasskog, 2006]				
	Citalopram	62 ng/l (effluent de STEP) [Vasskog, 2006]				
Anticonvulsivants	Carbamazépine	Substance toujours présente due à faible taux d'élimination dans les STEP (<10% [Ternes, 1998])  Concentration jusqu'à 1µg/l dans les effluents	Substance toujours présente parfois à des concentrations supérieures à celles des effluents (autour de 1µg/l) [Ternes, 1998] ; [Heberer, 2002] ; [Andreozzi, 2003] ; [Vieno, 2006]  Campagne de surveillance organisée par JRC (plus de 100 rivières dans 27 pays) (Loos, 2009) :  - Fréquence de détection : 95% des échantillons - Moyenne : 248 ng/l (max 11561 ng/l) - Médiane : 75 ng/l - Per90 : 308 ng/l	Substance toujours présente	Substance toujours présente	Substance détectée dans des eaux de boisson [Drewes, 2002] ; [Stan, 1994]  Substance détectée dans des eaux de boisson :  258 ng/l (max) – USA [Jones, 2005]  43,2 ng/l (max) – France [Togola, 2008]

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Anticonvulsivants	Primidone	Substance omniprésente dans les effluents		Ecarts de concentration importants possible :  détecté dans une usine de potabilisation à un teneur de 690 ng/l [Heberer 1997] ; [Heberer 2002]		
Analgésiques et antipyrétiques	Métamizole et ses métabolites	Aminoantipyrine, 4-acétyl-aminoantipyrine, 4-formyl-aminoantipyrine hospitaliers (STEP)				
	Dextro	682 ng/l (médiane)  58 ng/l (aval de STEP) [Ashton, 2004]				
Diurétiques	Furosemide	585 ng/l (médiane) (effluent de STEP)	67,2 ng/l (max) (rivière Po)  254,7 ng/l (rivière Lambro) [Zuccato, 2005]			

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Produits de contraste	lopamidol	<p>Concentrations de l'ordre du µg/l [Ternes, Hirsch, 2000]</p> <p>Jusqu'à 15µg/l</p> <p>Teneurs élevées en relation avec la présence d'hôpitaux</p> <p>Substance non ionique qui peut être réduite de 75% par adsorption sur charbons actifs + ozonation intermédiaire</p>	<p>Accumulation environnementale élevée due à utilisation importante, métabolisme humain réduit et élimination médiocre dans les STEP.</p> <p>Jusqu'à 0,49 µg/l (médiane) [Ternes, Hirsch, 2000]</p>	<p>Produits de contraste iodés retrouvés dans 39 des 105 échantillons d'eaux souterraines (concentrations de l'ordre de 10 ng/l) [Sacher, 2001]</p> <p>Concentration max jusqu'à 2,4 µg/l retrouvée dans eaux souterraines</p>		<p>Produits de contraste iodés retrouvés dans des eaux de boisson [Putschew, 2006]</p>
	lopromide	<p>Concentrations de l'ordre du µg/l [Ternes, Hirsch, 2000]</p> <p>Jusqu'à 11µg/l</p> <p>Teneurs élevés en relation avec la présence d'hôpitaux</p> <p>Substance non ionique qui peut être réduite de 75% par adsorption sur charbons actifs + ozonation intermédiaire</p>	<p>Accumulation environnementale élevée due à utilisation importante, métabolisme humain réduit et élimination médiocre dans les STEP.</p>			

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Produits de contraste	Ioméprol	Concentrations de l'ordre du µg/l [Ternes, Hirsch, 2000] 8,7 µg/l Teneurs élevés en relation avec la présence d'hôpitaux Substance non ionique qui peut être réduite de 75% par adsorption sur charbons activés + ozonation intermédiaire	Accumulation environnementale élevée due à utilisation importante, métabolisme humain réduit et élimination médiocre dans les STEP.			
	Diatrizoate	Concentrations de l'ordre du µg/l [Ternes, Hirsch, 2000] 8,7 µg/l Teneurs élevés en relation avec la présence d'hôpitaux Acide diatrizoïque (substance ionique – adsorption incomplète sur charbons activés)	Accumulation environnementale élevée due à utilisation importante, métabolisme humain réduit et élimination médiocre dans les STEP.  Jusqu'à 0,23 µg/l (médiane) [Ternes, Hirsch, 2000]  Max jusqu'à 100 µg/l (petites rivières)			
	Iohexol	Concentrations de l'ordre du µg/l [Ternes, Hirsch, 2000] Teneurs élevées en relation avec la présence d'hôpitaux Substance non ionique qui peut être réduite de 75% par adsorption sur charbons activés + ozonation intermédiaire	Accumulation environnementale élevée due à utilisation importante, métabolisme humain réduit et élimination médiocre dans les STEP.			

Famille	Substance	Eaux de rejet (STEP)	Eaux de surface	Eaux souterraines	Eaux marines	Eaux destinées à la consommation humaine
Produits de diagnostic	Gadolinium (lanthanide)	Présent dans les effluents des STEP à des taux jusqu'à 100 µg/l	Présent aussi dans les eaux de surface contaminées à des teneurs de 0,2 µg/l (très supérieurs aux valeurs de fond de 0,001 µg/l) [Kümmerer, 2000] ; [Elbaz-Poulichet, 2002] ; [Heberer, 2002]			

**ANNEXE IV**  
**LISTE DE MOLECULES PRIORITAIRES SELON LES RESULTATS DE LA**  
**METHODOLOGIE DEVELOPPEE PAR (Besse et Garric, 2007)**

<b>Molécule</b>	<b>Classe chimique et usage thérapeutique</b>
Anticancéreux cytostatiques	
Hydroxycarbamide	-
Fluorouracile	Antimétabolite
Imatinib	Inhibiteur des protéines kinases
Cyclophosphamide	Agent alkylant
Ifosfamide	Agent alkylant
Etoposide	Alcaloïde végétal
Médicaments hormonaux et anti-hormonaux	
Ethinylestradiol	Œstrogène synthétique
Progestérone	Progestatif naturel
Dydrogestérone	Progestatifs synthétiques
Chlormadinone	
Nomegestrel	
Drospirénone	
Norethistérone	
Levonorgestrel	
Tamoxifène	Anticancéreux (anti-œstrogène)
Autres médicaments	
Acide valproïque	Anticonvulsivant
Allopurinol	Antigoutteux
Amiodarone	Antiarythmique
Amoxicilline	ATB pénicilline
Amphotéricine B	Antifongique
Aténolol	ATH Béta bloquant
Bézafibrate	Fibrate

<b>Molécule</b>	<b>Classe chimique et usage thérapeutique</b>
Autres médicaments	
Buflomédil	Anti-ischémique
Carbamazépine	Anticonvulsivant
Ceftriaxone	ATB céphalosporine
Ciprofloxacine	ATB fluoroquinolone
Clarithromycine	ATB macrolide
Cyamémazine	Neuroleptique
Diclofénac	AINS arylcarboxylique
Diosmétine	Flavonoïde
Doxycycline	ATB cycline
Erythromicine	ATB macrolide
Fluoxétine	Antidépresseur IRS
Fosfomycine	ATB phosphonique
Furosémide	Diurétique
Gemfibrozil	Fibrate
Hydrochlorothiazide	Diurétique
Ibuprofène	AINS arylcarboxilique
Kétoprofène	AINS arylcarboxilique
Losartan (ou valsartan de la même classe)	ATH sartan
Metformine	Antidiabétique
Métronidazole	Antiparasitaire
Naftidrofuryl	Anti-ischémique
Naproxène	AINS arylcarboxilique
Ofloxacine	ATB fluoroquinolone
Oxazepam	Benzodiazépine
Paracétamol	Analgésique
Pravastatine	Statine

Molécule	Classe chimique et usage thérapeutique
Autres médicaments	
Prednisolone	Glucocorticoïde
Pristinamycine	ATB
Propranolol	ATH Béta-bloquant
Ranitidine	Anti-ulcéreux
Sertraline	Antidépresseur IRS
Sotalol	ATH Béta-bloquant
Sulphaméthoxazole	ATB sulfamide
Tramadol	Analgésique
Triméthoprim	ATB benzyl-pyrimidine
Métabolites	
Acide salicylique	
Acide fénofibrique	
Périndoprilate	
Déméthyltramadol	
Hydroxy-ibuprofène	
Carboxy-ibuprofène	
Actylsulfaméthoxazole	
14-hydroxy-clarithromycine	
Norfluoxétine	
Desméthylvenlafaxine	
Hydroxy-métronidazole	
Dérivé beta-hydroxy-acide de la simvastatine	
2-hydroxy-atorvastatine	
4-hydroxy-atorvastatine	

ATB : antibiotique ; ATH : antihypertenseur ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien